

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АМІНОКИСЛОТ L-ОРНІТИНУ ТА L-АРГІНІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ПЕЧІНЦІ ТА КРОВІ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

© О. М. Креховська-Лепявко, А. А. Гудима

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив поєднаної дії амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів з модельованим гострим токсичним гепатитом. Доведена наявність мембраностабілізуючої та антиоксидантної дії при застосуванні даного комплексу біологічно активних речовин для корекції токсичного гепатиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий тетрахлорметановий гепатит, L-орнітин, L-аргінин, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Вступ. Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування токсичних гепатитів належить до актуальних проблем сучасності. Це зумовлено невідповідним ростом частоти гострих отруєнь, які переважно виникають в осіб працездатного віку. На сьогодні в Україні для корекції токсичних уражень печінки використовується низка гепатопротекторних препаратів, проте більшість із них впливають лише на окремі патогенетичні ланки токсичного гепатиту, тоді як дане захворювання має поліетіологічний характер і супроводжується цілим комплексом морфофункціональних змін [1]. Враховуючи той факт, що гепатопротектори пацієнт повинен приймати досить тривалий час, неодноразово повторюючи курси профілактичної терапії, раціональним є застосування препаратів з мінімальними побічними ефектами та одночасним широким спектром терапевтичного впливу. Тому перспективним є використання препаратів на основі природних амінокислот L-орнітину і L-аргініну, які, включаючись у процеси метаболізму, чинять цілу низку сприятливих біологічних ефектів [2].

Метою роботи стало встановити вплив амінокислот L-орнітину і L-аргініну на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у щурів із гострим тетрахлорметановим гепатитом.

Матеріал і методи дослідження. Вивчення терапевтичного впливу амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), в умовах токсичного гепатиту виконано на 60 нелінійних білих щурах самцях масою 180–220 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. Тварин поділили на 5 груп: першу групу склали контрольні тварини, яким імітували отруєння тетрахлорметаном та лікувальні впливи шляхом еквівалентного введення фізіологічного розчину хлориду натрію; другу групу – щури, яким моделювали гострий токсичний гепатит шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 50 % олійного роз-

чину тетрахлорметану в дозі 2 мл·кг⁻¹ маси тіла тварини [3] та імітували лікувальний вплив шляхом еквівалентного введення фізіологічного розчину; у третій групі через 1 добу після моделювання гепатиту протягом семи днів внутрішньочеревно проводили корекцію розчином L-орнітину в дозі 1000 мг·кг⁻¹ [4]; у четвертій групі – розчином L-аргініну в дозі 500 мг·кг⁻¹ [5]; у п'ятій – комбінували обидва препарати.

На восьму добу з моменту початку корегувальних заходів під тіопентало-натрієвим знеболенням відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), проводили забій щурів методом тотального кровопускання із серця і виконували біохімічні дослідження сироватки крові та гомогенату печінки. В сироватці крові визначали показники АОЗ: активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази [6] та концентрацію SH-груп і церулоплазміну (ЦП) [7], а в гомогенаті печінки – продукти ПОЛ: ТБК-активні продукти та дієнові кон'югати (ДК) [8]. Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи t – критерій Стьюдента.

Результати й обговорення. Результати проведених досліджень показали, що інтоксикація тварин тетрахлорметаном супроводжується значною активацією процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові і печінці (табл. 1). Про це свідчить нагромадження у цих тканинах поміжних і кінцевих продуктів переокиснення ліпідів – ДК і ТБК-активних продуктів. Одержані дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів [10, 11].

Під впливом корегувальних засобів усі досліджувані показники змінювалися в напрямку нормалізації, що проявилось достовірним зниженням вмісту ТБК-активних продуктів та ДК в гомогенаті печінки. Проте найбільш виражене інгібування активованих реакцій переокиснення відзначено після спільного застосування L-орнітину та L-аргі-

ніну. Так, після даного лікування концентрація ТБК-активних продуктів та ДК достовірно зменшилася, порівняно з нелікованою групою тварин, відповідно на 16,5 % ($p < 0,001$) та 14,3 % ($p < 0,05$). Поєднане застосування L-орнітину та L-аргініну сприяє більш повному відновленню активності антиоксидантних ферментів. Під впливом поєданого введення цих засобів активність СОД достовірно зросла в

3,2 раза, порівняно із групою нелікованих тварин. У процесі комбінованої фармакотерапії рівень ЦП достовірно знизився на 19,0 % ($p < 0,001$), порівняно з таким у щурів з гепатитом. Щодо концентрації SH-груп сироватки крові досліджуваних тварин, найефективнішим виявилось поєднане застосування обох амінокислот: рівень SH-груп зріс на 49,4 % ($p < 0,001$) у порівнянні з нелікованими щурами.

