

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЕЧІНЦІ ТВАРИН ІЗ ГОСТРИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ ТА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ L-АРГІНІНУ ТА L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЕЧІНЦІ ІЗ ГОСТРИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ ТА ПРИ ЗАСТОСУВАННІ L-АРГІНІНУ ТА L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ – Метою роботи було з'ясувати стан печінки при гострому експериментальному перитоніті й корекції L-аргініном та L-аргініном-L-глутаматом. L-аргінін (“Sigma”, США, 25 мг/кг маси) та L-аргініну-L-глутамат (глутаргін, фармацевтична компанія “Здоров'я”, м. Харків, 45 мг/кг маси) вводили чотириразово внутрішньочеревно за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після відтворення перитоніту. Відмічено позитивний вплив L-аргініну та L-аргініну-L-глутамату на стан печінки при гострому перитоніті, що завдячує активації синтезу NO, мембраностабілізуючій та антиоксидантній діям, здатності препаратів стимулювати репаративні процеси в гепатоцитах.

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ L-АРГИНИНА И L-АРГИНИНА-L-ГЛУТАМАТА – Цель работы было установить состояние печени при остром экспериментальном перитоните и коррекции L-аргинином и L-аргинином-L-глутаматом (глутаргином). L-аргинин (“Sigma”, США, 25 мг/кг массы) и L-аргинина-L-глутамат (глутаргин, фармацевтическая компания “Здоровье”, г. Харьков, 45 мг/кг) вводили четырехкратно внутрибрюшинно за 30 мин до и через 12, 24 та 36 ч после моделирования перитонита. Отмечено позитивное влияние L-аргина и L-аргина-L-глутамата на состояние печени при остром перитоните, благодаря увеличению синтеза NO, мембраностабилизирующему и антиоксидантному эффектам, способности препаратов стимулировать репаративные процессы в гепатоцитах.

FEATURES OF METABOLISM IN THE LIVER OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH ACUTE PERITONITIS AND WITH USE OF L-ARGININE AND L-ARGININE-L-GLUTAMATE – The aim of the investigation was to find out the state of the liver in acute experimental peritonitis and correction of L-arginine and L-arginine-L-glutamate. L-arginine (“Sigma”, USA, 25 mg/kg) and L-arginine-L-glutamate (Glutargine, pharmaceutical company “Health”, m. Kharkiv, 45 mg/kg) were administered four times intraperitoneally 30 minutes before and 12, 24 and 36 hours after modeling peritonitis. It has been proven a positive effect of L-arginine and L-arginine-L-glutamate on the state of the liver in acute peritonitis due to the increase of NO synthesis, membrane and antioxidant effects, the ability to stimulate reparative processes in hepatocytes.

Ключові слова: перитоніт, печінка, L-аргінін, L-аргініну-L-глутамат.

Ключевые слова: перитонит, печень, L-аргинин, L-аргина-L-глутамат.

Key words: peritonitis, liver, L-arginine, L-arginine-L-glutamate.

ВСТУП Проблема лікування гострого перитоніту була та залишається однією із найважливіших та актуальних у сучасній медицині [2]. Саме цей патологічний процес та спричинені ним ускладнення стають безпосередньою причиною високого рівня летальності при гострих хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини [3].

Метою дослідження було з'ясувати стан печінки при гострому експериментальному перитоніті та корекції L-аргініном і L-аргініном-L-глутаматом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою тіла 140–200 г, яких утримували в стандартних умовах та раціоні віварію. Піддослідних тварин поділили на такі групи: перша (контроль) – інтактні тварини; друга – щури із гострим перитонітом, який моделювали шляхом внутрішньочеревного введення 5 % калової суміші [12]; третя – тварини з гострим перитонітом, яким проводили корекцію чотириразовим введенням L-аргініну (“Sigma”, США, внутрішньочеревно по 25 мг/кг маси) за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після відтворення перитоніту; четверта – щури з гострим перитонітом, яким чотириразово вводили L-аргініну-L-глутамат (глутаргін, фармацевтична компанія “Здоров'я”, м. Харків, по 45 мг/кг маси) за тією ж схемою [9]. Тварин виводили з експерименту через 12 год після останнього введення засобів корекції. У гомогенатах печінки визначали вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [4], ТБК-активних продуктів (ТБП) [1], відновленого глутатіону (ВГ) [14], нітрит-аніону (NO₂⁻) [13], активність супероксид-дисмутази (СОД) [11], каталази (КТ) [8], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5], цитохромоксидази (ЦХО) [7]. У сироватці крові визначали рівень сечовини (за стандартним набором реактивів ООО НПП “Филисит диагностика”, Україна) та молекул середньої маси (МСМ₁, МСМ₂) [10]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що у тварин із гострим перитонітом (ГП) через 48 год після моделювання у печінці знижувався вміст стабільного метаболіту оксиду азоту (NO₂⁻) на 51 %. Зазначені зміни супроводжувались інтенсифікацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Відмічено зростання вмісту ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки на 76 та 88 %. Водночас, відбувалось зниження активності антиоксидантних ферментів у печінці: СОД – на 62 % та КТ – на 38 %, виснаження пулу ВГ на 45 %. Також виявлено зниження активності мітохондріальних ферментів у печінці, порівняно із тваринами контрольної групи: СДГ – на 39 %, ЦХО – на 28 %.

