

**УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Кафедра патологической физиологии**

**Значимость активности аргиназы печени и
монооксида азота в процессах
детоксикации у крыс в условиях
хронической алкогольной интоксикации
различной тяжести**



Аспирант кафедры патологической физиологии **Лобанова В.В.**

Зав. кафедрой патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук, чл.-корр. НАН Беларуси **Висмонт Ф.И.**



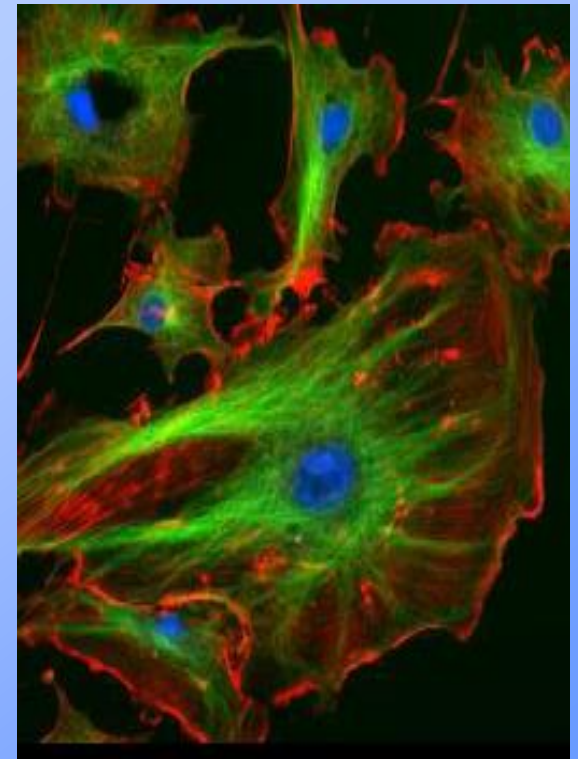
Проблема алкоголизма, алкогольной зависимости становится не только одной из актуальнейших проблем современной медицины, но и важнейшей государственной проблемой.

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, которые становятся причиной поражения практически всех органов и систем и, в первую очередь, печени.

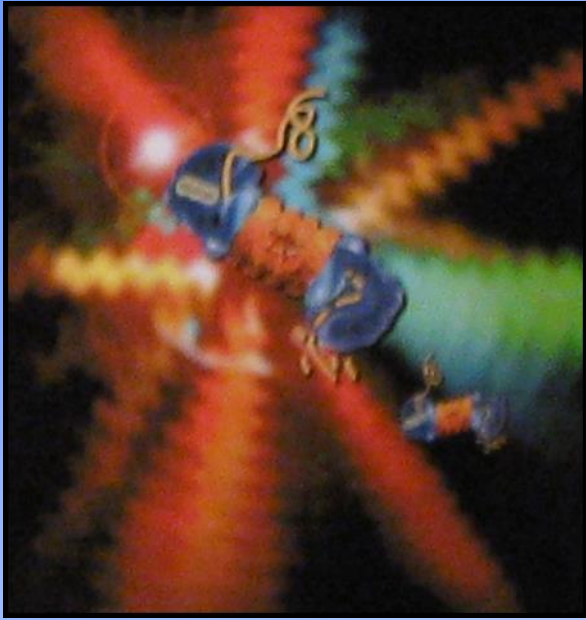
Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты этанола, активация процессов ПОЛ, развитие оксидативного (окислительного) стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное этанолом.

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии.

Однако участие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени в регуляции ее детоксикационной функции и процессов ПОЛ у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести не было предметом специального комплексного исследования.



Цель исследования



Выяснить значимость активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации у крыс в условиях хронической алкогольной интоксикации различной тяжести.

Объект исследования

Белые беспородные крысы-самцы, изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма).

Методы исследования:

Физиологические, биохимические, радиоиммунные.

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводится на животных путем интрагастрального введения этанола. Одна группа животных получает ежедневно интрагастрально 10%, а другая 30% водный раствор этанола (из расчета 1,0 г и 3,5 г 92% этанола на кг массы тела животного, соответственно) в течение 60 дней.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судим по продолжительности наркотического сна, степени токсичности крови и содержанию в плазме крови “средних молекул”.

Активность аргиназы печени будем определять спектрофотометрически, а продукцию монооксида азота оценивать по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов.

