

Государственное ведущее высшее учебное учреждение  
«Белорусский государственный медицинский университет»

УДК 612.015.33:[612.351+612.56]:576.8.097.29

**СТЕПАНОВА**

**Наталья Александровна**

**РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ  
ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ТЕМПЕРАТУРЫ  
ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ**

14.00.16 – Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Минск, 2003



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Одной из важнейших задач современной физиологии и медицины является выяснение механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и её поддержания при ряде патологических состояний, сопровождающихся лихорадкой [Гурин В.Н., 1993; Иванов К.П., 1993; Висмонт Ф.И., 1990; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999; 2000; Zeisberger E., 1998]. Успешное решение этой проблемы будет способствовать разработке новых подходов оптимальной коррекции функций при целом ряде заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, сопровождающихся повышением температуры тела, а также повышению устойчивости организма к действию экзо- и эндотоксинов.

Известно, что резистентность к факторам среды обитания, в частности, к действию микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов, определяется функциональным состоянием печени [Маянский Д.Н., 1985; Mathison J. et al., 1991]. Особую роль в механизмах защитных реакций организма при состояниях, сопровождающихся бактериальной эндотоксемией играет детоксикационная функция печени. В ряде наблюдений прослежено соответствие между накоплением эндотоксинов в крови, признаками недостаточности печени и развитием лихорадочного состояния [Маянский Д.Н., 1985; Висмонт Ф.И., 1999; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 2000]. Имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что между процессами детоксикации и регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь [Saad B. et al., 1995; Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999; 2000; Висмонт Ф.И., Грищенко К.Н., 2002]. Известно, что от функционального состояния печени зависит образование и уровень в крови целого ряда цитокинов – важнейших медиаторов «ответа острой фазы» и лихорадки, а также активность процессов деградации йодсодержащих гормонов щитовидной железы [Фабри З.Й. и др., 1985; Таракулов Я.Х. и др., 1991], имеющих важное значение в терморегуляции [Clark W.G., Lipton J.M., 1983; Божко А.П., Городецкая И.В., 1998; Кубарко А.И. и др., 1998]. Однако механизмы участия детоксикационной функции печени в регуляции температуры тела при лихорадке изучены недостаточно и во многом не ясны.

Рядом исследователей показано, что монооксид азота (NO) имеет значение в механизмах регуляции температуры тела [Гурин А.В., 1997, 1998; Shmid H.A. et al., 1998; Gerstberger R., 1999]. Установлено, что при лихорадке повышается уровень конечных продуктов элиминации NO [Shmid H.A. et al., 1998]. Обнаружено, что NO участвует в модуляции иммунного ответа в фагоцитирующих клетках [Реутов В.П. и др., 1998; Coleman J.W., 2001], которые являются местом образования эндогенных пирогенов.

В последние годы установлено, что при ряде экстремальных состояний организма, включая эндотоксемию и септический шок, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NO-синтазы [Curran R.D. et al., 1990; Geller D.A. et al., 1993]. Установлено, что агентами, ответственными за индукцию NO-

синтазы в гепатоцитах являются ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [Geller D.A. et al., 1995] – предполагаемые на сегодняшний день основные «медиаторы» лихорадки. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на разнообразные физиологические процессы, в частности, на способность гепатоцитов синтезировать так называемые «белки острой фазы» [Тэйлор Б.С. и др., 1998], между уровнем которых в крови и функциональной активностью терморегуляторных структур существует тесная взаимосвязь [Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., 1999; 2000; Sandakov D.B., 1999].

Способность печени метаболизировать разнообразные лекарственные соединения, токсины, продукты метаболизма определяется активностью гемсодержащих белков типа цитохрома P-450. NO как экзогенного, так и эндогенного происхождения способен влиять на активность этой важной ферментной системы, чем, очевидно, можно объяснить наблюдаемое в клинике изменение метаболизма лекарственных и токсических соединений в печени при ряде системных воспалительных процессов [Хаценко О., 1997; Carlson T.J., Billings R.E., 1996; Morgan E.T., 1997].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные выяснению биологической роли монооксида азота, его значимости в процессах жизнедеятельности, остается неизученным влияние NO на процессы детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке, хотя его участие в этих процессах вполне закономерно. Отсутствуют данные об участии NO в регуляции тиреоидного статуса. Учитывая важную роль гормонов щитовидной железы в поддержании температурного гомеостаза, исследования в этой области представляются весьма целесообразными.

Изучение роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела в условиях эндотоксической лихорадки позволило бы получить новые данные, важные для понимания механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций организма при действии бактериальных эндотоксинов, а также осуществлять коррекцию этих процессов при помощи веществ, регулирующих активность синтеза NO в организме.

**Связь работы с крупными научными программами.** Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы, проводимой на кафедре патологической физиологии БГМУ по теме: "Роль функциональной недостаточности печени в механизмах регулирования теплового гомеостаза и терморезистентности" (№ государственной регистрации 1998877) и "Экспериментальное изучение роли детоксикационной функции печени и ингибиторов протеиназ крови, ею синтезируемых, в механизмах регулирования теплового гомеостаза и терморезистентности" (№ государственной регистрации 20004082), входящих в государственную программу фундаментальных исследований на 2001 - 2005 гг.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является выяснение роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Для реализации указанной цели определены следующие задачи:

1. Исследовать влияние некоторых ингибиторов NO-синтазы на процессы теплообмена, перекисного окисления липидов и показатели детоксикационной функции печени, а также тиреоидный статус организма у крыс и кроликов.
2. Выяснить особенности формирования терморегуляторных реакций, изменения детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса у экспериментальных животных при действии бактериального эндотоксина пирогенала в условиях угнетения синтеза NO в организме.
3. Установить характер изменений эффекторных процессов терморегуляции, детоксикационной функции печени, состояния системы гипофиз – щитовидная железа у экспериментальных животных после интрагастрального введения  $\text{CCl}_4$  в условиях депрессии синтеза NO в организме.
4. Выявить значимость NO в реализации повреждающего действия  $\text{CCl}_4$  на процессы энергообеспечения организма и терморегуляции.
5. Выяснить особенности влияния внутрибрюшинного введения бактериального эндотоксина на процессы терморегуляции, детоксикации и состояние системы гипофиз – щитовидная железа при токсическом поражении печени  $\text{CCl}_4$  у крыс в условиях угнетения в организме животных процессов образования NO.
6. Изучить влияние интрагастрального введения трийодтиронина на температуру тела, состояние процессов детоксикации и энергообеспечения у крыс в условиях угнетения в их организме синтеза NO.

**Объект и предмет исследования.** Объект исследования – белые беспородные крысы и кролики самцы, изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма). Предмет исследования – процессы детоксикации, обмена белков, перекисного окисления липидов, активность системы гипофиз – щитовидная железа, температура тела.