Таблиця 1. Комбінований вплив L-орнітину та L-аргініну на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в умовах токсичного гепатиту ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=12)	Гепатит (n=6)	Гепатит + L-орнітин (n=8)	Гепатит + L-аргінін (n=7)	Гепатит+ комб. вплив (n=10)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·кг ⁻¹	0,14±0,01	0,97±0,04 $p_k < 0,001$	0,83±0,05* $p_k < 0,001$	0,92±0,03 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,81±0,01*** $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,5$ $p_2 < 0,01$
ДК, ум. од.·г ⁻¹	0,35±0,01	0,63±0,03 $p_k < 0,001$	0,57±0,02* $p_k < 0,001$	0,60±0,02 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,54±0,02* $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,10$
СОД, ум. од.·мг ⁻¹	0,55±0,01	0,15±0,01 $p_k < 0,001$	0,46±0,01*** $p_k < 0,001$	0,39±0,02*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	0,48±0,04*** $p_k > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,10$
Каталаза, мккат·кг ⁻¹	0,89±0,02	1,99±0,05 $p_k < 0,001$	1,89±0,05 $p_k < 0,001$	1,91±0,05 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	1,81±0,05* $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
SH-групи, ммоль·кг ⁻¹	9,23±0,23	3,96±0,26 $p_k < 0,001$	6,22±0,33*** $p_k < 0,001$	5,15±0,07*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$	7,83±0,24*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Церулоплазмін, мг·л ⁻¹	4,04±0,11	12,29±0,27 $p_k < 0,001$	11,40±0,53* $p_k < 0,001$	12,31±0,42 $p_k < 0,001$ $p_1 > 0,05$	9,95±0,27*** $p_k < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примітки: * – достовірність відмінностей стосовно групи тварин із гепатитом (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); p_k – вірогідність відмінностей стосовно контрольної групи; p_1 – стосовно групи, в якій проводили корекцію L-орнітином; p_2 – стосовно групи, в якій проводили корекцію L-аргініном.

Отримані результати свідчать про те, що поєднане застосування даного гепатопротекторного комплексу амінокислот приводить до найбільш повної стабілізації біохімічних показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів з модельованим гострим токсичним гепатитом. Отриманий результат можна пояснити синергізмом та потенціюванням дії вищевказаних амінокислот, механізм якої, вірогідно, полягає в покращенні утилізації аміаковмісних сполук внаслідок включення даних складників в орнітиновий цикл синтезу сечовини, що підтверджується результатами досліджень інших авторів [9–11]. Крім цього, даний комплекс сприяє створенню необхід-

ного пулу L-аргініну, як попередника NO, який в умовах експерименту, очевидно, сприяє покращенню мікроциркуляції [12], що, у свою чергу, веде до швидшого відновлення цілісності та функціональної здатності клітин печінки. Проте, незважаючи на виявлені корегувальні можливості поєднаної дії L-орнітину та L-аргініну щодо пригнічення ПОЛ та активізації АОЗ в уражених гепатоцитах, повного відновлення вищевказаних показників до нормальних величин не спостерігалось.

Висновок. Поєднане введення амінокислот L-аргініну та L-орнітину в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту має кращий корегувальний ефект, ніж їх окреме застосування. В основі

механізму такого впливу на стан гепатоцитів лежить пригнічення перекисного окиснення ліпідів, стимуляція активності супероксиддисмутази, протекторний вплив на витрати SH-груп.

Перспективи подальших досліджень. Поєднане застосування амінокислот L-аргініну та

L-орнітину при корекції гострого токсичного гепатиту потребує подальшого поглибленого вивчення, зокрема щодо впливу даних речовин на жовчотворювальну, жовчовидільну функції печінки та на її морфологічний стан.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мараховский Ю. Х. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени / Ю. Х. Мараховский, Ю. П. Рубенс // Медицина. – 2004. – №1. – С. 3–9.
2. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія – 2003. – № 2. – С. 85–88.
3. Короленко Т. А. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е. Кондакова, В. Г. Титова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – Т. LXXX, № 7. – С. 34–36.
4. Central antinociceptive effect of L-ornithine, a metabolite of L-arginine, in rats and mice / A. Kawabata, K. Iwatsubo, S. Takaya [et al.] // European Journal of Pharmacology – 1996. – №1. – P. 23–31.
5. Does Pharmaconutrition with L-Arginine and/or α -Tocopherol Improve the Gut Barrier in Bile Duct Ligated Rats? / P. Tuncyurek, M. Sari, O. Firat [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2006. – № 38. – P. 4–10.
6. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А.М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.
7. Скакун Н. П. Влияние антиоксидантов на перекисное окисления липидов и состояние печени / Н. П. Скакун, Э. И. Блихар // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 5. – С. – 112-114.
8. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. – 41–43.
9. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини. Підручник / В. Ф. Ганонг // Львів : БаК, – 2002. – 784 с.
10. Muriel P. Nitric oxide protection of rat liver from lipid peroxidation, collagen accumulation, and liver damage induced by carbon tetrachloride / P. Muriel // Biochemical Pharmacology – Vol. 56 – ,1998. – P. 773–779.
11. R. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithin-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels / R. Gebhardt, G. Beckers, F. Gaunits [et al.] // J. Phamacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 283. – P. 1–6.
12. Олещук О. М. Зміни морфофункціонального стану печінки щурів при гострій інтоксикації тетрахлорметаном на фоні введення L-аргініну та глутаргіну / О. М. Олещук, Т. В. Дацко // Світ медицини та біології – 2007. – № 3 – С. 24–28.

THE PECULIARITIES OF L-ORNITINE AND L-ARGININE ACTIONS ON LIPID PEROXIDATION STATUS AND ANTIOXIDANT DEFENSE OF BLOOD AND LIVER TISSUE IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS

©O. M. Krekhovska-Lepiavko, A. A. Hudyma

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

SUMMARY. In the results of our studies there were found the positive effects of L-ornithine-L-arginine complex on lipid peroxidation status and antioxidant defense in rats with experimental acute toxic hepatitis. We proved the existence of strong membranoprotective and antioxidant actions of the applied combination of biologically active substances in complex correction of toxic hepatitis.

KEY WORDS: acute carbon tetrachloride hepatitis, L-ornithine, L-arginine, lipid peroxidation, antioxidant system.