

УДК 591.128.4

В.И. Дунай

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА СИНТАЗЫ NO НА СКОРОСТЬ ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЮ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Целью данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода, как косвенного показателя теплообмена. В ходе выполненных экспериментов установлено, что NO в неонатальном периоде участвует в развитии механизмов, ответственных за становление устойчивой температуры тела, изменении температуры тела в течение суток, и интенсивность теплопродукции.

Введение

Температурный гомеостаз обеспечивается координированной работой эффекторов теплопродукции и теплоотдачи, входящих в состав функциональной системы терморегуляции. Характерной особенностью функциональной системы терморегуляции является отсутствие собственных специализированных эффекторов и использование компонентов других функциональных систем для достижения полезного приспособительного результата.

Выяснение особенностей становления функциональной системы терморегуляции в онтогенезе является важной задачей физиологии, поскольку решение этой задачи открывает перспективу установления общих закономерностей созревания относительно молодых в филогенетическом отношении функциональных систем. Есть все основания предполагать, что становление терморегуляции в онтогенезе заключается в созревании аппарата интеграции температурной информации и выработке управляющих сигналов периферическим терморегуляторным эффекторам. Исследования такого рода имеют важное прикладное значение как в клинической практике, так и в сельском хозяйстве.

В период пренатального и раннего постнатального онтогенеза животные и человек в значительной степени подвержены патогенетическому влиянию внешней среды, которая сначала опосредованно (через материнский организм), а после рождения непосредственно воздействует на молодой организм. В пренатальном и в раннем постнатальном онтогенезе происходит становление функциональных систем организма, обеспечивающих гомеостаз, как неременное условие независимого существования. С другой стороны, незрелость ряда систем и, в частности таких, как система терморегуляции и иммунная система, делает молодой организм чрезвычайно чувствительным к экстремальным факторам внешней среды [1; 2; 3]. Большое научное и научно-практическое значение имеют исследования механизмов и процессов, которые в онтогенезе обеспечивают становление системных функций [4]. Исследования такого рода расширяют существующие представления об онтогенетическом развитии, а также будут способствовать поиску средств и подходов для минимизации последствий вредного влияния внешней среды на растущий организм.

Патогенетические факторы внешней среды, оказывающие влияние на созревание системных функций в онтогенезе, включают в себя химические соединения,

которые могут попадать в организм с пищей. Такие соединения, как нитраты и нитриты, попадая в организм, могут превращаться в монооксид азота (NO) [5], который, являясь эндогенно-синтезируемой молекулой, обладает чрезвычайно широким спектром биологических функций. Не будет преувеличением сказать, что NO-генерирующие соединения в организме могут оказывать влияние на деятельность большинства системных функций, особенно если учесть, что количество NO, выделяемое при попадании нитратов и нитритов в организм, может в несколько раз превышать таковое, синтезируемое эндогенной синтазой NO [5].

Большое количество экспериментальных данных, накопленных в течение последних лет, свидетельствуют об участии NO в регуляции различных физиологических функций [6; 7]. В настоящее время большое внимание исследователей привлекает проблема участия NO в нейрохимических механизмах, определяющих активность различных структур ЦНС [8; 9]. В ряде работ имеются сведения об участии NO в центральных механизмах регуляции важнейших автономных функций [10]. Также имеются факты, что NO является представителем нового класса передатчиков [5]. Получены доказательства участия NO в центральных механизмах терморегуляции при перегревании [11] и экспериментальной лихорадке [12]. На основании имеющихся фактов возможно предположить, что NO играет важную роль в становлении терморегуляции как системной функции в онтогенезе эндотермных животных. Имеются предположения о том, что NO может являться одним из важнейших факторов, участвующих в развитии структуры и функции центральной нервной системы [2;6].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что NO, выделяемый СНО-позитивными нервными клетками, участвует в становлении структуры и функции нервной системы в онтогенезе, о чем свидетельствуют немногочисленные, но убедительные данные, а также принимает участие в центральной регуляции большинства физиологических функций у взрослого организма. Однако несмотря на это, роль этого низкомолекулярного передатчика в становлении функциональных систем, и в частности системы терморегуляции, остается неизученной. Выяснение роли NO мозга в развитии системы терморегуляции в онтогенезе гомойотермных животных позволило бы получить данные, необходимые для понимания общих принципов становления функциональных систем с участием низкомолекулярных полифункциональных молекул.

