

## L-АРГІНІН ТА РЕКСОД ПОКРАЩУЮТЬ СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

©В. В. Черняшова

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

**РЕЗЮМЕ.** Мета роботи – встановлення впливу попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну та рекомбінантної супероксиддисмутази (рексоду) на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті. L-аргінін («Sigma», США, вводили внутрішньоочеревинно по 25 мг/кг маси, чотириразово – за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання перитоніту) сприяв покращенню стану печінки тварин, що проявлялось пригніченням процесів ліпопероксидації, нормалізацією активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, супроводжувалось зростанням синтезу оксиду азоту у печінці. Препарат супероксиддисмутази – рексод (SODгес, РФ, вводили внутрішньоочеревинно по 0,05 мг/кг, чотириразово на тлі перитоніту за тією ж схемою) сприяв зменшенню вмісту у піддослідних тварин показників пероксидного окиснення ліпідів, зниженню рівня ендогенної інтоксикації, активував антиоксидантну систему та активність ферментів мітохондрій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий перитоніт, печінка, L-аргінін, рексод.

**Вступ.** Незважаючи на інтенсивні дослідження, лікування перитоніту, як і раніше, залишається актуальною проблемою в абдомінальній хірургії, а викликані ним значні функціонально-метаболічні відхилення найчастіше стають безпосередньою причиною смерті при багатьох гострих хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини [1, 2, 3]. Відомо, що грізним ускладненням перитоніту може бути поліорганна недостатність, зокрема ураження печінки, що, у свою чергу, призводить до різкого погіршення перебігу захворювання. У зв'язку з цим становить інтерес використання прекурсора синтезу оксиду азоту та рекомбінантної супероксиддисмутази як засобів корекції ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті, що дозволить розробити нові ефективні методи фармакологічної корекції даної патології.

**Мета дослідження.** Метою нашого дослідження стало встановлення впливу попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну та рекомбінантної супероксиддисмутази (рексоду) на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведено на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 140–200 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію. У процесі моделювання піддослідні тварини були поділені на такі групи: 1 – контроль (інтактні тварини); 2 – щури із модельованим гострим перитонітом, який відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % калової суміші [4]; 3 – тварини, яким вводили L-аргінін («Sigma», США, внутрішньоочеревинно по 25 мг/кг маси) чотириразово (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання перитоніту); до 4 групи віднесли щурів, яким вводили препарат супероксиддисмутази – рексод

(SODгес, РФ, внутрішньоочеревинно по 0,05 мг/кг) чотириразово на тлі перитоніту за тією ж схемою [5]. Біохімічні показники у сироватці крові та гомогенатах печінки досліджували у контрольній та дослідних групах тварин через 48 год після моделювання гострого перитоніту (ГП). У гомогенатах печінки визначали вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [6], ТБК-активних продуктів (ТБП) [7], відновленого глутатіону (ВГ) [8], нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ) [9], активність супероксиддисмутази (СОД) [10], каталази (КТ) [11], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [12], цитохромоксидази (ЦХО) [13]. Рівень сечовини визначали у сироватці крові використовуючи стандартний набір реактивів (ООО НПП «Філісит діагностика», Україна). Ступінь вираження ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси ( $\text{MCM}_1$ ,  $\text{MCM}_2$ ) [14]. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

**Результати й обговорення.** У результаті проведених досліджень встановлено, що у тварин через 48 год після моделювання ГП у гомогенатах печінки спостерігалось зниження вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту (NO) – нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ) на 47 %, що супроводжувалось накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – вміст ГПЛ та ТБП у печінці зростав на 79 та 90 % (рис. 1). Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі гепатодеструктивних процесів при перитоніті та вірогідно сприяє розвитку синдрому ендогенної інтоксикації [15]. Потрібно зауважити, що зазначені зміни відбувались на тлі зниження активності та вмісту

компонентів антиоксидантної системи (АОС), що проявлялось у вигляді зниження активності СОД на 65 % та КТ на 46 %. Крім того, було виявлено зменшення вмісту ВГ на 48 %. Розвиток перитоніту супроводжувався деструктивними процесами на рівні мітохондріальних мембран, про що свідчило зниження активності у гомогенатах печінки СДГ на 51 % та ЦХО на 35 %.