**Гипотеза.** Активность процессов синтеза монооксида азота в организме, оказывая влияние на функциональное состояние печени, её детоксикационную функцию, процессы дейодирования гормонов щитовидной железы, а, следовательно, определяя степень эндотоксемии, уровень тиреоидных гормонов в крови, а также активность процессов образования и деградации физиологически активных веществ, имеющих важное значение в механизмах терморегуляции, определяет температурный гомеостаз и вносит значительный вклад в механизмы его поддержания при действии бактериальных эндотоксинов.

**Методология и методы проведения исследования.** В работе использованы известные экспериментальные модели: эндотоксической лихорадки, гипер- и гипотиреоза, острого токсического поражения печени, а также применялись современные физиологические, биохимические, радиоиммунные и фармакологические методы исследования.

Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид пирогенал. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным масляного раствора  $CCl_4$ . Для блокады синтеза NO применяли неселективные ингибиторы NO-синтазы L-NNA и L-NAME. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили при помощи тиреостатика мерказолила. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический трийодтиронина гидрохлорид.

В опытах на крысах и кроликах изучали в динамике показатели физической и химической терморегуляции. О процессах химической терморегуляции у экспериментальных животных судили по таким показателям, как количество потребляемого животными кислорода, активность дыхательных ферментов печени – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-С-оксидазы (ЦО), уровень неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глюкозы в крови. Детоксикационную функцию печени, степень эндогенной интоксикации оценивали по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови "средних молекул" (СМ) и степени её токсичности (СТК). Выраженность цитолиза в печени оценивали по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), а также по их отношению (АлАТ/АсАТ). Для оценки белоксинтезирующей функции печени применяли биохимические методы определения концентрации в плазме крови общего белка и альбуминов. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы (КТ) и содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ). Активность системы гипофиз – щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), три- ( $T_3$ ) и тетраiodтиронина ( $T_4$ ).

**Научная новизна и значимость полученных результатов.** Впервые проведено комплексное исследование роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, активности системы гипофиз – щитовидная железа и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

В работе впервые показано, что развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов в условиях действия в организме ингибиторов NO-синтазы L-NNA или L-NAME сопровождается менее значительным повышением активности системы гипофиз – щитовидная железа, процессов детоксикации в печени, более выраженной активацией процессов ПОЛ и не столь значимым подъёмом температуры тела.

Получены новые экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что особенности изменения температуры тела и характера формирования терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов на введение в организм пирогенала в условиях угнетения образования NO связаны с нарушением тиреоидного статуса организма, состояния печени, её детоксикационной функции.

Установлено, что депрессия NO-синтазы является одним из факторов, приводящих к снижению активности системы гипофиз – щитовидная железа, детоксикационной функции печени и развитию эндотоксемии. Действие в организме ингибиторов NO-синтазы L-NNA или L-NAME сопровождается снижением уровня трийодтиронина и тиреотропного гормона, повышением концентрации «средних молекул» в плазме крови, её токсичности и продолжительности наркотического сна.

Обнаружено, что NO участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцируемых введением в организм трийодтиронина. Угнетение активности NO-синтазы L-NNA ослабляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени и в процессах энергообеспечения организма на действие экзогенного трийодтиронина.

Показано, что активность процессов образования NO является одним из факторов регуляции функции гепатоцитов и их устойчивости к повреждающему действию четырёххлористого углерода, важным фактором в реализации влияния гепатотропного яда на процессы энергообеспечения организма и терморегуляции. Действие в организме блокатора синтеза NO L-NNA ослабляет гипотермию, изменения в энергообмене, активности АлАТ и АсАт, содержания общего белка и альбуминов, продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, а также тиреоидного статуса, вызываемые гепатотропным ядом.

Установлено, что особенности изменения детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и формирования терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов на действие бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени CCl<sub>4</sub> связаны с изменением активности NO-синтазы. Выявлено, что в условиях токсического поражения печени CCl<sub>4</sub> у крыс, предварительно получавших L-NNA, действие пирогенала не усугубляет нарушения в системе гипофиз – щитовидная железа и снижение детоксикационной функции печени, вызываемое гепатотропным ядом и сопровождается возникновением характерной терморегуляторной реакции на эндотоксин и развитием лихорадки, а не снижением температуры тела.

**Практическая значимость полученных результатов.** Полученные результаты, свидетельствующие о регуляторной и патогенетической роли монооксида азота в реализации процессов детоксикации, формировании тиреоидного статуса и терморегуляторных реакций организма при эндотоксиновой лихорадке расширяют и углубляют существующие представления о механизмах поддержания температурного гомеостаза, эндогенного антипиреза и устойчивости организма к действию пирогенов.

Выявленные неизвестные ранее особенности и закономерности процессов детоксикации, регуляции температуры тела и тиреоидного статуса в условиях угнетения синтеза монооксида азота в организме важны для понимания механизмов поддержания процессов жизнедеятельности в условиях функциональной недостаточности печени как на действие бактериальных эндотоксинов, так и гепатотропных ядов.

Результаты исследований, свидетельствующие о роли NO в регуляции детоксикационной функции печени, метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке являются новым вкладом в физиологию и патологию терморегуляции и имеют важное значение для понимания этиологии и патогенеза целого ряда состояний, сопровождающихся повышением температуры тела.

Полученные данные имеют прикладное значение для практической медицины, так как обосновывают правомерность направленного поиска фармакологических препаратов, влияющих на активность процессов синтеза NO в организме с целью повышения его устойчивости к действию экзо- и эндотоксинов.

Основные результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии Витебского и Гродненского медицинских университетов, кафедре нормальной физиологии Гродненского медицинского университета, в научно-исследовательской работе лаборатории физиологии афферентных систем Института физиологии НАН РБ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе других ВУЗов медицинского и биологического профиля.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. Депрессия процессов образования NO у крыс и кроликов приводит к снижению активности системы гипофиз – щитовидная железа, детоксикационной функции печени и развитию эндотоксемии. Действие в организме животных ингибиторов NO-синтазы L-NNA или L-NAME сопровождается снижением уровня трийодтиронина и тиреотропного гормона, повышением концентрации «средних молекул» в плазме крови, её токсичности и приводит к повышению продолжительности наркотического сна.
2. Тиреоидный статус, особенности изменения детоксикационной функции печени и формирования терморегуляторных реакций при действии бактериального эндотоксина у крыс и кроликов зависят от активности процессов образования NO в их организме. Развитие эндотоксиновой лихорадки у экспериментальных животных в условиях действия в организме ингибиторов NO-синтазы L-NNA и L-NAME сопровождается менее выраженными изменениями процессов детоксикации, активности системы гипофиз – щитовидная железа и не столь значимым подъёмом температуры тела.
3. Активность процессов образования NO определяет характер изменений детоксикационной функции печени и теплообмена на действие в организме животных трийодтиронина. У "гипертиреоидных" крыс активируются процессы детоксикации и теплообразования. Угнетение активности NO-синтазы L-NNA препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов энергообеспечения организма на действие экзогенного трийодтиронина.

