

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ТА L-АРГІНІНУ НА СТАН НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

К. А. Посохова, О. З. Яремчук

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Вивчено вплив препарату рекомбінантної супероксиддисмутази та попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну при їх окремому та поєднаному застосуванні на стан системи прооксиданти/антиоксиданти, активність компонентів дихального ланцюга мітохондрій, рівень нітрит-аніону у нирках, активність амінотрансфераз, показники ендогенної інтоксикації, вміст фактору некрозу пухлин-альфа у сироватці крові при гострому експериментальному панкреатиті на різних стадіях його розвитку (1, 2, 7 доба). Встановлено позитивний вплив препарату супероксиддисмутази на відновлення функціональної здатності нирок. На фоні застосування L-аргініну відмічено зростання ступеня їх ураження. При поєднаному застосуванні супероксиддисмутази та L-аргініну спостерігалось нівелювання негативного впливу останнього на стан нирок, що супроводжувалось гальмуванням вільнорадикальних процесів та відновленням активності ферментів електронотранспортного ланцюга мітохондрій з одночасним зменшенням рівня стабільного метаболіту оксиду азоту у нирковій тканині, порівняно з групою, де використовували лише L-аргінін.

Ключові слова: НИРКИ, ГОСТРИЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПАНКРЕАТИТ, РЕКОМБІНАНТНА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА, L-АРГІНІН

Функція нирок порушується у 70 % хворих на гострий панкреатит (ГП), а ниркова недостатність спостерігається при ГП у 7 разів частіше, ніж при інших гострих захворюваннях [1]. Водночас механізми розвитку ураження внутрішніх органів при ГП вивчені недостатньо [2, 3, 1]. Відомо, що центральним ефекторним учасником цих процесів є ендотелій [4]. Рівень оксиду азоту (NO), який ним продукується, знижується або підвищується залежно від форми експериментального ГП [2, 5, 3, 6, 7]. У результаті зв'язування NO з активним радикалом кисню ексод сене-аніоном (O_2^-) утворюється токсичний пероксинітрит ($ONOO^-$) [7–10]. У фізіологічних умовах концентрація головного перехоплювача O_2^- — супероксиддисмутази (СОД) у тканинах у 100–1000 разів перевищує концентрацію NO. Відповідно, за відсутності гіперпродукції NO та нормального вмісту в тканинах СОД, утворюється незначна кількість $ONOO^-$ [10, 11].

Незважаючи на існування ряду наукових досліджень, присвячених цьому питанню [12, 1–4, 13, 7], механізми перебігу метаболічних процесів у нирках при ГП, зокрема вплив рівня синтезу NO та забезпеченості СОД на ознаки ураження ниркової тканини при цій патології, залишаються недостатньо з'ясованими.

Мета дослідження — встановлення впливу препарату рекомбінантної супероксиддисмутази та L-аргініну при їх окремому та поєднаному застосуванні на стан нирок при гострому експериментальному панкреатиті.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 170–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Піддослідних тварин розділили на 5 груп: I (контроль) — несправжньо оперовані тварини, яким проводили серединну лапаротомію; II (контрольна патологія) — тварини з ГП, який моделювали за методом С. О. Шалімова [14]; III, IV та V групи — тварини з ГП, яким вводили відповідно препарат рекомбінантної

