

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АМІНОКИСЛОТ L-ОРНІТИНУ ТА L-АРГІНІНУ НА СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

Креховська-Лепявко О.М.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме. Досліджено вплив поєднаної дії амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан жовчовидільної функції печінки в щурів з гострим токсичним гепатитом, модельованим тетрахлорметаном. Доведена здатність біологічно активних речовин L-орнітину та L-аргініну до стабілізації процесів екскреції жовчі у щурів після семиденного лікування.

Ключові слова: гострий тетрахлорметановий гепатит, L-орнітин, L-аргінін, жовчовиділення, печінка.

Вступ. За прогресування патологічних процесів у печінці, зокрема гострого токсичного гепатиту, важливе значення має дослідження жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій [1]. Виділення жовчі пов'язано із станом мембрани біліарного полюсу гепатоцита і системою жовчовідведення. Стан жовчовидільної функції з одного боку залежить від процесів її синтезу, з іншого – від активності внутрішньоклітинних компонентів її переміщення до біліарного полюсу та стану енергозалежних процесів виділення у жовчний каналець. Важливе значення також має розвиток набряку та інфільтрації печінки, які перешкоджають відтоку жовчі.

Враховуючи важливу біологічну роль та широке практичне застосування амінокислот, актуальним залишається дослідження їх дії на функціональний стан печінки в умовах гострого токсичного гепатиту [2, 3].

Прикладом таких амінокислот, що беруть активну участь у регуляторних процесах на системному, органному та клітинному рівнях, є L-аргінін та L-орнітин. Враховуючи доведені позитивні впливи даних субстанцій на перебіг обміну речовин у печінці в нормі, і при патології [4, 5] можна припустити, що вони матимуть вплив і на процес жовчоутворення. Як відомо, холесекреція об'єктивно відображає функціональний стан печінки [6]. Крім того, на сьогодні існують науково обґрунтовані дані, що свідчать про високу ефективність L-аргініну в лікуванні гострого холестазу [7]. Водночас, вплив L-орнітину на процеси жовчовиділення вивчений недостатньо.

Метою роботи стало дослідження впливу амінокислот L-орнітину і L-аргініну на стан жовчовидільної функції печінки в умовах гострого токсичного гепатиту.

Об'єкт і методи дослідження Експеримент виконано на 60 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. Тварин розподілили на 5 груп: I група – контрольні тварини, яким імітували отруєння тетрахлорметаном та лікувальні впливи шляхом еквівалентного введення фізіологічного розчину хлориду натрію; II група – особини з гострим токсичним гепатитом, який моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла тварини [8]. В інших групах через 1 добу після моделювання гепатиту протягом семи днів проводили корекцію: у III групі – шляхом

внутрішньочеревного введення розчину L-аргініну (500 мг/кг) [9], у IV – розчину L-орнітину (1000 мг/кг) [10], у V групі комбінували обидва препарати. На восьму добу з моменту початку корегувальних заходів під тіопентало-натрієвим знеболенням проводили катетеризацію загальної жовчної протоки і збирали жовч протягом 1 год. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі. Швидкість екскреції сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували в міліграмах на годину на кілограм маси тварини ($\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол. Питому швидкість екскреції загального, прямого і непрямого білірубину розраховували у мікромолях за годину на кілограм маси тварини ($\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$).

Експерименти виконано відповідно до положень “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використаннями критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Отримані в процесі дослідження результати подано в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна ефективність комбінованого впливу L-орнітину та L-аргініну на показники жовчовидільної функції печінки в умовах токсичного гепатиту ($M\pm m$)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + L-орнітин (n=8)	Гепатит + L-аргінін (n=7)	Гепатит+ комб. вплив (n=9)
Швидкість жовчовиділення, $\text{мл}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	0,855±0,157	1,686 ±0,118**	1,455 ±0,081**	2,018 ±0,073*** $p_1<0,05$ $p_2<0,001$
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, $\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	1,296±0,265	3,166 ±0,255***	2,363 ±0,149**	4,812 ±0,318*** $p_1<0,01$ $p_2<0,001$
Швидкість екскреції холестеролу, $\text{мг}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	0,259±0,045	0,598 ±0,054***	0,462 ±0,036**	0,682 ±0,040*** $p_1>0,05$ $p_2<0,01$
Швидкість екскреції загального білірубину, $\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	68,6±13,8	152,43 ±14,6**	126,9±11,8**	194,8±8,0*** $p_1<0,05$ $p_2<0,001$
Швидкість екскреції прямого білірубину, $\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	30,3±5,8	79,49±8,5**	62,9±4,4*	110,7±6,4*** $p_1<0,05$ $p_2<0,001$
Швидкість екскреції непрямого білірубину, $\text{мкмоль}\cdot\text{год}^{-1}\cdot\text{кг}^{-1}$	38,3±8,6	72,94±7,4*	64,0±8,9#	84,1±5,4*** $p_1>0,05$ $p_2<0,001$

Примітки:

1. *, # – вірогідність відмінностей стосовно групи тварин з гепатитом (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; # – $p<0,10$);
2. p_1 – вірогідність відмінностей показників стосовно групи, яку корегували L-орнітином;
3. p_2 – вірогідність відмінностей показників стосовно групи, яку корегували L-аргініном.

Аналізуючи дані, наведені в табл. 1, варто відмітити, що корекція гострого токсичного гепатиту розчинами амінокислотних субстанцій мала виражений позитивний ефект та призвела до покращення жовчовидільної функції печінки.

Так, при ізольованому застосуванні L-аргініну швидкість жовчовиділення зросла на 70,2 % ($p<0,01$) порівняно з тваринами, яким корекції не проводили.