Настоящая работа представляет собой попытку выяснить роль NO в развитии системы терморегуляции, что необходимо для понимания общих принципов становления системы терморегуляции в онтогенезе, а также для представления общих закономерностей гомойотермного типа теплообмена и его адаптивных изменений в разных условиях.

Целью данной работы явилось изучение влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода, как косвенного показателя теплообмена.

Материалы и методы исследования

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на потребление кислорода, выполнены эксперименты на 40 крысах в возрасте 1-го дня после рождения, 5-ти дней после рождения, 12-ти дней после рождения и 15-ти дней после рождения. Животным вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг и определяли скорость потребления кислорода через 1 час, 2 часа и 3 часа после введения ингибитора синтазы NO. Скорость потребления кислорода (в мл/кг/мин), как показатель интенсивности теплопродукции, определяли у крыс с помощью

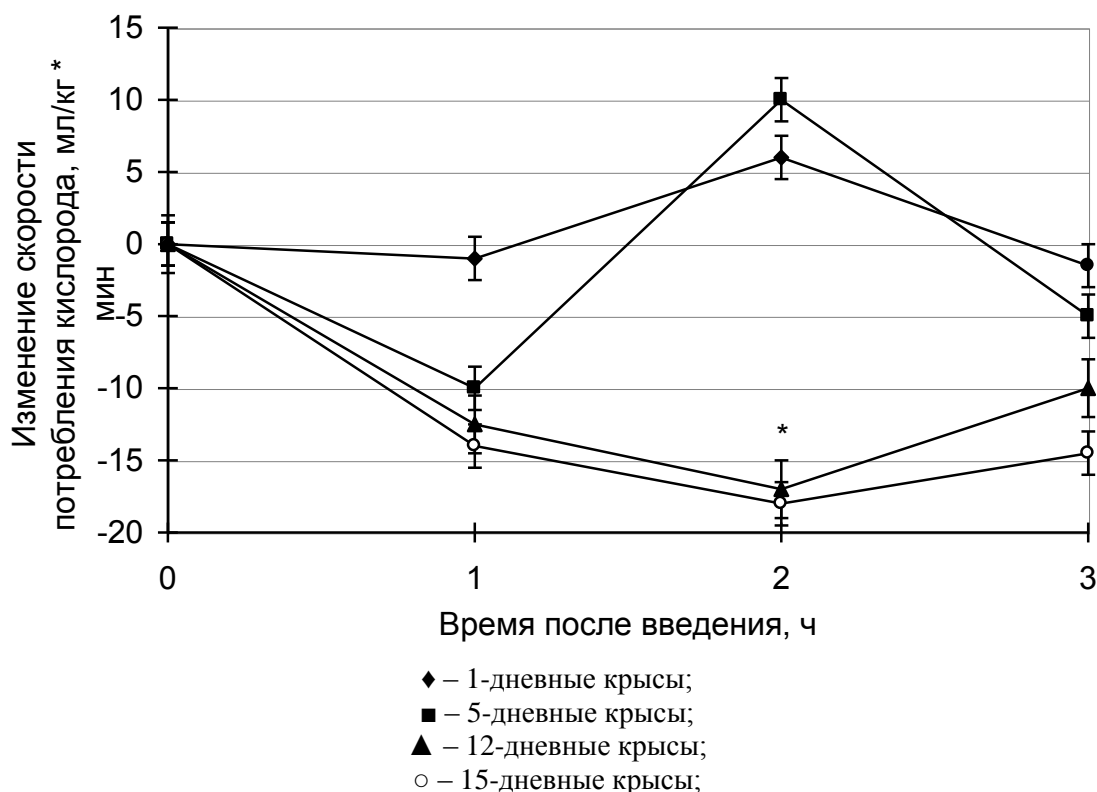
респирометра SCHOLANDER, который представляет собой систему трубок. В его состав также входит емкость для набора в систему 1 см³ воздуха и две камеры.