супероксиддисмутази — ексоид (ВАТ «РЭСБИО», Росія, 0,05 мг/кг), L-аргінін («Sigma», США, 25 мг/кг) та поєднання ексоид з L-аргініном. У III, IV та V групах препарати вводили внутрішньоочеревинно один раз на день упродовж 7 діб перед моделюванням ГП, та однократно, через 12 год після моделювання ГП. Тварини контрольних груп отримували внутрішньоочеревинно ідентичні об'єми розчинника. По 6 тварин з кожної групи виводили з експерименту через 1, 2 та 7 діб після моделювання ГП (в умовах тіопентал-натрієвого наркозу). Для дослідження використовували гомогенати нирок та сироватку крові. Визначали: у сироватці крові — вміст сечовини та ексоид сне (за стандартними наборами реактивів «Філісіт-Діагностика», Україна), концентрацію фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) (на 7-й день дослідження, методом імуноферментного аналізу використовуючи стандартний набір реактивів ТОВ «Укрмедсервіс», Україна), молекул середньої маси (МСМ₁, МСМ₂) [В. В. Оськіна і ек., 1987], нітрит-аніону (NO₂⁻) [15]; у гомогенатах тканини нирок — активність СОД [С. Чевари і ек., 1985], каталази (КАТ) [М. А. Королук і ек., 1988.], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [16], ексоид снення но (ЦХО) [17], вміст ексоид снення ліпідів (ГПЛ) [В. Б. Гаврилов і ек., 1983], ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [Л. И. Андреева і ек., 1988], відновленого глутатіону (G-SH) [G. L. Ellman, 1959], нітрит-аніону (NO₂⁻) [15].

Робота виконувалася відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерної програми Ексел з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати й обговорення

Встановлено, що у тварин з ГП відбувається зростання концентрації ФНП- α у сироватці крові у 37 разів на 7 добу експерименту, порівняно з несправжньо оперованими тваринами (табл. 1), що узгоджується із показниками, отриманими іншими дослідниками [2, 12, 18].

Таблиця 1

Вміст NO₂⁻, молекул середньої маси, сечовини, супероксиддисмутази і ФНП- α у сироватці крові та нирках при гострому експериментальному панкреатиті (M \pm m, n=6)

Показник	Термін	Дослідна група тварин				
		Контроль	Гострий панкреатит	Гострий панкреатит + супероксиддисмутази (III група)	Гострий панкреатит + L-аргінін (IV група)	Гострий панкреатит + супероксиддисмутази + L-аргінін (V група)
NO ₂ ⁻ мкмоль/л	1 д.	3,12 \pm 0,28	4,89 \pm 0,12*	5,38 \pm 0,10 **	6,04 \pm 0,22 **	5,74 \pm 0,15 **
	2 д.	3,00 \pm 0,14	5,03 \pm 0,31*	5,15 \pm 0,23	6,76 \pm 0,14 **	6,19 \pm 0,18 ** # •
	7 д.	2,89 \pm 0,13	7,07 \pm 0,25*	6,92 \pm 0,31	6,57 \pm 0,29	8,10 \pm 0,24 ** # •
NO ₂ ⁻ , мкмоль/кг	1 д.	0,70 \pm 0,03	1,47 \pm 0,06*	1,66 \pm 0,04 **	1,81 \pm 0,04 **	1,83 \pm 0,08 **
	2 д.	0,58 \pm 0,04	1,30 \pm 0,07*	1,68 \pm 0,09 **	2,02 \pm 0,01 **	1,74 \pm 0,05 ** •
	7 д.	0,61 \pm 0,03	1,61 \pm 0,05*	1,46 \pm 0,03 **	2,51 \pm 0,19 **	2,11 \pm 0,04 ** # •
МСМ ₁ , ум. Од.	1 д.	0,52 \pm 0,01	1,05 \pm 0,01*	0,62 \pm 0,03 **	1,13 \pm 0,03	0,88 \pm 0,03 ** # •
	2 д.	0,56 \pm 0,01	1,19 \pm 0,04*	0,71 \pm 0,03 **	1,34 \pm 0,07	1,02 \pm 0,05 ** # •
	7 д.	0,52 \pm 0,01	1,26 \pm 0,04*	0,98 \pm 0,07 **	1,46 \pm 0,03 **	1,40 \pm 0,05 ** #
МСМ ₂ , ум. Од.	1 д.	0,24 \pm 0,01	0,40 \pm 0,02*	0,29 \pm 0,02 **	0,43 \pm 0,02	0,37 \pm 0,02, #
	2 д.	0,22 \pm 0,01	0,44 \pm 0,01*	0,28 \pm 0,01 **	0,49 \pm 0,02	0,39 \pm 0,01 ** # •
	7 д.	0,20 \pm 0,01	0,39 \pm 0,02*	0,31 \pm 0,01 **	0,47 \pm 0,02 **	0,46 \pm 0,01 ** #
Креатинін, мкмоль/л	1 д.	69,1 \pm 0,56	81,2 \pm 2,41*	74,3 \pm 0,78 **	64,1 \pm 1,05 **	82,2 \pm 0,91 # •
	2 д.	73,0 \pm 1,55	83,8 \pm 1,07*	71,0 \pm 1,26 **	90,7 \pm 2,3 **	80,5 \pm 1,46 # •
	7 д.	63,5 \pm 0,83	93,5 \pm 1,89*	94,2 \pm 2,44	78,3 \pm 1,22 **	91,8 \pm 1,64 •

