

системе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 5–16.

9. Французевич Л.Я., Бобков А.П., Джайн М. и др. Фенотипирование ангиотензин-І-превращающего фермента у пациентов с системными проявлениями саркоидоза // Лечебное дело. – 2021. – № 2. – С. 78–87.

УДК 616.381-002-099:611.018.3:611.13[.14.018.74:577.121.7]-092.9

*Э.В. Гусаковская, Н.Е. Максимович, П.И. Ранцевич, Н.А. Кривонос, П.Д. Лупеко, М.А. Лещенок, С.Д. Дрожжа*

**ВЫРАЖЕННОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ И ВВЕДЕНИЕМ НЕСЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА NO-СИНТАЗЫ**

**Аннотация.** В результате проведенных исследований установлено, что течение экспериментального перитонита у крыс в условиях введения неселективного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) сопровождается развитием более выраженного морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов и прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, что свидетельствует о неблагоприятных последствиях ингибирования всех изоформ фермента при воспалительном процессе в брюшной полости.

**Ключевые слова:** экспериментальный перитонит, NO-синтаза, эндотелий, прооксидантно-антиоксидантное состояние, L-NAME

*E.V. Husakouskaya, N.Ye. Maksimovich, P.I. Rantsevich, N.A. Krivonos, P.D. Lupeko, M.A. Leshchenok, S.D. Drozhzha*

**MORPHOLOGICAL DAMAGE TO ENDOTHELIUM AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT IMBALANCE IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS AND ADMINISTRATION OF A NON-SELECTIVE NO-SYNTASE INHIBITOR**

---

© Э.В. Гусаковская, Н.Е. Максимович, П.И. Ранцевич, Н.А. Кривонос, П.Д. Лупеко, М.А. Лещенок, С.Д. Дрожжа, 2022

**Abstract.** As a result of the studies, it was found that the course of experimental peritonitis in rats with administration of a non-selective inhibitor of NO-synthase, N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), is accompanied by the development of more pronounced morphological damage to the endothelium of blood vessels and prooxidant-antioxidant imbalance, which indicates the adverse effects of inhibition of all enzyme isoforms in inflammatory process in the abdominal cavity.

**Keywords:** experimental peritonitis, NO-synthase, endothelium, prooxidant-antioxidant state, L-NAME

## **Введение**

Перитонит характеризуется высоким показателем летальности, что обуславливает необходимость детализации его патогенеза и улучшения терапии [1]. Известно, что в патогенезе воспаления важная роль принадлежит монооксиду азота (NO), обладающему множеством противоречивых эффектов – про- и антиоксидантных, про- и противовоспалительных, про- и антиадгезивных, что может быть обусловлено активацией определенной изоформы NO-синтазы (NOS): нейрональной, индуцируемой, эндотелиальной [2]. Важная роль при воспалении принадлежит макрофагальной (индуцируемой) изоформе NOS, активация которой приводит к образованию значительных количеств NO, который, наряду с реализацией бактерицидного эффекта, оказывает губительное воздействие на ткани организма [3]. Однако немаловажной представляется роль эндотелиальной NOS, принимающей участие в регуляции кровотока [4]. В свою очередь, недостаточность сведений о механизмах развития микроциркуляторных нарушений и окислительного стресса при воспалительном процессе в брюшной полости в условиях модуляции активности NOS обуславливает актуальность проведения исследований в данном направлении. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение выраженности морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов и прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с экспериментальным перитонитом и введением неселективного ингибитора NOS – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME).

## **Методика**

Эксперименты выполнены на крысах-самцах, 230-250 г (n=54). Крысы разделены на 3 равные серии, которым внутрибрюшинно, в

объеме 0,6 мл/100 г массы тела, вводили: 1-й серии (контроль) – 0,9 %-й хлорид натрия, 2-й серии (экспериментальный перитонит, ЭП) – 15 % каловую взвесь, 3-й серии (ЭП+L-NAME) – 15 % каловую взвесь, с дополнительным внутримышечным введением неселективного ингибитора NOS – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME), 10 мг/кг («Sigma», США). Изучение состояния эндотелия кровеносных сосудов производили путем подсчета количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в гемоцитометре [5]. Содержание продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) определяли в плазме крови [6]. В каждой группе исследования проводили спустя полсутки, 1 сутки и 3 суток. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), используя непараметрические методы. Данные представлены – Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно.