**Личный вклад соискателя.** Автор принимал непосредственное участие в работе по всем разделам диссертации, включая организацию и проведение экспериментов, физиологических и биохимических исследований, статистическую обработку, обобщение и анализ результатов исследования.

Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии ЦНИЛ БГМУ (руководитель – Д.И. Романовский), биохимическая часть исследований проведена на базе лаборатории иммунохимических и радиоизотопных методов исследования ЦНИЛ БГМУ с консультативной и технической помощью руководителя лаборатории к.м.н. В.Н. Чумакова.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на: Республиканских научных конференциях студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 2000, 2001); Республиканской научной конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Минск, 2000); Международной конференции «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2001); Международных симпозиумах «Basic and Applied Thermophysiology» (Минск, 2001); «Medico-biological problems of thermophysiology». (Minsk, 2002); конференции с международным участием «Функциональная роль монооксида азота и пуринов» (Минск, 2001); X съезде белорусского общества физиологов (Минск, 2001); IV Международной конференции по функциональной нейроморфологии (Санкт-Петербург, 2002); Всероссийском симпозиуме: «Механизмы терморегуляции и биоэнергетики: взаимодействие функциональных систем». (Иваново, 2002); научной сессии БГМУ (Минск, 2003); конференции с международным участием «Пурины и монооксид азота» (Минск, 2003); юбилейной конференции, посвященной 50-летию со дня основания Института физиологии НАН Беларуси (Минск, 2003); совместном заседании кафедры патологической физиологии БГМУ и городского отделения общества патофизиологов (Минск, 2003).

**Опубликованность результатов.** По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ: из них 3 статьи в журналах, 7 статей в сборниках, 10 тезисов докладов на международных и республиканских съездах, симпозиумах, конференциях. Общее количество страниц опубликованных материалов – 46. Список публикаций приведён в конце автореферата.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, заключения, списка использованных источников, приложения. Работа иллюстрирована 16 рисунками и содержит 21 таблицу. Список литературы включает 401 источник (148 на русском и 253 на иностранном языке).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 478 взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160 – 220 г и 86 кроликах самцах массой 2,5 – 3,5 кг. Животные до постановки эксперимента адаптировались к условиям вивария. Опыты проводили в строго определённое время (8-12 часов утра).

В работе использовали экспериментальные модели: эндотоксиновой лихорадки, гипер-, гипотиреоза, острого токсического поражения печени.

Для создания модели эндотоксиновой лихорадки у животных применяли бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал (производство бакпрепаратов НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам – внутрибрюшинно в дозе 5,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора  $CCl_4$ , приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1, из расчета 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Для выяснения роли NO в процессах детоксикации и терморегуляции использовались неселективные блокаторы NO-синтазы – L-NNA ( $N^G$ -нитро-L-аргинин) и L-NAME (метиловый эфир  $N^G$ -нитро-L-аргинина). L-NNA и L-NAME (производство Sigma, USA) вводили кроликам внутривенно, крысам внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг и 25 мг/кг соответственно.

Экспериментальный гипертиреоз у крыс воспроизводили с помощью синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine “Berlin-Chemie” Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили зондом в полость желудка крысам в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней. Для создания экспериментальной модели гипотиреоза был использован тиреостатик мерказолил, который на 1% крахмальном растворе вводили интрагастрально в течение 20 дней в дозе 25 мг/кг.

В опытах на кроликах и крысах в динамике изучались показатели физической и химической терморегуляции. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи у основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по общепринятой методике – измерению температуры кожи мочки уха или корня хвоста. У крыс и кроликов температуру кожи, как и ректальную температуру (температуру в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно), измеряли электротермометром ТПЭМ-1. О процессах химической терморегуляции судили по таким показателям, как количество потребляемого животными кислорода, уровень НЭЖК в плазме крови, активность дыхательных ферментов митохондрий печени – СДГ и ЦО. Потребление животными кислорода определяли камерным способом, описанным О.Н. Елизаровой (1962). Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Активность СДГ и ЦО митохондрий печени оценивали по методу, предложенному Ф.Е. Путилиной, Н.Д. Ещенко (1969) и В.И. Малюк (1962) соответственно. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования на холоду в трис-

сахарозной среде. Концентрацию НЭЖК в плазме крови определяли колориметрическим методом К. Falholf et al. (1973).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по ПНС, СТК и содержанию в плазме крови СМ. У крыс о ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в положении на боку [Д.В. Парк, 1973]. У кроликов ПНС (тиопентал натрия 30 мг/кг, внутривенно) оценивали по времени от начала введения препарата до появления самостоятельной двигательной реакции у животных. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотного этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиним и соавт. (1989), СТК способом, предложенным О. А. Радьковой и соавт. (1985). О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови АЛАТ и АсАТ, а также по отношению АЛАТ/АсАТ. Определение активности АЛАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом [В.С. Камышиников, 2000]. Концентрацию общего белка в плазме определяли рефрактометрическим методом [М.Д. Лемперт, 1968]. Для определения содержания альбуминов использовали метод, описанный В.Т. Doumas et al. (1971).

Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов как МДА, ДК, ОШ, а состояние системы антиоксидантной защиты по концентрации  $\alpha$ -ТФ и активности КТ. Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически методом М. Mihára, М. Uchiyama (1978). Определение концентрации ДК проводилось спектрофотометрически по методу, предложенному В.А. Костюком и др. (1984). Для определения уровня ОШ использовался спектрофотометрический метод В.Л. Fletcher et al. (1973). Содержание  $\alpha$ -ТФ в крови и ткани печени определяли флюоресцентным методом Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984). Активность КТ определяли колориметрическим методом М.А. Королюка и соавт. (1988), в модификации В.Н. Корнейчука с соавт. (1992).

Уровень в плазме крови ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ИБОХ НАН Беларуси.

Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

### **Результаты исследования**

В опытах на крысах и кроликах установлено, что монооксид азота участвует в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса организма и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Показано, что действие в организме ЛПС приводит к повышению температуры тела животных, активности системы гипофиз – щитовидная железа, активности процессов ПОЛ, детоксикационной функции печени, а также к снижению содержания общего белка и альбуминов в крови. Ректальная температура у кроликов ( $n=8$ ) повышалась на  $0,6^{\circ}\text{C}$ ,  $1,1^{\circ}\text{C}$  и  $1,6^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ) через 30, 60 и 120 мин после введения препарата соответственно, по сравнению с животными

контрольной группы (внутривенная инъекция апириногенного физ. раствора). Введение ЛПС крысам приводило к повышению ректальной температуры на  $1,3^{\circ}\text{C}$  и  $1,2^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,001$ ,  $n=12$ ), соответственно, через 120 и 180 мин после инъекции препарата. Длительность наркотического сна у крыс на высоте пирогеналовой лихорадки (через 120 и 180 мин после введения ЛПС) уменьшалась на 23,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 25,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Действие в организме животных эндотоксина через 120 мин после инъекции приводило к повышению в плазме крови уровня СМ (на 17%,  $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и достоверно не сказывалось на СТК.