Для выяснения значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации, терморегуляции и формировании тиреоидного статуса использовали ингибитор аргиназы N ω -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) (Bachem AG, Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный ингибитор NO-синтазы – метиловый эфир NG-нитро-L-аргинина (L-NAME) (Acros organics, США). Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг, а L-валин – в дозе 100 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно за 30 мин до начала эксперимента. L-NAME в дозе 25 мг/кг вводили крысам (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола или физраствора в течение 60 дней) внутрибрюшинно.

Научная и практическая значимость

Такие исследования, важны для понимания патогенеза алкогольного поражения печени, механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций организма в условиях длительной интоксикации алкоголем, а соответственно могут иметь прикладное значение для практической медицины, для научного обоснования правомерности коррекции активности аргиназы печени и прооксидантно-антиоксидантного состояния организма с целью нормализации процессов детоксикации и перекисного окисления липидов, а также минимизации гепатотоксического действия этанола, последствий хронической этаноловой интоксикации.

Решение данной проблемы будет способствовать укреплению здоровья населения, скорейшему обеспечению демографической безопасности, разработке новых подходов оптимальной коррекции функций при целом ряде нарушений, возникающих вследствие токсического действия этанола, а также повышению устойчивости организма к действию ксенобиотиков.



Результаты и их обсуждение

- В опытах на крысах выявлено, что интрагастральное ежедневное введение животным 30% водного р-ра этанола на протяжении 60 дней приводит к значительным изменениям активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$.

Результаты и их обсуждение

- Опыты показали, что продолжительное интрагастральное введение этанола также приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявилось повышением уровня СМ в плазме крови – на 38,5% ($p < 0,05$, $n=10$), СТК на 57,8% ($p < 0,05$, $n=10$) и увеличением ПНС на 24,5% ($p < 0,05$, $n=7$).
- Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе (при ежедневном интрагастральном введении физиологического р-ра на протяжении двух месяцев, $n=10$) составило соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин.
- Активность аргиназы печени после длительной алкоголизации животных снизилась на 54,7% ($p < 0,05$, $n=8$) и составила $2,5 \pm 0,27$ мкМоль мочевины/г сырой ткани×час.

Результаты и их обсуждение

- Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести повреждения печени, в крови у алкоголизированных животных в сравнении с соответствующим контролем повысилась на 488,5% ($p < 0,05$, $n = 8$) и 196,3% ($p < 0,05$, $n = 8$) и составила $2,71 \pm 0,13$ мккат/л и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно.
- Интрагастральное введение этанола после 60 дней алкоголизации привело к повышению в плазме крови у крыс ($n = 8$) уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, конечных продуктов деградации NO на 79,1% ($p < 0,01$), который составил $11,02 \pm 1,34$ мкМоль/л.

Результаты и их обсуждение

- Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы *norNOHA* в дозе 10 мг/кг, как и ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100 мг/кг приводило к снижению активности аргиназы печени на 71,2% ($p < 0,05$, $n = 7$) и 83,5% ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно.
- У животных контрольной группы ($n = 7$), получавших внутрибрюшинно физ. раствор в течение недели, активность аргиназы печени составляла соответственно $5,7 \pm 0,51$ мкмоль мочевины/г сырой ткани×час.

Результаты и их обсуждение

- Выявлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) внутрибрюшинной инъекции в организм животных L-валина в дозе 100 мг/кг, по сравнению с животными контрольной группы, приводит к более выраженному угнетению процессов детоксикации.
- ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс, которые подвергались хронической алкоголизации в условиях депрессии аргиназы печени, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физ. раствора и хроническая алкоголизация, n=8) были выше на 19,2% (p<0,05, n=8), 37,3% (p<0,05, n=7) и 20,1% (p<0,05, n=7) соответственно.
- Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови крыс, подвергшихся хронической алкоголизации, в условиях действия в организме L-валина в сравнении с животными контрольной группы повышалась на 34,5% (p<0,05, n=7) и 19,1% (p<0,05, n=7) соответственно, а уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – на 67,6% (p<0,05, n=7).

Выводы

- Хроническая алкогольная интоксикация у крыс сопровождается снижением активности аргиназы печени, увеличением ПНС и повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СМ, СТК, а также активности АлАТ и АсАТ в плазме крови.
- Действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NAME ослабляет, а ингибитора аргиназы *nor*-NOHA способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени при хронической алкогольной интоксикации.

Выводы

- Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени, их активность, определяют выраженность процессов детоксикации при хронической алкоголизации, что имеет значение в патогенезе этаноловой интоксикации.

Благодарю за внимание!