

ОБ УЧАСТИИ L-ВАЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В опытах на крысах и кроликах установлено, что формирование терморегуляторных реакций на действие бактериального эндотоксина зависит от содержания аминокислоты L-валина в плазме крови и активности аргиназы печени. Снижение содержания L-валина в крови и повышение активности L-аргиназы печени является важным патогенетическим фактором эндотоксिनотической лихорадки, а повышение уровня L-валина в крови и угнетение L-аргиназы в печени является одним из факторов эндогенного антипиреза.

Ключевые слова: эндотоксिनотическая лихорадка, температура тела, L-валин.

A.F. Vismont

ABOUT PARTICIPATION OF L-VALINE IN THE BODY TEMPERATURE REGULATION DURING ENDOTOXIN FEVER

The formation of the thermoregulatory reactions on the endotoxine depends on the serum L-valine content and liver arginase activity was established in the experiments on rats and rabbits. Decrease of blood L-valine content and increase of liver L-arginase activity is a significant pathogenetic factor of endotoxin fever, and elevation blood L-valine level and L-arginase depression in liver is one of the endogenous antipyretic factors.

Key words: endotoxin fever, body temperature, L-valine.

В последнее время в нашей стране и за рубежом наблюдается повышение интереса к физиологии и биохимии, фармакологии и вопросам клинического применения аминокислот и их производных. Однако, по проблеме влияния аминокислот на температуру тела, на терморегуляцию при лихорадке, имеются лишь единичные разрозненные данные [1, 2, 3].

Ранее нами было показано, что как центральное так и системное введение в организм аминокислоты L-аргинина, а также L-валина оказывает антипиретический эффект [2, 3] и что повышение функциональной активности L-аргиназы печени имеет важное значение в патогенезе эндотоксिनотической лихорадки [4, 5]. Однако, значимость L-валина крови в процессах теплообмена при лихорадочных состояниях остается невыясненной, хотя его участие в этих процессах вполне закономерно, учитывая, что L-валин является ингибитором L-аргиназы печени [8, 11], активность которой будет сказываться на активности L-аргинин-NO-системы, системы имеющей важное значение в регуляции физиологических и патологических процессов [7, 9], в механизмах терморегуляции и патогенезе лихорадки [1, 9].

Цель исследования – выяснить значимость L-валина в регуляции температуры тела при эндотоксिनотической лихорадке.

Материал и методы

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах и кроликах самцах. Для создания общепринятой модели эндотоксिनотической лихорадки использовали эндотоксин *E. Coli* (серотип 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно в дозе 5 и 50 мг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мг/кг. Для выяснения значимости аргиназы печени в регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^o-гидроксинор-L-аргинин (nor NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Roth GmbH+Co.KG, Германия). Nor NOHA в дозе 10 мг/кг вводили крысам внутривенно ежедневно, а L-валин в дозе 100 мг/кг внутривенно через день, в течение недели, а кроликам – однократно, внутривенно на высоте эндотоксिनотической лихорадки.

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [6]. Активность аргиназы печени определяли спектрофото-

метрически [10]. У крыс и кроликов ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США). Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В опытах установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n=12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3°C, 1,2°C, 1,8°C, 1,2°C и 0,7°C ($p<0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин. после инъекции эндотоксина и составляла 38,9±0,11; 38,8±0,12; 39,4±0,10; 38,8±0,13 и 38,3±0,12°C соответственно. После введения ЛПС в дозе 50 мкг/кг имело место более выраженное и длительное повышение температуры тела (рис.). Введение в кровоток ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n=9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин. после введения ЛПС возрастала на 0,6°C, 1,3°C, 1,6°C и 1,2°C ($p<0,001$) и составляла соответственно 39,2±0,12; 39,9±0,10; 40,2±0,11 и 39,8±0,12°C.

Действие ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс ($n=8$) через 120, 240 и 330 мин после введения экзопирогена приводило к повышению активности аргиназы в печени на 53,1%, 31,3% и 23,3% ($p<0,05$) соответственно, по сравнению с контролем. Активность аргиназы в печени у крыс контрольной группы через 120, 240 и 330 мин после внутрибрюшинного введения физраствора составляла 5,63±0,27 ($n=8$), 5,26±0,31 ($n=7$) и 5,38±0,29 ($n=7$) мкмоль мочевины/г сырой ткани·ч.

В условиях эндотоксической лихорадки, через 120 мин. после инъекции ЛПС (50 мкг/кг), в плазме крови у крыс ($n=7$) снижалось содержание аминокислоты L-валина на 21,1% и составляло 133,6 ± 8,12 мкмоль/л.

В опытах на крысах ($n=8$) установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение *nor*-NOHA в дозе 10 мг/кг в течение недели, как и L-валина в дозе 100 мг/кг через день в течение недели достоверно не сказывается на ректальной температуре и приводит к снижению активности аргиназы

печени на 71,2% ($p<0,05$) и 83,5% ($p<0,05$).