Вміст молекул середньої маси (відповідно МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub>) у сироватці крові зростав на 80 % і 72 % (рис. 1). Встановлено також, що у тварин з ГП збільшувався рівень у сироватці крові сечовини на

39 %. Наші дані збігаються із даними інших авторів, які доводять роль МСМ як біохімічних маркерів ендотоксикозу, вірогідне зростання яких при перитоніті підтверджує розвиток гепатоцелюлярної недостатності та зниження бар'єрної функції печінки [1].

Під впливом L-аргініну (LA) рівень NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у тварин з ГП через 48 год після моделювання підвищувався на 118 %. Одночасно у печінці спостерігалось зменшення вмісту ГПЛ на 38 % та ТБП на 34 % (див. рис. 1). У гомогенатах печінки зростала активність СОД – на 107 %, КТ – на 102 % та вміст ВГ – на 73 %.

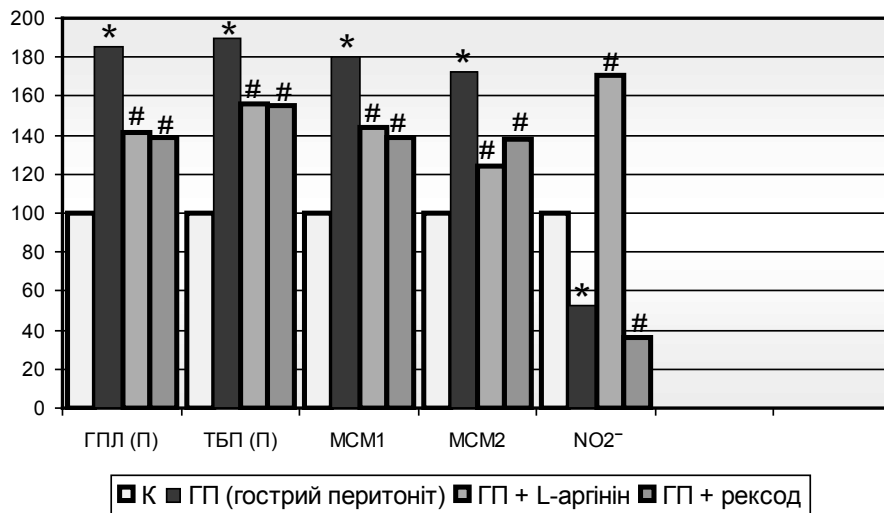


Рис. 1. Зміни біохімічних показників у печінці і сироватці крові тварин з гострим перитонітом та при введенні L-аргініну та рексоду (48 год експерименту).

Примітка. У цьому рисунку достовірність позначено: \* – відносно контролю, # – відносно ГП. К – контроль прийнятий за 100 %, П – печінка.

При застосуванні LA у печінці зростала активність ферментів мітохондрій СДГ на 132 % та ЦХО на 68 %, порівняно із відповідними показниками у тварин з ГП без корекції. Встановлено, що у сироватці крові тварин з ГП, яким вводили LA, відмічено зниження вмісту МСМ<sub>1</sub> на 36 % і МСМ<sub>2</sub> на 48 % (див. рис. 1) та зростання рівня сечовини на 18 %, порівняно з показниками у щурів, яким корекцію не проводили.

У групі тварин, яким вводили препарат SODres, спостерігалось зниження вмісту у гомогенатах печінки ГПЛ на 40 % та ТБП на 35 %, рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> на 17 % (див. рис. 1). Слід відмітити зростання активності СОД (на 110 %), КТ (на 73 %), вмісту ВГ (на 56 %), яке супроводжувалось зростанням активності у печінці СДГ та ЦХО – на 64 і 43 %. У сироватці крові визначалось достовірне зниження вмісту МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> на 41 і 34 % через 48 год (див. рис. 1) та зростання рівня сечовини на 9 %.