Выявлено, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам, через 2 и 3 ч после инъекции, приводит к понижению в плазме крови концентрации общего белка на 13%, ( $p < 0,05$ ,  $n=9$ ) и на 17,6 %, ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) соответственно. Содержание белка у животных контрольной группы, получивших физ. раствор составляло  $67,4 \pm 1,12$  г/л ( $n=9$ ). Уровень альбуминов через 2 и 3 ч после инъекции пирогенала понижался до  $15,2 \pm 1,03$  г/л (на 24,4%,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и  $13,7 \pm 0,95$  г/л (на 29,0 %,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) соответственно.

Установлено, что действие ЛПС в организме сопровождается активацией процессов ПОЛ. Так, количество ДК в печени увеличивалось на 25,6% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 38,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина, а в плазме крови на 14,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) на 180 мин пирогеналовой лихорадки. Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала, соответственно, на 18,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 32,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), в плазме крови на 70,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 91,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ). Уровень ОШ повышался в плазме на 95,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 128,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ). У животных контрольной группы ( $n=7$ ), через 180 мин после инъекции физ. раствора, концентрация ДК, МДА, и ОШ в плазме крови и печени была равной соответственно  $0,65 \pm 0,036$   $\Delta\text{Д}_{233}$ /мл и  $15,3 \pm 1,21$   $\Delta\text{Д}_{233}$ /г ткани,  $0,78 \pm 0,050$  мкМоль/мл и  $16,5 \pm 0,59$  нМоль/г ткани,  $4,2 \pm 0,71$  ЕД/мл и  $127,1 \pm 12,35$  ЕД/г ткани.

Обнаружено, что действие ЛПС в организме у крыс, через 180 мин после инъекции, приводит к снижению концентрации  $\alpha$ -ТФ на 39,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 25,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) в плазме крови и печени соответственно. Активность КТ через 120 и 180 мин после введения пирогенала снижалась в плазме крови – на 20,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 24,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), в печени – на 15,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 19,7% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Содержание  $\alpha$ -ТФ и активность КТ в плазме крови и печени у крыс ( $n=7$ ) в контроле составляла  $2,25 \pm 0,31$  мкМоль/мл и  $193,4 \pm 9,72$  нМоль/г ткани,  $13,5 \pm 3,47$  ЕД/мл и  $316,0 \pm 28,5$  ЕД/г ткани соответственно.

Выявлено, что в условиях пирогеналовой лихорадки, через 120 и 180 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови крыс повышалась концентрация ТТГ на 33,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и 38,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ), снижался уровень  $T_3$  на 30,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и повышалось содержание  $T_4$  на 24,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) на 180 мин действия бактериального эндотоксина.

Действие ЛПС у кроликов ( $n=7$ ), через 30 и 60 мин после введения экзопирогена в кровоток, вызывало повышение в плазме крови уровня ТТГ на 22,1% ( $p < 0,05$ ) и 26,7% ( $p < 0,05$ ), снижение концентрации  $T_4$  на 51,1% ( $p < 0,05$ ) и

24,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрация  $T_3$  снижалась на 35,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем, если действие препарата длилось 60 мин. Содержание ТТГ,  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови у животных контрольной группы ( $n=8$ ), через 30 и 60 мин после введения в кровоток апирогенного физ. раствора, составляло:  $31,2 \pm 2,15$  мМЕ/л,  $8,9 \pm 0,63$  нМоль/л,  $72,1 \pm 12,30$  нМоль/л и  $30,5 \pm 2,84$  мМЕ/л,  $8,5 \pm 0,60$  нМоль/л,  $73,6 \pm 10,21$  нМоль/л.

Установлено, что в условиях поражения печени  $CCl_4$  у крыс и кроликов угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела, концентрация общего белка и альбуминов,  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ в плазме, а также активируются процессы ПОЛ в крови и печени, развивается стойкая и выраженная гипотермия. Так, через 12 и 24 ч после введения в желудок масляного раствора  $CCl_4$ , у крыс ректальная температура снижалась, соответственно, на  $1,0 \pm 0,12^\circ C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=12$ ) и на  $1,2 \pm 0,13^\circ C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ). У кроликов интрагастральное введение раствора  $CCl_4$  вызывало снижение ректальной температуры на  $1,2 \pm 0,11^\circ C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и  $1,6 \pm 0,12^\circ C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) через 12 и 24 ч соответственно. В опытах на крысах выявлено, что интрагастральное введение животным масляного раствора  $CCl_4$  приводит к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ, через 12 и 24 ч от момента затравки животных  $CCl_4$ , повышалась на 25,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 32,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковым в контроле на 35,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 56,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) соответственно. ПНС у крыс, через 12 и 24 ч после введения раствора  $CCl_4$ , возрастала, по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 25,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 20,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) соответственно. ПНС у животных ( $n=7$ ) в контроле (через 12 и 24 ч после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5,0 мл/кг) составила, соответственно,  $27,3 \pm 3,22$  и  $28,0 \pm 3,30$  мин.

В опытах на крысах также обнаружено, что интрагастральное введение масляного раствора  $CCl_4$  через 12 и 24 ч приводит к снижению в плазме крови концентрации общего белка до  $59,2 \pm 1,32$  г/л (на 9,9%,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и  $57,0 \pm 1,50$  г/л (на 12,2 %,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) соответственно. Уровень альбуминов снижался до  $14,5 \pm 1,22$  г/л (на 20,8%,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и  $13,2 \pm 1,08$  г/л (на 28,6%,  $p < 0,05$ ,  $n=8$ ).

Установлено, что действие  $CCl_4$  в организме животных сопровождается активацией процессов ПОЛ в крови и печени. Так, через 24 ч после введения в желудок масляного раствора  $CCl_4$ , уровень ДК, МДА и ОШ повышался в плазме крови на 22,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), 32,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 81,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). В печени содержание ДК возрастало на 20,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), МДА – на 36,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), ОШ – на 50,6% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ).

Выявлено, что в этих условиях в организме у крыс, наряду с интенсификацией процессов ПОЛ в крови и печени, происходит угнетение антиоксидантной системы в исследуемых тканях. Так, через 24 ч после затравки, отмечалось снижение на 22,7% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 26,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) концентрации  $\alpha$ -ТФ, а также активности КТ на 33,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 40,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) в плазме крови и печени соответственно.

Острое токсическое поражение печени  $\text{CCl}_4$  у крыс ( $n=8$ ) сопровождалось также выраженным угнетением системы гипофиз – щитовидная железа. Так, через 24 ч после введения животным гепатотропного яда, наблюдалось снижение в плазме крови уровней  $T_3$  – на 44,3 % ( $p<0,05$ ),  $T_4$  – на 62,7 % ( $p<0,05$ ) и ТТГ – на 28,6% ( $p<0,05$ ) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

В опытах на крысах и кроликах обнаружено, что пиретическая реакция на ЛПС предупреждается предварительным интрагастральным введением животным, за 24 ч до инъекции ЛПС, раствора  $\text{CCl}_4$ . Показано, что действие ЛПС в этих условиях не только не вызывает повышения температуры тела, но и сопровождается более значительным снижением в плазме крови концентрации  $T_3$  и повышением (а не понижением, как у животных контрольной группы) в ней концентрации  $T_4$ .

В опытах на крысах установлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA в дозе 20 мг/кг – дозе, не влияющей на температуру тела, сопровождается снижением детоксикационной функции печени и активности системы гипофиз – щитовидная железа, а также активацией процессов ПОЛ. Так, через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения L-NNA, в плазме крови крыс наблюдалось снижение концентрации ТТГ на 33,8% ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и 38,5% ( $p<0,05$ ,  $n=10$ ),  $T_3$  на 15,4% ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и 23,1% ( $p<0,05$ ,  $n=10$ ) по отношению к контролю (введение физ. раствора). Содержание  $T_4$  в этих условиях достоверно не изменялось. ПНС у крыс через 120 и 180 мин после введения L-NNA возрастала по сравнению с животными, получавшими физ. раствор, на 28,2% ( $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и 33,6% ( $p<0,05$ ,  $n=10$ ). Действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA приводило не только к повышению ПНС, но и сопровождалось, через 180 мин после инъекции препарата, повышением концентрации СМ в плазме крови (на 15,9%,  $p<0,05$ ,  $n=8$ ) и её токсичности (на 16,7%,  $p<0,05$ ,  $n=8$ ). Через 2 ч после инъекции L-NNA активность АлАТ и АсАТ у крыс повышалась (по сравнению с контролем – введением физ. раствора) на 37,6% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 53,4% ( $p<0,05$ ,  $n=6$ ).

Действие в организме L-NNA (20 мг/кг), через 120 мин после введения, сопровождалось увеличением содержания основных продуктов ПОЛ в плазме крови и не приводило к достоверному изменению показателей системы антиоксидантной защиты. Уровень ДК, МДА и ОШ в плазме крови увеличивался на 115,5% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ), 53,7% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 37,1% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) соответственно через 120 мин после введения препарата. Содержание ДК, МДА и ОШ в печени достоверно не изменялось.

В опытах на кроликах ( $n=8$ ) показано что, лихорадочная реакция, вызываемая введением ЛПС, ослабляется предварительным введением в организм животных как L-NNA (20 мг/кг), так и L-NAME (25 мг/кг). Так, через 120 мин после инъекции ЛПС, в условиях предварительного (за 30 мин до инъекции эндотоксина) введения в кровоток L-NNA ректальная температура повышалась с  $38,8\pm 0,12^\circ\text{C}$  до  $39,9\pm 0,13^\circ\text{C}$  ( $p<0,05$ ), в то время как у животных контрольной группы ( $n=7$ ) с  $38,7\pm 0,10^\circ\text{C}$  до  $40,3\pm 0,20^\circ\text{C}$ . Установлено, что предварительное

введение в организм животных блокаторов синтеза NO не только ослабляет лихорадочную реакцию на действие эндотоксина, но и препятствует активации детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа в этих условиях (рис. 1).

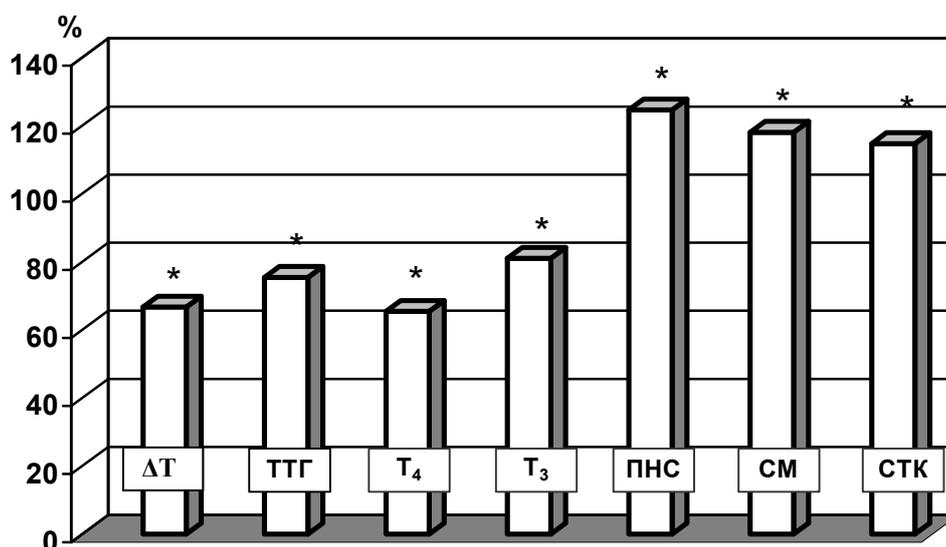


Рис.1. Изменение температуры тела, содержания гормонов системы гипофиз – щитовидная железа в плазме крови и активности детоксикационной функции печени у крыс (в % по отношению к контролю) через 120 минут после внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) в условиях действия в организме животных L-NNA (20 мг/кг).

\* – изменения достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю (внутрибрюшинное введение ЛПС в дозе 5,0 мкг/кг).

Развитие лихорадки в условиях блокады синтеза NO сопровождалось более выраженными изменениями процессов ПОЛ и активности антиоксидантной системы в плазме крови и печени. В этих условиях, через 180 мин после инъекции ЛПС (5,0 мкг/кг), наблюдалось более значимое по сравнению с контролем (внутрибрюшинное введение физ. раствора и пирогенала) повышение в плазме крови концентрации ДК – на 139,5% ( $p < 0,05$ ), МДА – на 102,9% ( $p < 0,05$ ), ОШ – на 71,3% ( $p < 0,05$ ) и снижение активности КТ – на 49,1% ( $p < 0,05$ ). В печени в этих условиях содержание ДК возрастало на 32,1% ( $p < 0,05$ ), а активность КТ снижалась на 30,6% ( $p < 0,05$ ). Действие бактериального эндотоксина через 120 мин после инъекции, в условиях блокады NO-синтазы, сопровождалось более выраженным снижением уровня Т₃ (на 19%,  $p < 0,05$ ) и понижением, а не повышением как при действии ЛПС, уровней ТТГ и Т₄ в плазме крови на 26,4% ( $p < 0,05$ ) и 34,6% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с контролем (действие ЛПС).