Сечовина, екс/л	1 д.	6,07±0,20	8,00±0,45*	8,48±0,29	9,5±0,22 **	9,65±0,22 ** #
	2 д.	5,53±0,41	6,55±0,11*	3,27±0,18 **	7,38±0,14 **	5,92±0,17 ** # •
	7 д.	5,18±0,12	7,32±0,10*	7,47±0,31	7,9±0,10 **	8,07±0,26 **
ФНП-α, пг/мл	7 д.	4,75±0,33	174,85±13,27*	221,03±13,97 **	161,85±9,65 **	216,68±10,71

Примітка: у цій і наступних таблицях достовірна різниця ($p \leq 0,05$): * — відносно контролю, ** — відносно ГП, # — відносно тварин III групи, • — відносно тварин IV групи.

Відомо, що цитокіни, зокрема ФНП-α, прискорюють синтез NO [19, 12]. Це відбувається через активацію макрофагів, які продукують NO, що поєднується із зростанням кількості білків гострої фази запалення та активних форм кисню, що призводить до пошкодження тканин [19, 9]. При ГП у наших дослідах відмічено зростання рівня NO_2^- у сироватці крові (на 57, 67 і 144 % відповідно до термінів експерименту) та у нирках (на 110, 123 та 162 %) (табл. 1). За даними літератури, підвищення рівня NO при ГП є одним з факторів активації процесів окислення [10, 11]. Одночасно спостерігали підвищення рівня MCM_1 (у 2,0; 2,1 та 2,4 раза) та MCM_2 (у 1,6; 2,0 та 1,9 раза) у сироватці крові відповідно до термінів експерименту, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації при ГП.

Одночасно збільшувалась концентрація ексода сні (на 17, 15 та 47 %) та сечовини (на 32, 18 та 41 %), порівняно з групою несправжньо оперованих тварин, що відображає порушення видільної функції нирок. Як свідчать дані, представлені у таблиці 2, при ГП у нирках активуються процеси ексода снення мембранних ліпідів. Це проявлялось збільшенням вмісту ГПЛ (на 22, 74 та 113 %) та ТБК-АП (на 63, 51, 117 %) відповідно на 1-2- та 7-у доби експерименту, порівняно з контролем.