### **Результаты и обсуждение**

Введение неселективного ингибитора NOS – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) крысам с ЭП способствовало увеличению морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов, что выражалось в повышении количества ЦЭК в крови спустя полсутки – в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), спустя 1 сутки – в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ), а спустя 3 суток – в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ). Изучение прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с ЭП и введением неселективного ингибитора NOS – L-NAME показало более значительное увеличение содержания продукта перекисного окисления липидов – MDA и уменьшение уровня антиоксиданта GSH, по сравнению с их концентрацией в плазме крови крыс с перитонитом без введения модулятора, указывая на возрастание активности оксидативных процессов. В частности, у крыс с введением L-NAME отмечено увеличение содержания MDA в плазме крови спустя полсутки и 1 сутки ЭП – в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) в оба срока, а спустя 3 суток – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), свидетельствуя об увеличении выраженности процессов липопероксидации. Наряду с повышением концентрации MDA в условиях использования L-NAME наблюдалось уменьшение уровня GSH в плазме крови спустя полсутки – в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ), спустя 1 сутки – в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), спустя 3 суток – в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), по сравнению со значениями у крыс с перитонитом без

введения данного модулятора NOS, как проявление снижения антиоксидантной защиты. Выявленные изменения свидетельствуют о большей выраженности прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с ЭП и введением L-NAME, чем у животных с перитонитом без его введения.

Предполагается, что увеличение активности процессов липопероксидации и снижение антиоксидантной защиты при введении L-NAME может быть связано с потенцированием воспалительного процесса через уменьшение образования NO конститутивными NOS, что приводит к нарушению микроциркуляции, усилению выраженности гипоксии и ацидоза, способствующих увеличению наработки активных форм кислорода в митохондриальной цепи тканевого дыхания, лейкоцитами и др. [7].

Таким образом, введение неселективного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N<sup>ω</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) крысам с экспериментальным перитонитом приводило к усугублению выраженности морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов и прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, свидетельствуя о негативных последствиях ингибирования всех изоформ фермента.

**Благодарности.** Выражаем благодарность Организаторам конференции.

#### **Библиографический список**

1. Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е. Альтернативность выбора адекватного способа моделирования перитонита в эксперименте // *Новости медико-биологических наук.* – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 73-78.
2. Максимович Н.Е., Маслаков Д.А. Аминокислота L-аргинин и перспективы её использования в клинике // *Здравоохранение.* – 2003. – № 5. – С. 35–37.
3. Савельев В. С., Петухов В. А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. – Москва, 2012. – 326 с.
4. Sylman J. Development of vascular injury models to measure the interactions between platelets, endothelial cells and nitric oxide under physiological flow conditions. – Colorado School of Mines: ProQuest Dissertations Publishing, 2015. – 231 p.
5. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.

6. Rice-Evans C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. London: Elsevier, 1991. – 291 p.

7. Корокина Л.В., Граник В.Г., Макаров В.А. и др. Коррекция L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции при использовании синтетических доноров оксида азота // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 90-92.

УДК 616.381-002-099:611.018.3:611.13[.14.018.74:577.121.7]-092.9

*Э.В. Гусаковская, Н.Е. Максимович, П.И. Ранцевич, Н.А. Кривонос, П.Д. Лупеко, М.А. Лещенок, С.Д. Дрожжа*

### **СОСТОЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ЗВЕНА КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ И ВВЕДЕНИЕМ АМИНОГУАНИДИНА**

**Аннотация.** Статья посвящена изучению реакции лейкоцитов крови у крыс с экспериментальным перитонитом и введением ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминугуанидина. Установлено, что применение аминугуанидина при экспериментальном перитоните приводит к менее выраженным изменениям показателей крови, характеризующих состояние лейкоцитарного звена иммунной защиты, о чем свидетельствует уменьшение общего количества лейкоцитов, выраженности сдвига лейкоцитарной формулы влево и увеличение содержания лимфоцитов.

**Ключевые слова:** экспериментальный перитонит, лейкоциты, NO-синтаза, аминугуанидин

*E.V. Husakouskaya, N.Ye. Maksimovich, P.I. Rantsevich, N.A. Krivonos, P.D. Lupeko, M.A. Leshchenok, S.D. Drozhzh*

### **THE STATE OF THE LEUKOCYTE LINK OF THE BLOOD OF RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS AND ADMINISTRATION OF AMINOGUANIDINE**

**Abstract.** The article is devoted to the study of the reaction of blood leukocytes in rats with experimental peritonitis and administration of

---

© Э.В. Гусаковская, Н.Е. Максимович, П.И. Ранцевич, Н.А. Кривонос, П.Д. Лупеко, М.А. Лещенок, С.Д. Дрожжа, 2022