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на температуру тела выполнены эксперименты на 36 крысах. Первой группе животных (18 крысы) вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на первом и третьем дне жизни. Второй контрольной группе (18 крысы) вводили подкожно D-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на первом и третьем дне жизни. Температура тела регистрировалась с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Для изучения влияния ингибитора синтазы NO, введенного в неонатальном периоде, на температуру тела в течении суток у взрослых крыс выполнены эксперименты на 44 крысах. Первой группе животных (22 крысы) вводили подкожно L-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на первом и третьем дне жизни. Второй контрольной группе (22 крысы) вводили подкожно D-МЭНА в дозе 750 мг/кг двукратно на первом и третьем дне жизни. Когда животные достигали двухмесячного возраста, им для измерения температуры тела вживлялись телеметрические датчики MINI MITTER. Температура тела регистрировалась с помощью телеметрической установки. Достоверность статистических различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты

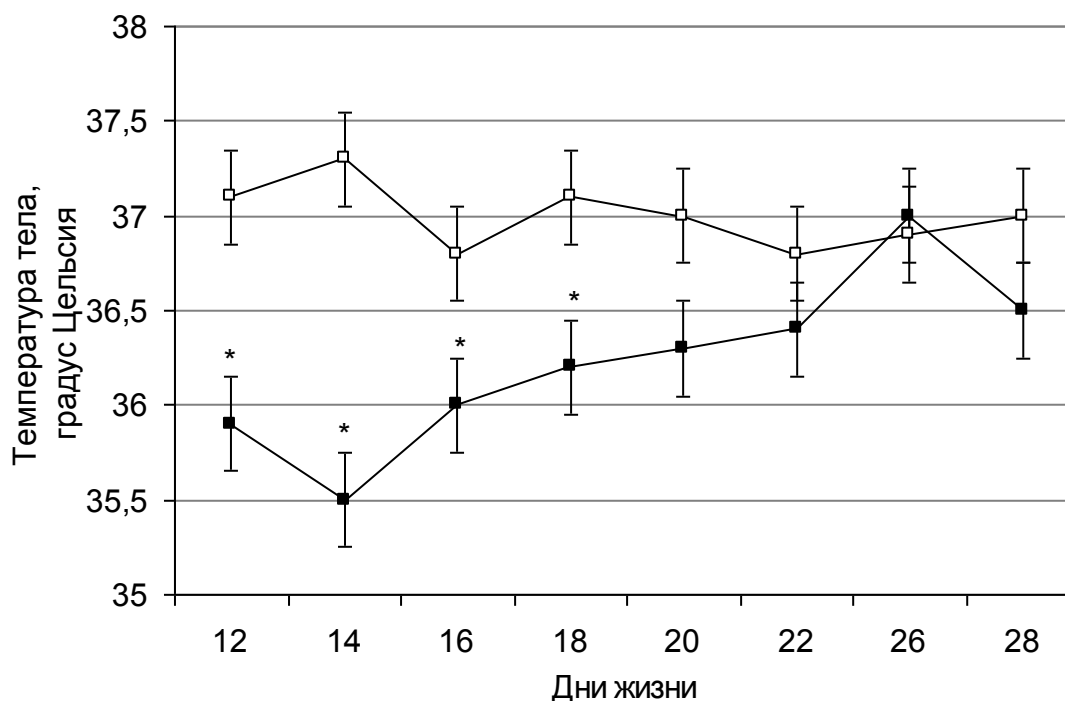
Как показали опыты, у крыс однодневного и пятидневного возраста введение L-МЭНА не вызывало достоверных изменений в потреблении кислорода, что может свидетельствовать о функциональной незрелости NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма (рисунок 1). У животных 12-дневного возраста наблюдалось значительное снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO на $18 \pm 0,25$ мл/кг·мин через 2 ч после введения L-МЭНА, что дает основание предполагать, что между 5-м и 12-м днем происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма.



* – изменения достоверны по отношению к контролю: $p < 0,05$

Рисунок 1 – Влияние ингибитора синтазы NO L-МЭНА на скорость потребления кислорода у крыс первых дней жизни

Установлено, что у крыс, которым на первых днях жизни вводили ингибитор CNO, становление температуры тела, характерное для взрослых животных, наблюдалось позже, чем у контрольных крыс. Так у 12, 14, 16 и 18-дневных крысят, которым вводили L-МЭНА на первый и третий день жизни, температура тела была $35,9 \pm 0,41^\circ\text{C}$; $35,4 \pm 0,42^\circ\text{C}$; $36,0 \pm 0,23^\circ\text{C}$ и $36,2 \pm 0,17^\circ\text{C}$ соответственно, в то время как у контрольных животных она составляла $37,1 \pm 0,25^\circ\text{C}$; $37,3 \pm 0,24^\circ\text{C}$; $36,7 \pm 0,18^\circ\text{C}$ и $37,1 \pm 0,22^\circ\text{C}$. Температура тела крыс, которым в раннем онтогенезе ингибировали CNO, достигала значений, характерных для контрольных животных, лишь к 20-му дню постнатального онтогенеза (рисунок 2).



□ – контроль, (D-МЭНА, 750 мг/кг, n = 18);

● – опыт, (L-МЭНА, 750 мг/кг, n = 18);

* – изменения достоверны по отношению к контролю: $p < 0,05$

Рисунок 2 – Температура тела у крыс в разные сроки постнатального онтогенеза после подкожного введения ингибитора синтазы NO (L-МЭНА) двукратно на первый и третий день жизни

Установлено, что суточная температура тела у животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе вводили D-МЭНА, колебалась незначительно и была в пределах $37,5 \pm 0,34^\circ\text{C}$. У животных, у которых в раннем постнатальном онтогенезе ингибировалась синтаза NO, суточные колебания температуры были более выражены, чем у контрольных, и температура тела ночью (с 23 ч до 1 ч) достигала $38,5 \pm 0,13^\circ\text{C}$, что было на 1°C выше, чем у контрольных животных. Таким образом, можно

предполагать, что NO в раннем постнатальном онтогенезе принимает участие в развитии механизмов, ответственных за изменение температуры тела в течение суток (рисунок 3).

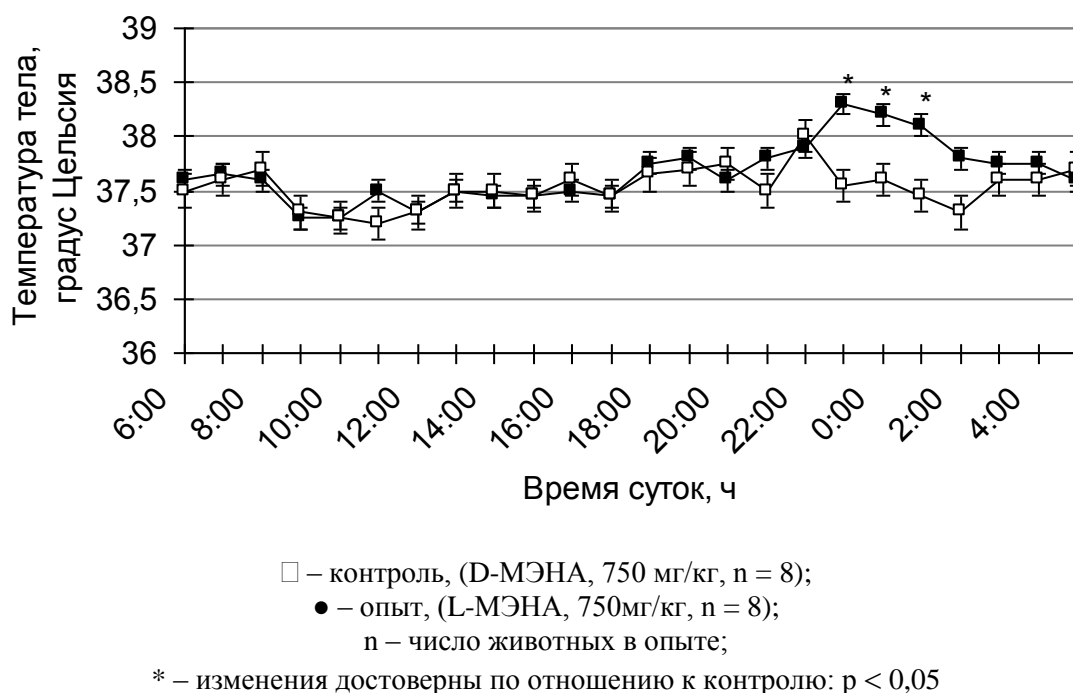


Рисунок 3 – Влияние ингибитора синтазы NO (L-МЭНА), введенного на первый и третий день жизни, на изменения температуры тела в течение суток у взрослых крыс

Обсуждение результатов

Результаты исследований, описанные выше, свидетельствуют в пользу высказанной гипотезы, согласно которой NO может играть важную роль в становлении механизмов регуляции теплообмена в онтогенезе. Важно было изучить, как влияет ингибитор синтазы NO, введенный в неонатальном периоде, на потребление кислорода, как косвенного показателя теплообмена.

Предполагалось, что на основе полученных данных будет составлено представление о тех механизмах, в развитии которых участвует NO в раннем постнатальном онтогенезе.

Установлено, что у животных 12-дневного возраста наблюдалось значительное снижение скорости потребления кислорода при действии ингибитора CNO через 2 ч после введения L-МЭНА, что дает основание предполагать, что к 12-му дню происходит функциональное созревание NO-зависимых механизмов, участвующих в регуляции метаболизма. Также установлено, что у крыс, которым на первых днях жизни вводили ингибитор CNO, становление температуры тела, характерное для взрослых животных, наблюдалось позже, чем у контрольных крыс. Температура тела крыс, которым в раннем онтогенезе ингибировали CNO, достигала значений, характерных для контрольных животных, лишь к 20-му дню постнатального онтогенеза. В ходе выполненных экспериментов установлено, что суточная температура тела у животных, которым в раннем постнатальном онтогенезе вводили D-МЭНА, колебалась незначительно. У животных, у которых в раннем постнатальном онтогенезе ингибировалась синтаза NO, суточные колебания температуры были более

выражены, чем у контрольных, и температура тела ночью (с 23 ч до 1 ч) была на 1°С выше, чем у контрольных животных.

Таким образом, можно предполагать, что NO в раннем постнатальном онтогенезе принимает участие в развитии механизмов, ответственных за изменение температуры тела в течение суток.

Заключение

В ходе выполненных экспериментов установлено, что NO в неонатальном периоде участвует в развитии механизмов, ответственных за становление устойчивой температуры тела, изменении температуры тела в течение суток и интенсивности теплопродукции.

Полученные результаты следует учитывать при использовании фармакологических препаратов, влияющих на активность NO-зависимых механизмов и процессов в центрах терморегуляции с целью направленного влияния на температурный гомеостаз и процессы температурной адаптации в раннем онтогенезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин, П. К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса / П. К. Анохин // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. –1948. – Т. 26. – С. 81–99.
2. Гурин, А. В. Ингибирование синтазы NO в неонатальном периоде усиливает лихорадочную реакцию на эндотоксин у крыс / А. В. Гурин, В. И. Дунай // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности. – Мн. : 1999. – С. 149–150.
3. Иванов, К. П. Основы энергетика организма. – Т.1. : Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция / К. П. Иванов. – Ленинград : Наука. – 1990. – 312 с.
4. Сепп, Е. К. История развития нервной системы позвоночных животных / Е. К. Сепп. – Москва : Медицина. – 1959. – 430 с.
5. Реутов, В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Успехи биологической химии. –1995. –Т. 35. – С. 189–228.
6. Gourine, A. V. Role of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced fever in conscious rabbits / A. V. Gourine // J. Physiol. –1994. –Vol. 475. – P. 28.
7. Greenberg, S. Intraneural nitric oxide elevates cyclic GMP which modulates secretion of norepinephrine / S. Greenberg, Y. Wang, N. Hill // FASEB J. –1993. –Vol. 7. – №.3. – P. 244.
8. Snyder, S. H. Nitric oxide as a neuronal messenger / S. H. Snyder, D. S. Bredt // Trends Pharmacol. Sci. – 1991. –Vol. 12. – №. 4. – P. 125–128.
9. Snyder, S. H. Nitric oxide and neurons / S. H. Snyder // Curr. Opin. Neurobiol. – 1992. – Vol. 2. – P. 323–327.
10. Kuhlar, M. J. Modulation of dopamine transport by nitric oxide / M. J. Kuhlar, S. Pogun // Soc. Neurosci. – 1993. – Abstr. 385 B.
11. Taylor, W. F. A role for nitric oxide in active thermoregulatory vasodilation / W. F. Taylor, V. S. Bishop // Am. J. Physiol. –1993. –Vol. 264. – P. H1355–H1359.
12. Amir, S. N^G-Monomethyl-L-arginine co-injection attenuates the thermogenic and hyperthermic effects of E₂ prostaglandin microinjection into the anterior hypothalamic preoptic area in rats / S. Amir, E. De Blasio, A. M English. // Brain Res. – 1991. – Vol. 556. – P. 157–160.

V.I. Dunai. The Influence of NO-Synthase Inhibitor on the Rate of Oxygen Consumption and on the Heat Regulation of Mammals in the Postnatal Ontogeny

The aim of the paper is to study the influence of NO-synthase inhibitor, introduced in the neonatal period, on the oxygen consumption as an indirect measure of the heat exchange. In the course of conducted experiments, it was found out that in the neonatal period NO takes part in the development of organisms responsible for the formation of stable body temperature, for its changes during the day and for the intensity of the heat output.