Предварительное введение в организм блокатора синтеза NO L-NNA не только ослабляло лихорадочную реакцию на ЛПС, но и развитие гипотермии на интрагастральное введение  $\text{CCl}_4$ . Действие  $\text{CCl}_4$  в организме у крыс ( $n=7$ ), предварительно получивших (за 30 мин до затравки) L-NNA, сопровождалось менее выраженными изменениями содержания белков, активности аминотрансфераз в плазме крови, процессов ПОЛ в крови и печени, а также менее значимыми изменениями в системе гипофиз – щитовидная железа и детоксикационной функции печени (рис. 2).

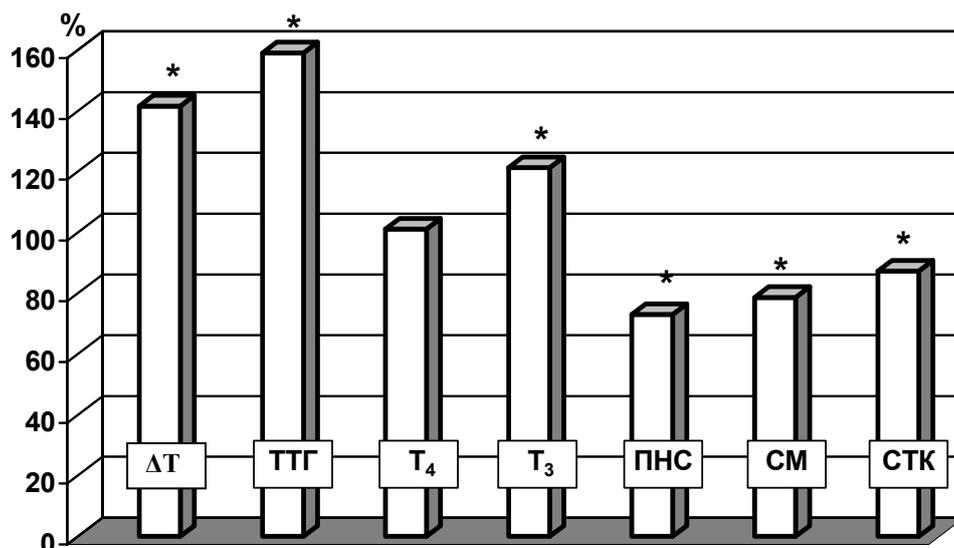


Рис.2. Изменение температуры тела, содержания гормонов системы гипофиз – щитовидная железа в плазме крови и активности детоксикационной функции печени у крыс (в % по отношению к контролю) через 24 часа после интрагастрального введения  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг) в условиях действия в организме животных L-NNA (20 мг/кг).

\* – изменения достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю (интрагастральное введение  $\text{CCl}_4$  в дозе 5,0 мл/кг).

Действие  $\text{CCl}_4$  у крыс в условиях предварительного внутрибрюшинного введения L-NNA через 24 ч приводило к менее значительному, по сравнению с контролем (действие  $\text{CCl}_4$ ) повышению активности АЛАТ и АсАТ в плазме крови (на 26,7%,  $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 24,0%,  $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), т.е. сопровождалось менее выраженным цитолизом. В этих условиях уровни ДК, МДА и ОШ в плазме крови у крыс ( $n=7$ ) были ниже на 28,0% ( $p < 0,05$ ), 48,2% ( $p < 0,05$ ) и 41,8% ( $p < 0,05$ ), а в печени на 21,5% ( $p < 0,05$ ), 16,2% ( $p < 0,05$ ) и 25,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно, по сравнению с животными получавшими только  $\text{CCl}_4$ . Обнаружено, что действие  $\text{CCl}_4$  в условиях блокады синтеза NO в организме сопровождается менее значимым снижением уровня  $T_3$  (на 26,2%,  $p < 0,05$ ),  $T_4$  (на 44,7%  $p < 0,05$ )

и увеличением концентрации ТТГ (на 59%  $p < 0,05$ ) в плазме крови по сравнению с соответствующим контролем (действие  $CCl_4$ ).

Установлено, что через 21 день после ежедневного интрагастрального введения трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг у гипертиреоидных крыс активируются процессы детоксикации и повышается температура тела на  $0,7^\circ C$  ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ). ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась на 19,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ). Развитие эндотоксиновой лихорадки у гипертиреоидных крыс характеризовалось более высокими значениями температуры тела, однако, скорость подъёма температуры не изменялась.

Показано, что угнетение активности NO-синтазы L-NNA ослабляет развитие изменений детоксикационной функции печени и в процессах энергообеспечения организма на действие экзогенного трийодтиронина. Установлено, что введение трийодтиронина в условиях блокады в организме NO-синтазы (L-NNA, 20 мг/кг, внутривентриально за 30 мин до введения  $T_3$ ) не приводит к повышению температуры тела, количества потребляемого животными кислорода и детоксикационной функции печени.

Полученные данные позволяют заключить, что выявленные неизвестные ранее особенности изменения детоксикационной функции печени и терморегуляции у экспериментальных животных на действие бактериального эндотоксина в условиях угнетения NO-синтазы связаны с изменением тиреоидного статуса организма. Депрессия процессов синтеза NO в организме является одним из факторов, приводящих к снижению активности системы гипофиз – щитовидная железа, детоксикационной функции печени, а также к развитию эндотоксемии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Активность синтеза монооксида азота имеет важное значение для протекания процессов детоксикации, поддержания тиреоидного статуса, температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина у крыс и кроликов. Действие пирогенала приводит к повышению активности системы гипофиз – щитовидная железа, процессов перекисного окисления липидов, детоксикационной функции печени и температуры тела у экспериментальных животных. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов в условиях действия в организме ингибиторов NO-синтазы L-NNA или L-NAME сопровождается угнетением, а не активацией процессов детоксикации, менее выраженными изменениями активности системы гипофиз – щитовидная железа, более значительными сдвигами в процессах перекисного окисления липидов печени и не столь значимым подъёмом температуры тела [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

2. Депрессия процессов образования монооксида азота является одним из факторов, приводящих к снижению активности системы гипофиз – щитовидная железа, детоксикационной функции печени и развитию эндотоксемии. Действие в организме ингибиторов NO-синтазы L-NNA или L-NAME сопровождается снижением уровня трийодтиронина и тиреотропного гормона, повышением концентрации «средних молекул» в плазме крови, её токсичности и продолжительности наркотического сна [6, 7, 8, 9, 10, 18].