Отримані нами результати дозволяють припустити, що L-аргінін та рексод сприяють зменшенню інтенсивності процесів вільнорадикально-

го окиснення, ліквідують ендогенну інтоксикацію та проявляють гепатопротекторну дію.

**Висновки.** 1. Ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті (через 48 год після моделювання патології) проявляється активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, зменшенням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, пригніченням мітохондріальних ферментів на тлі зростаючих показників ендогенної інтоксикації та зниження вмісту нітрит-аніону.

2. L-аргінін при гострому експериментальному перитоніті сприяє покращенню стану печінки, що проявляється пригніченням процесів ліпопероксидації, нормалізацією активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, супроводжується зростанням синтезу оксиду азоту у печінці.

3. Препарат рекомбінантної супероксиддисмутазу при гострому експериментальному перитоніті сприяє зменшенню вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зниженню рівня ендогенної інтоксикації, активує антиоксидантну систему та активність ферментів мітохондрій.

**Перспективи подальших досліджень.** Додатковим є подальше вивчення особливостей патогенетичного впливу препаратів гепатопротекторної дії при гострому перитоніті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Войтів Я. Ю. Зміни деяких показників ендогенної інтоксикації при різних ступенях порушень функції кишок при перитоніті / Я. Ю. Войтів, В. С. Улянівський, І. В. Молокус // Молодий вчений. – 2015. – № 1 (16). – С. 146–148.
2. Застосування сорбційно-трансмембранного діалізу в лікуванні хворих на розповсюджений перитоніт / В. П. Кришень, П. В. Лященко, А. Л. Асляєв [та ін.] // Гастроентерологія. – 2013. – № 4 (50). – С. 78–82.
3. Первый опыт использования оксида азота и озона в комплексном лечении распространенного перитонита / А. Д. Лелянов, К. В. Бейнарович, М. А. Челомбитко [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 112–113.
4. Effect of aminoguanidine on plasma nitric oxide by-product blood flow during chronic peritoneal sepsis / K. J. Alden, S. J. Motew, A. C. Sharma [et al.] // Shock. – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 289–295.
5. Деримедвідь Л. В. Експериментальне обґрунтування застосування препаратів супероксиддисмутазу при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Л. В. Деримедвідь. – К., 2006. – 36 с.
6. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
7. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
8. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Archives of biochemistry and biophysics. – 1959. – № 82. – P. 70–77.
9. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. David, J. Glogovski [et al.] // Analytical biochemistry. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.
10. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–684.
11. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
12. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский. В кн. Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–212.
13. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.
14. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В. В. Оськина, К. И. Чекалина, Н. И. Габриэлян [и др.] // Лабораторное дело. – 1987. – № 2. – С. 23–25.
15. Бродовський С. П. Показники пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці щурів за експериментального перитоніту / С. П. Бродовський // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 100–101.

## L-ARGININE AND RECSODE IMPRUE LIVER STATUS IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

©V. V. Chernyashova

*SHEI «Temopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** The aim of the investigation was to study the influence of the precursor synthesis of nitric oxide – L-arginine and recombinant superoxide dismutase (recsode) on the liver status in experimental acute peritonitis. L-arginine ("Sigma", USA, the intraperitoneal administration, 25 mg/kg, 30 minutes before and 12, 24 and 36 h after modeling peritonitis) attenuated the processes of lipid peroxidation, normalized of antioxidative activity and the level of mitochondria enzymes, which accompanied by the increase of nitric oxide synthesis in the liver. The drug of superoxide dismutase – recsode (SODrec, RF, the intraperitoneal administration, 0.05 mg/kg, the same scheme of administration) contributed to reduction of experimental animals indices of lipid peroxidation, reduction of endogenous intoxication, activated antioxidant system and mitochondrial enzyme activity.

**KEY WORDS:** acute peritonitis, liver, L-arginine, recsode.

Отримано 29.04.2015