Выявлено, что лихорадочная реакция на внутрибрюшинное введение ЛПС у крыс ослабляется предварительным ежедневным внутрибрюшинным введением в течение 7 дней раствора *nor*-NOHA (10 мг/кг), и полностью устраняется предварительным внутрибрюшинным введением аминокислоты L-валина в дозе 100 мг/кг (рис.).

Так, температура тела у крыс в контроле (через 7 дней после ежедневного внутрибрюшинного введения 1,0 мл физраствора) под влиянием внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции эндотоксина, повышалась на 1,2±0,14 °C ($n=10$) и 1,1±0,11 °C ($n=10$) соответственно, а в условиях действия *nor*-NOHA через 2 и 3 ч после введения ЛПС – на 0,4±0,06 и 0,3±0,02 °C ($n=8$). В условиях действия в организм L – валина, лихорадочная реакция у крыс на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50 мкг/кг (см. рис.).

В опытах на кроликах показано, что введение в кровоток L-валина (100мг/кг) на высоте подъема температуры тела при эндотоксической лихорадке (через 60 мин от момента инъекции ЛПС) приводит к понижению температуры тела и ослаблению лихорадки. Так, через 15 и 30 мин после введения L-валина ректальная температура на высоте лихорадки снижалась по сравнению с контролем на 0,5±0,08 ($p<0,05$) и 0,7±0,10 °C ($p<0,05$). Через 60 мин после инъекции L-валина антипиретический эффект препарата уже отсутствовал.

Таким образом, формирование терморегуляторных реакций на действие ЛПС у крыс и кроликов зависит от содержания в плазме крови аминокислоты L-валина и активности аргиназы печени. Снижение содержания L-валина в крови является важным патогенетическим фактором эндотоксической лихорадки, а повышение его уровня в крови является одним из факторов эндогенного антипиреза. Очевидно, аргиназу печени и L-валин можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции теплообмена при бактериальной эндотоксемии, сопровождающейся лихорадкой.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинаина / Ф. И. Висмонт, Н. Н. Степаненко // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 1997. № 2. С. 102 – 106.
2. Висмонт, А. Ф. Об участии L-аргинаина в центральных механизмах эндогенного антипиреза при бактериальной эндотоксемии / А. Ф. Висмонт // Актуальные проблемы современной медицины 2006: материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 80-летию БГМУ / под ред. С. Л. Кабака, А. С. Леонтьюка. Минск: БГМУ, 2006. Ч. 1. С. 73 – 75.
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия и дизрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости мед.-биол. наук. 2008. № 1 – 2. С. 41 – 46.
4. Висмонт, А. Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Весці НАН Беларусі. 2010. № 4. С. 20 – 24.
5. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участия в регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксемии / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Доклады НАН Беларусі. 2011. Т. 55, № 2. С. 83 – 87.
6. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях // В сб. тез. Республ. науч. конф. по аналитической химии с междунар. участием «Аналитика РБ – 2010». Минск, 14 – 15 мая 2010. Минск, 2010. С. 126.
7. Тейлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота печени: регуляция и функции / Б. С. Тейлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // Биохимия. 1998. Т. 63, № 7. С. 905 – 923.
8. Carvajal, N. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginases by proline and branched-chain amino acids / N. Carvajal, S. D. Cederbaum // Biochim. Biophys. Acta. 1986. Vol. 870, № 2. P. 181 – 184.
9. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control // News Physiol. Sci. 1999. Vol. 14, № 2. P. 30 – 36.

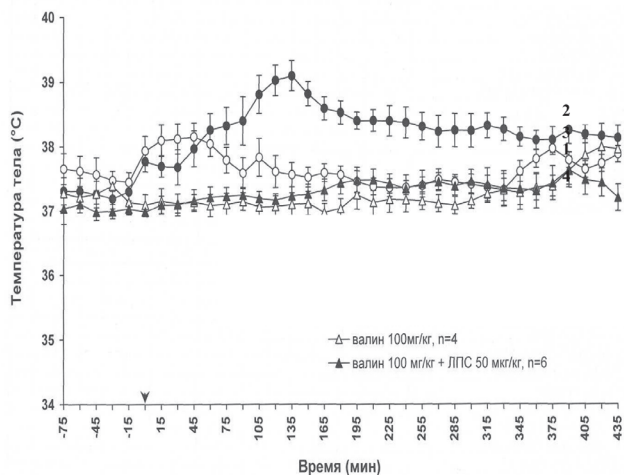


Рис. Изменения ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1- физраствора ($n=8$); 2- ЛПС (50 мкг/кг, $n=6$); 3 - L-валина (100 мг/кг, $n=6$); 4 - ЛПС (50 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100 мг/кг, $n=6$).

Стрелка - момент введения ЛПС (50 мкг/кг).

n - количество животных в группе.

10. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* 1971. Vol. 39, № 2. P. 412 – 417.

11. Lorzynski, G. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at phys-

iological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle / G. Lorzynski, C. V. Suschek, V. Kolb-Bachoten // *Nitric Oxide.* 2006. Vol. 14, № 4. P. 300 – 308.

Поступила 31.05.2011 г.