Розвиток перитоніту супроводжувався патологічними змінами з боку біохімічних показників сироватки крові. Зокрема, відмічено зростання вмісту важливих індукторів та маркерів ендотоксикозу МСМ₁ та МСМ₂ – на 71 та 69 %. Крім того, виявлено зростання вмісту сечовини на 41 % порівняно з контрольною групою. Згідно з сучасними уявленнями, провідна роль у розвитку патогенезу перитоніту належить мембранодеструктивним процесам, які спричинені ендогенною інтоксикацією та виникають при порушенні функціонування органів детоксикації, а саме печінки. Пусковим механізмом у розвитку печінкової недостатності, пригніченні тканинного дихання та окиснювального фосфорилювання є МСМ [3]. Підвищення рівня останніх свідчить про зниження бар'єрної функції печінки, в результаті чого маса ендотоксинів потрапляє у системний кровотік, спричиняючи тяжкі порушення функціонування органа.

Вміст NO_2^- під впливом L-аргініну (LA) в гомогенатах печінки тварин із ГП через 48 год після моделювання зростав на 142 %. Слід відмітити, що підвищення вмісту нітрит-аніону в печінці супроводжувалось гальмуванням процесів ПОЛ, про що свідчило достовірне зменшення вмісту ГПЛ через 48 год на 39 % та вмісту ТБП на 27 %. У печінці зростали також активність СОД – на 101 %, КТ – на 102 % та вміст ВГ – на 65 %.

Під впливом LA у печінці збільшувалась активність мітохондріальних ферментів: СДГ – на 110 % та ЦХО – на 71 %.

На фоні застосування L-аргініну відмічено зниження МСМ₁ на 28 % і МСМ₂ на 54 % та зростання рівня сечовини у сироватці крові на 9 % порівняно з показниками тварин без корекції.

Введення L-аргініну-L-глутамату піддослідним тваринам із ГП супроводжувалось зростанням рівня NO_2^- у печінці на 126 %, зниженням вмісту ГПЛ та ТБП – на 40 та 33 %, збільшенням активності СОД та КТ – на 96 та 69 % відповідно, СДГ – на 121 % та ЦХО – на 120 %, вмісту ВГ – на 52 %. У сироватці крові тварин цієї групи відмічалось зниження вмісту МСМ₁ та МСМ₂ на 38 і 32 %, зростання рівня сечовини на 25 %.

Таким чином, аналізуючи зміни біохімічних показників при гострому перитоніті, можна відмітити позитивний вплив L-аргініну та L-аргініну-L-глутамату на стан печінки завдяки активації синтезу NO, мембраностабілізуючому та антиоксидантному ефектам, здатності до стимуляції репаративних процесів у гепатоцитах.

ВИСНОВКИ 1. Гострий експериментальний перитоніт супроводжується ураженням печінки, що проявляється активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів на тлі пригнічення активності компонентів антиоксидантної та мітохондріальної систем, синтезу оксиду азоту та зростаючих показників ендогенної інтоксикації.

2. Застосування попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну та L-аргініну-L-глутамату при гострому перитоніті сприяє зменшенню інтенсивності процесів ліпопероксидації, зростанню пулу відновленого глутатіону, збільшенню активності антиоксидантних та мітохондріальних ферментів, що супроводжується зростанням синтезу оксиду азоту на тлі зниження рівня показників ендогенної інтоксикації.

3. Попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та L-аргініну-L-глутамат є перспективними засобами для поліпшення функції печінки та зменшення проявів ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. Бойко В. В. Досвід застосування розчину декаметоксину в лікуванні хірургічного перитоніту / В. В. Бойко, В. К. Логачов, М. Є. Тимченко // *Клінічна хірургія*. – 2012. – № 12. – С. 16–19.
3. 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.
4. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
5. 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. 207–212.
6. Застосування сорбційно-трансмембранного діалізу в лікуванні хворих на розповсюджений перитоніт / В. П. Кришень, П. В. Лященко, А. Л. Асляев [та ін.] // *Гастроентерологія*. – 2013. – № 4 (50). – С. 78–82.
7. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохром-оксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47–49.
8. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
9. Меркулова Ю. В. Влияние L-глутамата-L-аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка // *Фармаком*. – 1998. – № 5. – С. 34–39.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1959. – № 82. – P. 70–77.

Отримано 20.08.15