Таблиця 2

Показники системи прооксиданти/антиоксиданти у нирках при гострому експериментальному панкреатиті та застосуванні ексода та L-аргініну ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Термін	Дослідна група тварин				
		Контроль	Гострий панкреатит	Гострий панкреатит + ексода (III група)	Гострий панкреатит + L-аргінін (IV група)	Гострий панкреатит + ексода + L-аргінін (V група)
ГПЛ, 10^3 ум. Од./кг	1 д.	4,2±0,10	5,13±0,14*	4,3±0,05 **	4,70±0,10 **	4,47±0,05 **
	2 д.	3,77±0,13	6,57±0,33	4,85±0,05 **	7,4±0,06 **	5,53±0,16 ** # •
	7 д.	4,05±0,05	8,63±0,19*	5,1±0,24 **	10,4±0,48 **	7,40±0,44 ** # •
ТБК-АП, мкмоль/кг	1 д.	4,94±0,07	8,06±0,03*	6,11±0,21 **	7,42±0,14 **	6,68±0,14 ** •
	2 д.	5,53±0,16	8,33±0,09*	6,31±0,11 **	9,67±0,11 **	5,58±0,14 ** # •
	7 д.	4,60±0,09	10,01±0,18*	8,86±0,15 **	12,1±0,53 **	8,16±0,14 ** # •
СОД, ум.од./кг	1 д.	2,97±0,03	2,16±0,09*	2,80±0,06 **	1,90±0,03 **	2,45±0,06 ** # •
	2 д.	2,28±0,10	1,67±0,10*	1,82±0,05	1,40±0,03 **	1,73±0,08 •
	7 д.	3,11±0,04	1,30±0,04*	2,40±0,09 **	1,01±0,02 **	1,53±0,06 ** # •
КАТ, мкат/кг	1 д.	7,13±0,23	5,04±0,05*	6,46±0,25 **	4,55±0,06 **	5,90±0,15 ** •
	2 д.	7,34±0,39	4,76±0,12*	5,76±0,35 **	4,39±0,07 **	4,19±0,05 ** # •
	7 д.	7,52±0,08	3,41±0,19*	5,53±0,11 **	2,46±0,05 **	2,92±0,04 ** # •
G-SH, ммоль/кг	1 д.	3,16±0,01	2,55±0,11*	2,96±0,05 **	2,21±0,05 **	2,65±0,06 # •
	2 д.	3,32±0,10	2,25±0,12*	2,87±0,22 **	1,90±0,04 **	2,41±0,04 •
	7 д.	3,11±0,06	1,23±0,05*	1,74±0,04 **	0,98±0,05 **	1,35±0,02 ** # •

Одночасно спостерігалось достовірне зниження активності антиоксидантних ферментів СОД (на 27, 27 і 58 %) і КАТ (на 29, 35 і 55 %), з одночасним виснаженням пулу G-SH (на 19, 32 та 61 %), відповідно до термінів експерименту (табл. 2). Вказані зміни супроводжувались порушенням функціонування електронно-транспортного ланцюга

мітохондрій у нирках, про що свідчило зменшення активності СДГ (на 23, 19 і 45 %) та ЦХО (на 23, 38 і 38 %), відповідно на 1-, 2- і 3-й терміни дослідження (табл. 3).

Таблиця 3

Показники системи мітохондріального транспорту електронів у нирках при гострому експериментальному панкреатиті та застосуванні рексоду та L-аргініну (M±m, n=6)

Показник	Термін	Дослідна група тварин				
		Контроль	Гострий панкреатит	Гострий панкреатит + рексод (III група)	Гострий панкреатит + L-аргінін (IV група)	Гострий панкреатит + рексод + L-аргінін (V група)
СДГ, ммоль/(кг·хв)	1 д.	5,26±0,03	4,05±0,04*	3,93±0,05	4,13±0,08	4,56±0,04 ** # •
	2 д.	5,53±0,19	4,47±0,14*	5,29±0,14 **	5,01±0,06 **	4,92±0,03 ** #
	7 д.	5,65±0,05	3,11±0,03*	3,65±0,07 **	2,94±0,04 **	3,74±0,05 ** •
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	1 д.	8,37±0,05	6,46±0,14*	7,67±0,14 **	5,95±0,14 **	7,77±0,26 ** •
	2 д.	8,87±0,36	5,54±0,17*	6,67±0,21 **	5,48±0,26	7,63±0,35 ** •
	7 д.	8,53±0,14	5,26±0,08*	6,43±0,26 **	4,51±0,18 **	6,05±0,22 ** •

