

2. Morris, S.M. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – S. 1602-1609.
3. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.
4. Scibior D., Czczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2004. – Vol 58. – P. 321-332.

## ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Висмонт Ф. И., Лобанова В. В.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
patfiz@bsmu.by

Известно, что активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитие оксидативного стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное этанолом [4]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтазы [2], были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе монооксида азота (NO), который играет важную роль в механизмах детоксикации и процессах ПОЛ [1].

**Цель** исследования – выяснение значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации и развитии оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180-220 г. Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили на крысах путем ежедневного интрагастрального введения животным 30% раствора этанола (из расчета 3,5 г 92% этанола на кг массы тела животного) в течение 60 дней. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [3]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) [5]. О степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом M. Mihára, M. Uchiyama (1978), В. А. Костюка (1984) и B. L. Fletcher et al. (1973), соответственно. Декапитацию производили через один час после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль). Все полученные

цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что длительное интрагастральное введение этанола приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 57,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ), уровня СМ в плазме крови на 38,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и увеличением ПНС на 24,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ежедневное интрагастральное введение физ. раствора в течение двух месяцев,  $n=10$ ) составили, соответственно,  $0,69 \pm 0,012$  г/л,  $1,3 \pm 0,11$  ед. и  $27,8 \pm 3,22$  минут. Активность аргиназы печени в этих условиях снижалась на 54,7% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и составляла  $2,5 \pm 0,27$  мкмоль мочевины/г сырой ткани·час.

Установлено, что действие этанола в организме у животных сопровождается повышением в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 39,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), 58,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и 50,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ), МДА на 36,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и ОШ на 23,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Интрагастральное введение этанола приводило у крыс ( $n=8$ ) к повышению в плазме крови уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  на 79,1% ( $p < 0,01$ ), который составлял  $11,02 \pm 1,34$  мкмоль/л.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 2-х недель крысам ингибитора аргиназы  $\text{N}^\omega$ -гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA) фирмы Bachem (Германия) в дозе 10 мг/кг приводило к снижению активности аргиназы печени на 70,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Выявлено, что в этих условиях действие этанола сопровождается более значимым угнетением детоксикационной функции печени, повышением уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме и содержания продуктов ПОЛ в крови и печени. Содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ , ДК и МДА в плазме крови у крыс с хронической алкогольной интоксикацией ( $n=8$ ), получавших nor-NOHA, по сравнению с уровнем в контрольной группе животных ( $n=8$ ) было выше на 47,1% ( $p < 0,05$ ), 35,1% ( $p < 0,05$ ) и 29,8% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Установлено, что действие этанола у крыс ( $n=8$ ) в условиях предварительной (за 30 мин. до введения животным этанола в течение 60 дней) инъекции в организм животным блокатора NO-синтазы метилового эфира  $\text{N}^G$ -нитро-L-аргинина (L-NAME) (ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 60 дней в дозе 25 мг/кг) по сравнению с контрольной группой животных ведет к менее выраженному угнетению процессов детоксикации. Обнаружено, что хроническая этаноловая интоксикация у крыс ( $n=8$ ), предварительно получивших L-NAME, по сравнению с животными контрольной группы приводит к уменьшению количества ДК в печени на 39,2% ( $p < 0,05$ ), а в плазме крови – на 28,6% ( $p < 0,05$ ). Концентрация МДА в печени в этих условиях снижалась на 27,6% ( $p < 0,05$ ), в плазме крови – на 30,3% ( $p < 0,05$ ). Уровень ОШ снижался в печени и в плазме крови, соответственно, на 50,5% ( $p < 0,05$ ) и 36,7% ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** В изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвуют аргиназа печени и L-аргинин-NO система. Действие

в организме блокатора NO-синтазы L-NAME ослабляет, а ингибитора аргиназы пог-NOHA способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и в процессах ПОЛ при хронической алкогольной интоксикации.

#### Литература

1. 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.
2. Hallemesch M.M., Lamers W.H., Deutz N.E. Reduced arginine availability and nitric oxide production // Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 21. – P. 273-279.
3. Geyer J.W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412-417.
4. Moncada C., Torres V., Varghese G., Albano E., and Israel Y. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms // Mol. Pharmacol. – 1994. – Vol. 46. – P. 786-791.
5. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.

### ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ИЗМЕНЕНИЯХ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА, АКТИВНОСТИ L-АРГИНИН-NO СИСТЕМЫ, ПРОЦЕССОВ ДЕТОКСИКАЦИИ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

**Висмонт Ф. И., Зенькович В. В., Висмонт А. Ф.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
*patfiz@bsmu.by*

Известно, что активность аргиназы печени имеет большое значение в процессах жизнедеятельности организма в норме и при патологии [1; 2]. Учитывая, что аминокислота аргинин может использоваться аргиназой печени как в цикле синтеза мочевины, так и NO-синтазой в цикле синтеза монооксида азота (NO) [5], можно было предположить, что ее активность будет сказываться на активности L-аргинин-NO системы печени, а, соответственно, на процессах детоксикации, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

**Цель** исследования – выяснить значимость аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации, ПОЛ и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах массой 160-180 г и кроликах обоего пола массой 2,8-3,0 кг. Для создания модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин E.Coli (серотип 0111: B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно