

NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ФОРМИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Висмонт Ф.И., Степанова Н.А.

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск

Введение. Многочисленные данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что монооксид азота (NO) выступает в качестве эффектора различных патологических процессов [2, 4]. Известно, что действие в организме животных гепатотропного яда CCl_4 сопровождается увеличением образования NO в печени [3] и активацией в ней процессов свободнорадикального окисления [1]. В то же время данные о характере изменений детоксикационной функции печени, процессов ПОЛ в крови и печени у экспериментальных животных после интрагастрального введения им CCl_4 в условиях депрессии синтеза NO в организме в литературе отсутствуют.

Целью исследования было выяснение значимости NO в процессах детоксикации и формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма у крыс с острым токсическим поражением печени CCl_4 .

Методы исследования. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160-220 г. Для выяснения роли NO использовались неселективный блокатор NO-синтазы N^G -нитро-L-аргинин (L-NNA, «Sigma», USA), который вводили крысам внутрибрюшинно на апирогенном физ. растворе в дозе 20 мг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным гепатотропного яда CCl_4 , разведенного в отношении 1:1 подсолнечным маслом. Масляный раствор CCl_4 вводили крысам из расчета 5,0 мл/кг веса.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции средних молекул (СМ) в плаз-

ме крови и степени её токсичности (СТК). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотного-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиним с соавт. (1989), СТК способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). Выраженность цитолиза в печени оценивали по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы (КТ) и содержанию α -токоферола (α -ТФ).

Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В опытах на крысах ($n=7$) установлено, что через 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора CCl_4 , в условиях предварительного (за 30 минут до затравки) внутрибрюшинного введения блокатора NO-синтазы L-NNA, уровень основных продуктов ПОЛ в плазме крови и печени у крыс был ниже, чем у животных контрольной группы (физиологический раствор внутрибрюшинно и масляный раствор CCl_4 интрагастрально). Так, содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови опытных крыс было ниже по сравнению с животными в контроле на 28,0% ($p<0,05$), 48,2% ($p<0,05$) и 41,8% ($p<0,05$), а в печени на 21,5% ($p<0,05$), 16,2% ($p<0,05$) и 25,3% ($p<0,05$), соответственно.

Содержание основных компонентов системы антиоксидантной защиты α -ТФ и КТ в плазме крови опытных крыс было ниже по сравнению с животными в контроле на 34,1% ($p<0,05$) и 48,0% ($p<0,05$), а в печени на 21,2% ($p<0,05$) и 20,0% ($p<0,05$), соответственно.

Установлено, что действие CCl_4 у животных, предварительно получивших L-NNA, сопровождалось менее выраженным изменением детоксикационной функции печени. Так, через 24 часа после введения CCl_4 , в условиях депрессии NO-синтазы

L-NNA, содержание в плазме крови СМ было ниже на 22,3% ($p < 0,05$, $n=8$), а степень её токсичности снижалась на 17,6% ($p < 0,05$, $n=8$) по сравнению с соответствующим контролем (действие только CCl_4). ПНС у крыс, получивших CCl_4 в условиях действия L-NNA, через 24 часа после интрагастрального введения гепатотропного яда уменьшалась на 29,0% ($p < 0,05$, $n=10$).

Выявлено, что введение CCl_4 через 24 часа после инъекции у крыс, предварительно получивших внутрибрюшинно L-NNA, приводило к менее значительному повышению активности АлАТ и АсАТ в плазме крови – на 26,7%, ($p < 0,05$) и 24,0% ($p < 0,05$), (по сравнению с животными, которым ввели физиологический раствор внутрибрюшинно и раствор CCl_4 интрагастрально), т.е. сопровождалось менее выраженным цитолизом.

Выводы. Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активность образования NO имеет важное значение в регуляции процессов детоксикации и ПОЛ при действии в организме животных гепатотропного яда CCl_4 . Действие в организме таких животных блокатора синтеза NO L-NNA оказывает защитное влияние: препятствует угнетению детоксикационной функции печени, чрезмерной активации ПОЛ в ней, развитию цитолиза гепатоцитов.

По-видимому, интенсивность образования NO, оказывая влияние на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты клеток печени, является одним из факторов регуляции функции гепатоцитов и их устойчивости к повреждающему действию четырёххлористого углерода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 1007-1019.
2. Тэйлор Б.С. Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905-923.
3. Коваленко О.А., Тарасова Н.И., Микоян В.Д., Ванин А.Ф. CCl_4 как индуктор L-аргинин зависимого синтеза NO // БЭБ и М. – 1996. – № 4. – С. 414-416.
4. Li J., Billiar T.R. Nitric Oxide. IV. Determinations of nitric oxide protection and toxicity in liver // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 5. – P.1069-1073.