При введенні препарату СОД концентрація ФНП-α на 7-у добу експерименту дещо підвищувалась (на 26 %), порівняно із показниками групи тварин з ГП (табл. 1). Рексод сприяв зниженню концентрації креатиніну (на 8 та 15 %), відповідно через 1 та 2 доби після моделювання ГП, та сечовини (на 50 %) через 2 доби, порівняно із контрольною патологією. Спостерігалось зниження рівня МСМ₁ (на 41, 40 та 22 %) та МСМ₂ (на 27, 38 та 21 %) відповідно на 1-, 2- та 7-у добу дослідження, порівняно із II групою. Під впливом рексоду встановлено зростання вмісту NO₂⁻ у гомогенаті нирок на 13 та 29 % на 1- та 2-у доби експерименту, порівняно із показниками групи тварин з ГП. У сироватці крові суттєвих змін рівня цього аніону не встановлено, за винятком першого терміну експерименту, де відбувалось його зростання на 10 %. У цій серії відмічено зниження активності процесів переокиснення мембранних ліпідів у нирках на 1-, 2- і 7-у доби експерименту, про що свідчило зменшення вмісту ГПЛ (на 16, 26 та 41 %) і ТБК-АП (на 24, 24 та 12 %) та активація ферментів антиоксидантного захисту (табл. 2). Зокрема, підвищувались активність СОД (на 30 та 84 % відповідно на 1- та 7-у добу), КАТ (на 28, 21 та 62 %) та вміст G-SH (на 16, 28 та 42 %) відповідно до термінів дослідження. Спостерігалось достовірне зростання активності мітохондріальних СДГ (на 18 та 17 % відповідно у 2- та 3-й терміни дослідження) та ЦХО (на 19, 21 та 21 % через 1, 2 та 7 діб) відносно тварин з контрольною патологією (табл. 3). Можна припустити, що позитивний вплив рексоду на стан нирок при ГП реалізується через постачання антиоксидантної системи активною формою СОД та нейтралізацію супероксидного аніон-радикалу з наступним зменшенням утворення високоагресивного ONOO⁻. Не виключено також, що зростання кількості стабільного метаболіту NO у нирках та крові у цій серії дослідів завдячує саме гальмуванню взаємодії NO з супероксидним аніон-радикалом.

При застосуванні L-аргініну встановлено прогресування ураження нирок, що відбувалось на тлі подальшого зростання вмісту NO₂⁻ у сироватці крові (на 24 та 34 %) відповідно на 1- та 2-у доби експерименту та в нирках (на 23, 56 та 60 % — на 1-, 2- та 3-й терміни дослідження), порівняно з контрольною патологією (табл. 1). Відмічено тенденцію до зростання вмісту МСМ₁ та МСМ₂ на 1- та 2-у доби дослідження та підвищення (на 16 та 20 %) на 7-у добу відповідно, порівняно з показниками тварин II групи. На фоні застосування L-аргініну концентрація ФНП-α (7 доба) достовірно не змінювалась, порівняно із показниками тварин з ГП. Проте, встановлено зростання у сироватці крові концентрації сечовини (на 19, 13 та 8 %) відповідно до термінів дослідження, що можна пояснити тим, що одним із шляхів біотрансформації L-аргініну, крім синтезу NO, є утворення сечовини [11]. Концентрація