3. Особенности изменения температуры тела и характера формирования терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов на действие пирогенала в условиях угнетения синтеза монооксида азота связаны с нарушением тиреоидного статуса организма, состояния печени, её детоксикационной функции. Депрессия активности NO-синтазы L-NNA в организме животных препятствует активации системы гипофиз – щитовидная железа, детоксикационной функции печени и подъёму температуры тела на действие бактериального эндотоксина [5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16].

4. Монооксид азота участвует в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм трийодтиронина. Угнетение активности NO-синтазы L-NNA ослабляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов энергообеспечения организма на действие экзогенного трийодтиронина [19].

5. Монооксид азота является одним из факторов регуляции функции гепатоцитов и их устойчивости к повреждающему действию четырёххлористого углерода, важным фактором в реализации влияния гепатотропного яда на процессы энергообеспечения организма и терморегуляции. Действие в организме ингибитора синтеза монооксида азота L-NNA ослабляет гипотермию, изменения в энергообмене, активности АлАТ и АсАт, содержании общего белка и альбуминов, продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови, а также тиреоидного статуса, вызываемые гепатотропным ядом [7, 8, 9, 10, 20].

6. Особенности изменения детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и формирования терморегуляторных реакций организма у крыс на действие бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени  $CCl_4$  связаны с изменением активности процессов образования монооксида азота. В условиях токсического поражения печени  $CCl_4$  у крыс, предварительно получавших L-NNA, действие пирогенала не усугубляет нарушения в системе гипофиз – щитовидная железа и снижение детоксикационной функции печени, вызываемое гепатотропным ядом и сопровождается возникновением характерной терморегуляторной реакции на эндотоксин и развитием лихорадки [20].

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи

1. Lapsha V.I., Bocharova V.N., Utkina L.N., Stepanova N.A., Vismont F.I., Gourine V.N. Changes in the afferent activity of the vagus nerve and in NO-synthase activity in neurones of the intermuscular plexus of the stomach and intestine after injection of lipopolysaccharide in conditions nitric oxide synthesis blocade // In "Basic and applied thermophysiology". Ed. by V.N. Gourine. - Minsk, 2000. - P. 215-219.
2. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Влияние ингибитора NO-синтазы L-NAME на развитие эндотоксиновой лихорадки // В сб. ст "Труды молодых ученых БГМУ"/ Под ред. С.Л. Кабака. - Минск, 2001. - С. 139-141.
3. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии NO-синтазы желудочно-кишечного тракта в патогенезе эндотоксиновой лихорадки // Монооксид азота и пурины. - Минск: Бизнесофсет, 2001.- С. 172-174.
4. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии NADPH-диафоразы нейронов межмышечного сплетения желудочно-кишечного тракта в патогенезе эндотоксиновой лихорадки // Функциональная нейроморфология. Фундаментальные и прикладные исследования. - Минск: Бизнесофсет, 2001. - С. 175-178.
5. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке // Труды молодых ученых БГМУ: Сб. ст. / Под ред. С.Л. Кабака. - Минск, 2002. - С. 136-138.
6. Stepanova N.A. Vismont F.I. Role of nitric oxide and detoxication function of the liver in the pathogenesis of endotoxin fever // Medico-biological problems of thermophysiology. Ed. by V.N. Gourine. - Minsk, 2002. - P. 156-159.
7. Висмонт Ф.И., Степанова Н.А. О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - № 1.- С. 29-32.
8. Висмонт Ф.И., Степанова Н.А. Об участии монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке // Пурины и монооксид азота (регуляторная функция в организме). - Минск: Технопринт, 2003. - С. 12-14.
9. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. О роли монооксида азота в регуляции функций щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке// Весці НАН РБ. - 2003. - № 1. - С. 36-41.
10. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии монооксида азота в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке // Здравоохранение. - 2003. - № 6. - С. 21-24.

### Тезисы

11. Степанова Н.А. Влияние блокаторов синтеза монооксида азота на формирование терморегуляторных реакций у крыс в условиях действия эндотоксина //

Мат. междунар. конфер. студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы современной медицины 2000".- Минск, 2000.- С. 45.

12. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Влияние блокаторов синтеза монооксида азота на формирование терморегуляторных реакций у крыс в условиях действия эндотоксина // Тез. докл. междунар. конфер. молодых учёных "Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины-2000" / Под ред. А.Г. Мрочека, Г.Я. Хулупа. БелМАПО. - Минск, 2000.- С. 393 - 394.

13. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Влияние блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на процессы детоксикации и формирование терморегуляторных реакций у крыс в условиях действия эндотоксина // Тез. докл. X съезда Белорусского общества физиологов. - Минск: Бизнесофсет, 2001.- С.144.

14. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии NO-синтазы желудочно-кишечного тракта в формировании терморегуляторных реакций у крыс в условиях действия эндотоксина // Тез. докл. Междунар. конфер. "Механизмы функционирования висцеральных систем".- СПб., 2001.- С. 348-349.

15. Лапша В.И., Бочарова В.Н., Лукашенко Т.М., Уткина Л.Н., Степанова Н.А., Гурин В.Н. Влияние ингибиторов синтеза монооксида азота и простагландинов на электрическую активность афферентных волокон блуждающих нервов при экспериментальной лихорадке // "Психофармакология и биологическая наркология". - № 3-4. - 2002. - С. 418.

16. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке // Тез. докл. IV Междунар. конфер. по функциональной нейроморфологии.- СПб., 2002.- С. 275.

17. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке // Тез. докл. Всероссийского симпозиума: "Механизмы терморегуляции и биоэнергетики: взаимодействие функциональных систем". - Иваново, 2002. - С. 53.

18. Степанова Н.А. К механизму участия монооксида азота в патогенезе эндотоксиновой лихорадки // Тез. докл. юбилейной конфер., посв. 50-летию со дня основания Института физиологии НАН Беларуси - Минск: Технопринт, 2003.- С. 152.

19. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии L-аргинин-NO системы в механизмах гипертермического действия триiodтиронина // Тез. докл. юбилейной конфер., посв. 50-летию со дня основания Института физиологии НАН Беларуси - Минск: Технопринт, 2003.- С. 153.

20. Степанова Н.А., Висмонт Ф.И. Об участии L-аргинин-NO системы в регуляции энергетического обмена и температуры тела у крыс при действии бактериального эндотоксина в условиях функциональной недостаточности печени" // Тез. докл. III Всероссийской конференции с междунар. участием "Механизмы функционирования висцеральных систем". - СПб, 2003. - С. 313-314.

## РЭЗІЮМЭ

**Сцяпанавя Наталля Аляксандраўна**

**Роля манааксіда азота ў рэгуляцыі дэтаксікацыйнай функцыі пячонкі і тэмпературы цела пры эндатаксінавай ліхарадцы**

**Ключавыя словы:** манааксід азота, тэрмарэгуляцыя, эндатаксін, дэтаксікацыя, тырэоідныя гармоны.

**Аб'ект даследвання:** беспародныя пацукі (478) і трусы (86), ізаляваная з іх арганізма пячонка, змешаная кроў (плазма).