Індивідуальне застосування L-орнітину було на 27 % ($p < 0,05$) ефективнішим і пришвидшило процес виділення жовчі на 97,2 % ($p < 0,01$) відносно тварин з гепатитом. Поєднане застосування L-орнітину та L-аргініну супроводжувалося найбільшим позитивним ефектом і призвело до збільшення швидкості виділення жовчі в 2,4 рази.

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот під впливом L-аргініну зросла в 1,8 рази, під впливом L-орнітину – у 2,44 рази, а при застосуванні комбінації досліджуваних субстанцій – у 3,7 рази, що відповідає найбільш дієвому результату. Поєднане застосування амінокислот мало найбільш виражений вплив і на швидкість екскреції холестеролу: останній зріс на 163,3 % ($p < 0,001$) порівняно з нелікованими тваринами, що виявилось на 32,4 % та 84,9 % ($p < 0,001$) ефективніше, ніж при ізольованому введенні відповідно L-орнітину та L-аргініну.

Швидкість екскреції загального, прямого і непрямого білірубіну зазнала ідентичних змін. Комбінація субстанцій L-орнітин – L-аргінін найбільш відчутно підвищила дані показники. Так, швидкість екскреції загального білірубіну на тлі комбінованого застосування досліджуваних амінокислот збільшувалася стосовно нелікованих тканин у 2,84 рази ($p < 0,001$), що виявилось також істотно більшим, ніж після застосування самого L-аргініну та L-орнітину.

Швидкість екскреції прямого білірубіну під впливом L-аргініну зросла у 2,07 рази, під впливом L-орнітину – в 2,60 рази, а при поєднанні досліджуваних субстанцій – 3,65 рази, що виявилось найвищим результатом. Швидкість екскреції непрямого білірубіну після проведеної корекції також зростала.

Отже, поєднане застосування L-орнітину та L-аргініну має саногенний вплив на процеси жовчовиділення в печінці щурів на фоні гострого токсичного гепатиту. Дану особливість можна пояснити впливом оксиду азоту, який утворюється в процесі метаболізму L-аргініну і сприяє посиленню мікроциркуляції, збільшенню надходження кисню та його утилізації, а також зменшенню тонуусу жовчних проток. У той же час, враховуючи здатність L-орнітину та L-аргініну взаємоперетворюватися в орнітиновому циклі синтезу сечовини, можна думати, що додаткове введення L-орнітину в кінцевому результаті призводить до підвищення рівня як L-аргініну, так і оксиду азоту в сироватці крові досліджуваних тварин та покращенню мікроциркуляції без вираженої додаткової активації процесів перекисного окислення ліпідів, що було підтверджено нашими попередньо проведеними біохімічними дослідженнями [11].

Висновки:

1. Поєднане застосування біологічно активних речовин L-орнітину та L-аргініну на тлі гострої інтоксикації тетрахлорметаном, порівняно із їх окремим введенням, призводить до інтенсивнішого відновлення жовчовидільної функції печінки (в середньому на 29,2 %, $p < 0,05$) та екскреції основних компонентів жовчі: загальних жовчних кислот (в середньому на 77,8 %, $p < 0,01$), загального (в середньому на 40,4 %, $p < 0,05$) і прямого білірубіну (в середньому на 57,6 %, $p < 0,05$).

2. Для доведення патогенетичних механізмів комплексного гепатопротекторного впливу амінокислот L-орнітину та L-аргініну на тлі гострого

токсичного гепатиту доцільно дослідити також стан жовчоутворювальної функції печінки.

Література:

1. Траверсе Г. М. Особенности функциональной активности печени / Г. М. Траверсе // *Врачебная практика.* – 2005. – № 3. – С. 9–12.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГОЭТАР – МЕД, 2002. – 864 с.
3. 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.
4. Gebhardt 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. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – V. 283. – P. 1-6.
5. Boyer J. L. Bile formation / J. L. Boyer, M. H. Nathanson [et al.] // *Schiff's diseases of the liver.* – Philadelphia, 1999. – P. 119–146
6. Максимович Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы её использования в клинике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // *Здравоохранение.* – 2003. – № 5. – С. 35–37.
7. 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.
8. Tuncyurek P. 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
9. Креховська- Лепявко О.М., Гудима А.А. “Особливості впливу амінокислот L-орнітину та L-аргініну на стан про- та антиоксидантної систем у печінці та крові щурів в умовах гострого токсичного гепатиту”// *Здобутки клінічної та експериментальної медицини, № 1, Тернопіль:- ” Укрмедкнига” 2012. С.77-79*

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АМИНОКИСЛОТ L-ОРНИТИН И L-АРГИНИНА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧНО ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Креховский-Лепявко А.Н.

Резюме. *Исследовано влияние сочетанного действия аминокислот L-орнитина и L-аргинина на состояние желчевыделительной функции печени у крыс с острым токсическим гепатитом, моделируемым тетрахлорметаном. Доказана способность биологически активных веществ L-орнитина и L-аргинина в стабилизации процессов экскреции желчи у крыс после семидневного лечения.*

Ключевые слова: *острый тетрахлорметановый гепатит, L-орнитин, L-аргинин, желчеотделение, печень.*

FEATURES OF AMINO ACIDS L-ORNITHINE AND L-ARGININE IN THE STATE OF THE LIVER BILIARY IN RATS IN CONDITIONS OF ACUTE TOXIC HEPATITIS

A.Krehovska-Lepyavko

Summary. *The effect of combined action of amino acids L-ornithine and L-arginine on the state of biliary ducts of liver function in rats with acute toxic hepatitis, simulated tetrachloroethene. Proven ability to biologically active substances L-ornithine and L-arginine to stabilize the process of bile excretion in rats seven days after treatment.*

Keywords: *acute hepatitis tetrachloroethene, L-ornithine, L-arginine, bile, liver.*