креатиніну зростала на 8 % на 2-й термін експерименту. На 2- та 3-й терміни дослідження відбувалась активація процесів ПОЛ. Зокрема, відмічено зростання вмісту ГПЛ (на 13 та 21 %) та ТБК-АП (на 16 та 21 %), відповідно, порівняно із показниками тварин з ГП (табл. 2). Знижувались активність СОД (на 12, 16 та 23 %), КАТ (на 10, 8 та 28 %) та вміст G-SH (на 13, 15 та 20 %) відповідно на 1-, 2- та 7-у доби досліду. На фоні введення L-аргініну спостерігались різноспрямовані зміни показників активності енергозабезпечувальних процесів МХ у нирках. Так, через одну добу знижувалась активність ЦХО (на 8 %), а показники активності СДГ достовірно не відрізнялись від контрольної патології, через 2 доби — відмічено підвищення активності СДГ (на 12 %), через 7 діб — активність мітохондріальних ЦХО та СДГ знижувалась (на 14 та 6 %) відповідно, відносно контрольної патології (табл. 3). Отримані зміни, ймовірно, пов'язані з тим, що NO та пероксинітрит дискоординують процеси мітохондріального дихання та синтезу АТФ за рахунок інгібування ЦХО [8, 20, 11].

Метою поєднаного застосування L-аргініну з рексодом було підтвердження можливості нівелювання негативного впливу підвищеного рівня синтезу NO на стан нирок при ГП за допомогою препарату СОД. Тому порівняння показників у тварин цієї групи проводилось із показниками IV групи. Встановлено, що у V групі у тканині нирок спостерігалось зростання концентрації ФНП- α (на 34 %), порівняно із показниками групи тварин з ГП, яким корекцію проводили L-аргініном (табл. 1). Встановлено достовірне зниження концентрації сечовини (на 20 %) на 2-у добу дослідження. Концентрація креатиніну під впливом поєднаного застосування рексоду і L-аргініну зростала (на 28 та 17 %) на 1- та 7-у доби експерименту, та знижувалась на 2-гу добу досліду, порівняно з показниками тварин IV групи. Встановлено зниження рівня МСМ₁ та МСМ₂ (на 24 та 20 %) відповідно на 2-у добу досліду. Спостерігалось достовірне зниження вмісту NO₂ у сироватці крові (на 8 %) на 2-гу добу дослідження та зростання (на 23 %) на 7-у добу. У гомогенатах нирок встановлено зниження вмісту NO₂ (на 14 та 18 %) відповідно на 2- та 7-у доби експерименту. Одночасно у гомогенатах органа встановлено пригнічення вільнорадикальних процесів, про що свідчило достовірне зниження концентрації ГПЛ (на 25 та 29 %, відповідно на 2- та 7-у доби) та ТБК-АП (на 10, 42 та 32 %, відповідно до термінів дослідження) (табл. 2). Встановлено зростання активності СОД (на 29, 24 та 52 %) та вмісту G-SH (на 20, 26 та 38 %) на 1-, 2- та 7-у доби експерименту. Активність КАТ зростала на 30 % (1-а доба). Збільшувалась активність СДГ (на 11 та 27 %, відповідно на 2- та 7-у доби) та ЦХО (на 31, 39 та 34 % відповідно до термінів експерименту) (табл. 3). Відновлення функціонування дихального ланцюга мітохондрій у нирках під впливом рексоду в комбінації з L-аргініном можна пояснити гальмуванням процесів переокиснення мембранних ліпідів [20].

Отримані результати свідчать що у патогенезі ушкодження нирок при ГП відіграє роль зростання продукції NO. Це підтверджується збільшенням ознак їх ураження при застосуванні прекурсора NO L-аргініну та можливістю нівелювання його негативного впливу на стан нирок при ГП за допомогою препарату СОД.

Висновки

1. При гострому експериментальному панкреатиті на різних стадіях його розвитку (1, 2 і 7 доба) реєструються ознаки пошкодження нирок: інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів та зменшення активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, мітохондріальних сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у нирках, що супроводжується підвищенням у сироватці крові концентрації ФНП- α , молекул середньої маси, креатиніну і сечовини, зростанням синтезу оксиду азоту.

2. Перехоплювач супероксидного аніон-радикалу — рексод сприяє відновленню біохімічних показників, які відображають стан систем прооксиданти-антиоксиданти та

мітохондріального транспорту електронів у нирках, вмісту молекул середньої маси та креатиніну при гострому панкреатиті.