**Мэта працы:** высвятленне ролі манааксіда азота ў рэгуляцыі дэтаксікацыйнай функцыі пячонкі і тэмпературы цела пры эндатаксінавай ліхарадцы.

**Метады даследвання:** біяхімічныя, фізіялагічныя, радыёіммунныя, фармакалагічныя.

**Выкарыстаная апаратура:** электратэрмометр (ТПЭМ-1), спектрафотаметр (СФ-46), фотаэлектракаларыметр, электракардыёграф, рэфрыжэратарная цэнтрыфуга (ЦЛР-1), лічыльнік гамма-выпраменьваючых ізатопаў LS-5500 “Beckman Gamma”.

У доследах на пацуках і трусах устаноўлена, што актыўнасць утварэння NO мае важнае значэнне дзеля працякання працэсаў дэтаксікацыі, падтрымання тырэоіднага статуса, тэмпературнага гомеастаза і фарміравання тэрмарэгуляторных рэакцый на дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна. Дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна прыводзіць да актывацыі сістэмы гіпофіз – шчытападобная залоза, павышэння дэтаксікацыйнай функцыі пячонкі і тэмпературы цела ў эксперыментальных жывёл. Развіццё эндатаксінавай ліхарадкі ў пацукоў і трусоў ва ўмовах дзеяння ў арганізме інгібітараў NO-сінтазы суправаджаецца менш выражанымі змяненнямі працэсаў дэтаксікацыі, актыўнасці сістэмы гіпофіз – шчытападобная залоза і менш значным пад'ёмам тэмпературы цела.

Ва ўмовах пашкоджання пячонкі чатыроххларыстым вугляродам, дзеянне бактэрыяльнага эндатаксіна ўзмацняе парушэнні ў сістэме гіпофіз – шчытападобная залоза, выклікаемыя гепататропным ядам і суправаджаецца зніжэннем тэмпературы цела. Дзеянне ў арганізме блакатара сінтэза NO аслабляе змяненні тырэоіднага статуса і гіпатэрмію, выклікаемыя чатыроххларыстым вугляродам.

Выяўлена, што гіпертырэоз суправаджаецца актывацыяй працэсаў дэтаксікацыі ў пячонцы і павышэннем тэмпературы цела. Прыгнечанне актыўнасці NO-сінтазы аслабляе развіццё характэрных змяненняў дэтаксікацыйнай функцыі пячонкі і працэсаў цеплаабмена на дзеянне экзагеннага трыёдтыраніна.

**Галіна прымянення:** навукова-даследчыя лабараторыі, тэрэтычны курс па паталагічнай і нармальнай фізіялогіі ў вышэйшых навучальных установах медыка-біялагічнага профілю.

## РЕЗЮМЕ

**Степанова Наталья Александровна**

**Роль монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке**

**Ключевые слова:** монооксид азота, терморегуляция, эндотоксин, детоксикация, тиреоидные гормоны.

**Объект исследования:** беспородные крысы (478) и кролики (86), изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма).

**Цель работы:** выяснение роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

**Методы исследования:** физиологические, биохимические, радиоиммунные, фармакологические

**Использованная аппаратура:** электротермометр ТПЭМ-1, спектрофотометр (СФ-46), фотоэлектрокалориметр, электрокардиограф, рефрижераторная центрифуга (ЦЛР-1), счётчик гамма-излучающих изотопов LS-5500 “Beckman Gamma”.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что активность образования NO имеет важное значение для протекания процессов детоксикации, поддержания тиреоидного статуса, температурного гомеостаза и формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Действие бактериального эндотоксина приводит к активации системы гипофиз – щитовидная железа, повышению детоксикационной функции печени и температуры тела у экспериментальных животных. Развитие эндотоксической лихорадки у крыс и кроликов в условиях действия в организме ингибиторов NO-синтазы сопровождается менее выраженными изменениями процессов детоксикации, активности системы гипофиз – щитовидная железа и не столь значимым подъёмом температуры тела.

В условиях поражения печени четырёххлористым углеродом, действие бактериального эндотоксина усугубляет нарушения в системе гипофиз – щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом и сопровождается снижением температуры тела. Действие в организме блокатора синтеза NO ослабляет изменения тиреоидного статуса и гипотермию, вызываемые четырёххлористым углеродом.

Выявлено, что гипертиреоз сопровождается активацией процессов детоксикации в печени и повышением температуры тела. Угнетение активности NO-синтазы ослабляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов теплообмена на действие экзогенного трийодтиронина

**Область применения:** научно-исследовательские лаборатории, теоретический курс по патологической и нормальной физиологии в ВУЗах медико-биологического профиля.

## Summary

**Stepanova Natalia Aleksandrovna**

**The role of nitric oxide in the regulation of the liver detoxication function and body temperature during endotoxin-induced fever.**

**Key words:** nitric oxide, thermoregulation, endotoxin, detoxication, thyroid hormones.

**Object of research:** mongrel rats (478) and rabbits (86), isolated liver, blood plasma.

**Aim of research:** clarification of the role of nitric oxide in the regulation of the detoxication function of the liver and body temperature during endotoxin fever.

**Methods:** physiological, biochemical, radioimmune, pharmacological.

**Equipment used:** electrothermometer, spectrophotometer, photoelectrocalorimeter, electrocardiograph, refrigerator centrifuge, gamma-counter LS-5500 "Beckman Gamma".

In experiments on rats and rabbits, it was found that the activity of the NO production is important for detoxication processes, maintenance of the thyroid status, temperature homeostasis and formation of the thermoregulatory responses to endotoxin. The action of bacterial endotoxin leads to activation of the pituitary-thyroid system and increased detoxication function of the liver and body temperature.

Endotoxin-induced fever in rats and rabbits treated with NO-synthase inhibitors is accompanied by less marked changes in detoxication processes and activity of the pituitary-thyroid system and not significant rise in body temperature.

When the liver is injured by carbon tetrachloride, bacterial endotoxin aggravates disturbances in pituitary-thyroid system, induced by hepatotropic poison, and leads to a decrease in body temperature. A NO synthesis blocker diminishes changes in the thyroid status and hypothermia, caused by carbon tetrachloride.

Hyperthyrosis is accompanied by activation of the detoxication processes in the liver and a rise in body temperature. Inhibition of the NO-synthase activity attenuates the development of characteristic changes in the detoxication function of the liver and heat exchange processes under the action of exogenous triiodothyronine.

**Field of application:** research laboratories, theoretical course in pathological and normal physiology in medical and biological higher education institutions.