3. Введення попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну при гострому панкреатиті супроводжується зростанням ступеня ураження нирок, що проявляється прогресуванням порушень в системі прооксиданти/антиоксиданти та дихального ланцюга мітохондрій і відбувається на тлі збільшення утворення стабільного метаболіту NO.

4. При поєднаному застосуванні супероксиддисмутази та попередника синтезу NO L-аргініну відмічено зменшення ступеня ураження ниркової тканини, порівняно з групою, де використовували лише L-аргінін. Це проявлялось гальмуванням вільнорадикальних процесів та відновленням активності ферментів мітохондріального електротранспортного ланцюга з одночасним зменшенням рівня стабільного метаболіту NO у нирковій тканині.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на те, що у патогенезі ураження нирок при гострому панкреатиті важливу роль відіграє інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів та підвищення рівня синтезу оксиду азоту, в подальшому планується з'ясувати доцільність застосування інгібіторів NO-синтази в поєднанні з речовинами антирадикальної та антиоксидантної дії, зокрема препаратом рекомбінантної супероксиддисмутази, для корекції ураження нирок за умов гострого панкреатиту.

K. A. Posokhova, O. Z. Yaremchuk

INFLUENCE OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND L-ARGININE ON THE KIDNEYS AT ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

S u m m a r y

It was studied the influence of recombinant superoxide dismutase and precursor of nitric oxide L-arginine on the prooxidant/antioxidant system, activity of electrons' mitochondrial pathways, nitrite anion level, aminotransferases activity, indexes of endogenous intoxication, and serum tumor necrosis factor-alpha level in case of mono and combine administration of above mentioned drugs at different stages of acute experimental pancreatitis (1st, 2nd, 7th days). It was showed that recombinant superoxide dismutase has a positive influence on kidneys function, on the contrary L-arginine increases the degree of the injury. Combine applying of recombinant superoxide dismutase and L-arginine attenuated negative influence of the nitric oxide precursor. Diminishing of free radical reactions and renewing of electrons' mitochondrial pathways with synchronous decreasing of nitric oxide stabile metabolite in kidneys' tissue were observed VS the group where L-arginine was used alone.

E. A. Posokhova, O. Z. Yaremchuk

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И L-АРГИНИНА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А н н о т а ц и я

Изучено влияние препарата супероксиддисмутази и предшественника синтеза оксида азота L-аргинина при их отдельном и комбинированном применении на состояние системы прооксиданты/антиоксиданты, активность компонентов дыхательной цепи митохондрий, уровень нитрит-аниона в почках, активность аминотрасфераз, показатели эндогенной интоксикации и концентрацию тумор-некротического фактора в сыворотке крови при остром экспериментальном панкреатите на различных стадиях его развития (1, 2, 7 сутки). Показано

положительное влияние препарата супероксиддисмутазы на восстановление функциональной активности почек. На фоне применения L-аргинина отмечено усиление степени их поражения. При комбинированном применении супероксиддисмутазы и L-аргинина наблюдалось нивелирование негативного влияния последнего на состояние почек, что сопровождалось торможением свободнорадикальных процессов и восстановлением активности ферментов митохондриальной электроннотранспортной цепи с одновременным снижением уровня стабильного метаболита оксида азота в ткани почек, по сравнению с группой, где применяли только L-аргинин.

1. *Костюк О. Г.* Морфологічні зміни в нирках при експериментальному рецидивному гострому панкреатиті (набрякова форма) / О. Г. Костюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 17–18.
2. *Zhang Q.* Mechanisms of multiple organ damages in acute necrotizing pancreatitis / Q. Zhang, Q. Ni, D. Cai et al. // [Chinese Medical Journal](#). — 2001. — Vol. 114 (7). — P. 738–742.
3. *Криворучко И. А.* Патологические механизмы возникновения местных и системных осложнений острого панкреатита / И. А. Криворучко, В. В. Бойко, Р. С. Шевченко и др. // Клінічна хірургія. — 2003. — № 3. — С. 58–62.
4. *Чуклін С. М.* Патогенез мікроциркуляційної і ендотеліальної дисфункції при гострому панкреатиті / С. М. Чуклін, М. В. Либа, О. Б. Гранат // Шпитальна хірургія. — 2007. — № 2. — С. 107–115.
5. *Um S. H.* The Role of Nitric Oxide in Experimental Cerulein Induced Pancreatitis / S. H. Um, Y. D. Kwon, C. D. Kim et al. // *J Korean Med. Sci.* — 2003. — Vol. 18. — P. 520–526.
6. *Криворучко И. А.* Роль оксида азота и перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального острого панкреатита / И. А. Криворучко, А. А. Федорович // Клінічна хірургія. — 2005. — № 1. — С. 58–62.
7. *Ang A. D.* Expression of nitric oxide synthase isoforms and nitric oxide production in acute pancreatitis and associated lung injury / A. D. Ang, S. Adhikari, S. W. Ng et al. // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 150–159.
8. *Посохова К. А.* Влияние L-аргинина та N-нітро-L-аргинину на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в здорових тварин / К. А. Посохова, В. В. Буковська // Вісник наукових досліджень. — 2002. — № 1. — С. 100–102.
9. *Винник Ю. С.* Роль иммунологических нарушений при остром деструктивном панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, Н. М. Маркелова и др. // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 5–8.
10. *Salvemini D.* Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation / D. Salvemini, T. M. Doyle, S. Cuzzocrea // *Biochemical Society Transactions*. — 2006. — Vol. 34. — P. 965–970.
11. *Бабак О. Я.* Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида / О. Я. Бабак, Н. В. Ярмыш, Г. Ю. Панченко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 5 (31). — С. 76–84.
12. *Лобенко А. О.* NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту / А. О. Лобенко, В. М. Демидов, С. М. Демидов // Журнал АМН України. — 2002. — № 2, Т. 8. — С. 385–393.
13. *Dobosz M.* Organ Microcirculatory Disturbances in Experimental Acute Pancreatitis. A Role of Nitric Oxide / M. Dobosz, S. Hac, L. Mionskowska et al. // *Physiol. Res.* — 2005. — Vol. 54. — P. 363–368.
14. *Шалимов С. А.* Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, Ф. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. — М. : Медицина, 1989. — 272 с.
15. *Green I. C.* Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / I. C. Green, A. W. Davie, J. Golawski et al. // *Anal. biochem.* — 1982. — Vol. 126, № 1. — P. 131–138.

16. *Ещенко Н. Д.* Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. — Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. — С. 207–210.
17. *Кривченкова Р. С.* Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии / Р. С. Кривченкова ; Под ред. В. Н. Ореховича. — М. : Медицина, 1977. — С. 47–49.
18. *Malleo G.* Role of tumor necrosis factor- α in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence / G. Malleo, E. Mazzon, A. K. Siriwardena et al. // Shock. — 2007. — Vol. 28 (2). — P. 130–140.
19. *Крыжевский В. В.* Роль цитокинов в патогенезе острого панкреатита / В. В. Крыжевский, М. Е. Ничитайло, Е. Б. Медвецкий та ін. // Клінічна хірургія. — 2000. — № 1. — С. 54–57.
20. *Іккерт О.* Стан системи антиоксидантного захисту і процесів ліпопероксидації у мітохондріях щурів за умов зміни функціонального стану NO-ергічної ланки регуляції / О. Іккерт, Н. Кургалюк, Г. Ткаченко та ін. // Вісник Львів. ун-ту. — 2002. — Вип. 29. — С. 157–164. — (Серія біологічна).

Рецензент: головний науковий співробітник лабораторії живлення ВРХ, доктор біологічних наук, професор В. Г. Янович.