

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА ПРОЯВИ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ЧАДНИМ ГАЗОМ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА ПРОЯВИ ГІПОКСИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ЧАДНИМ ГАЗОМ – Введення попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну (по 25 мг/кг маси щура, внутрішньоочеревинно, щоденно, упродовж 7 та 14 днів, за 30 хв до затруєння) при моделюванні хронічної гіпоксичної та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом, супроводжується зменшенням вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів у печінці з одночасним зростанням вмісту нітрит-аніону, активності ферментів системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, ВЫЗВАННОЙ УГАРНЫМ ГАЗОМ – Введение предшественника синтеза оксида азота L-аргинина (по 25 мг/кг массы крысы, внутривбрюшинно, ежедневно, на протяжении 7 и 14 дней, за 30 мин до эксперимента) при моделировании хронической гипоксической и гемической гипоксии, вызванной угарным газом, сопровождается повышением содержания нитрит-аниона в печени, снижением уровня продуктов перекисления липидных мембран с одновременной активацией ферментов системы антиоксидантной защиты и энергообеспечения митохондрий.

INFLUENCE OF L-ARGININE ON THE COURSE OF HYPOXIC HYPOXIA AND HAEMIC HYPOXIA, CAUSED BY CARBON MONOXIDE – The injection of the nitric oxide donator L-arginine (25 mg/kg, intraperitoneally, every day, during 7 and 14 days) to Wistar-line white rats-males, until 30 min. of daily exposure of hypoxic hypoxia and haemic hypoxia, caused by carbon monoxide, is accompanied by decreasing of the quantity of lipid peroxidation products in the liver, by increasing of nitric-anion level and activities of antioxidant enzymes and energy-supplying processes of mitochondrias.

Ключові слова: гіпоксія, L-аргінін, чадний газ.
Ключевые слова: гипоксия, L-аргинин, угарный газ.
Key words: hypoxia, L-arginine, carbon monoxide.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ Дослідженнями останнього десятиліття доведено широкий діапазон впливу оксиду азоту (NO) на фізіологічні процеси [11, 9, 1, 12]. В зв'язку з цим зростає зацікавленість у вивченні активності біорегуляторної системи L-аргінін – оксид азоту при патології, особливо при наявності гіпоксичного синдрому, оскільки існують повідомлення про зменшення вмісту NO при гіпоксичних станах різної етіології [5]. Показано також, що стимуляція продукції NO при гіпоксії його попередником L-аргініном супроводжується гальмуванням процесів ліпопероксидації та покращенням функціональної здатності мітохондрій [8, 7, 4, 10, 9]. Встановлений позитивний вплив L-аргініну на метаболічні процеси у внутрішніх органах при гострій гемічній гіпоксії, викликаній чадним газом [6]. Разом з тим, дослідження

впливу L-аргініну на прояви хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої інгаляцією монооксиду вуглецю, відсутні. Тому метою нашого дослідження стало з'ясування впливу попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну на прояви хронічної гіпоксичної гіпоксії (ГГ) та хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом (СОГ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проведено на 54 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120-150 г, яких утримували на звичайних харчовому, температурному та світловому режимах виварію. Хронічну ГГ викликали утриманням тварин у замкнутому просторі 15 хв, щоденно, упродовж 7 та 14 днів. Хронічну СОГ відтворювали за допомогою пристрою власної конструкції для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю [13], при концентрації CO 9000 мг/м³ (15-хвилинна експозиція). Контролем для ГГ слугували інтактні тварини, для СОГ – щури з ГГ. Упродовж 7 та 14 днів половині тварин з ГГ та СОГ вводили L-аргінін ("Sigma", США, по 25 мг/кг маси щура, внутрішньоочеревинно, один раз на добу за 30 хв до моделювання гіпоксії). На 8-й та 15-й дні досліджу, через 24 год після припинення останнього епізоду затруєння, тварин декапітували під тіопенталовим наркозом та досліджували: у сироватці крові – вміст ТБК-активних продуктів (ТБК), нітрит-аніону (NO₂⁻) – стабільного метаболіту NO, сечовини, активність каталази (КАТ); у гомогенатах печінки – вміст ТБК, гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), NO₂⁻, активність КАТ, супероксиддисмутази (СОД), сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦХО). Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Встановлено, що при ГГ на 8-й та 14-й дні дослідження знижується вміст NO₂⁻ у печінці на 13 та 19%, у сироватці крові на 14 та 18%; при СОГ – у печінці на 17 та 25%, у сироватці крові на 18 і 22% відповідно (рис. 1), що узгоджується з даними літератури [14]. При ГГ зменшення вмісту NO₂⁻ супроводжується зростанням вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів – ТБК у сироватці крові на 16 та 20%, у печінці на 15 та 19%, ГПЛ у печінці на 12 та 18%; зниженням активності КАТ у сироватці крові на 13 та 16%, у печінці на 9 та 13%, активності СОД у печінці на 13 та 19%; зниженням активності мітохондріальних ферментів – ЦХО на 19 та 24 % (рис. 2), СДГ на 9 та 14%; зростанням кількості сечовини у сироватці крові на 9 та 12% відповідно до двох

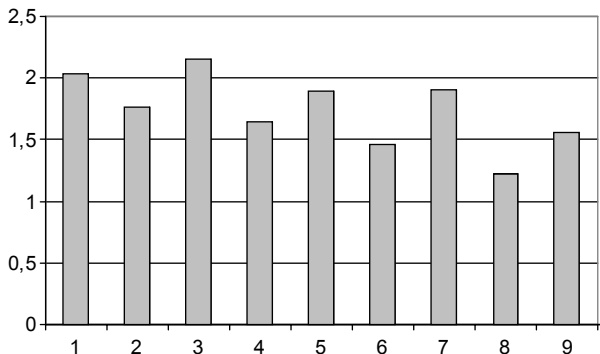


Рис. 1. Вміст нітрит-аніону в печінці щурів при хронічній гіпоксичній і гемічній гіпоксії на тлі введення L-аргініну (ммоль/кг)

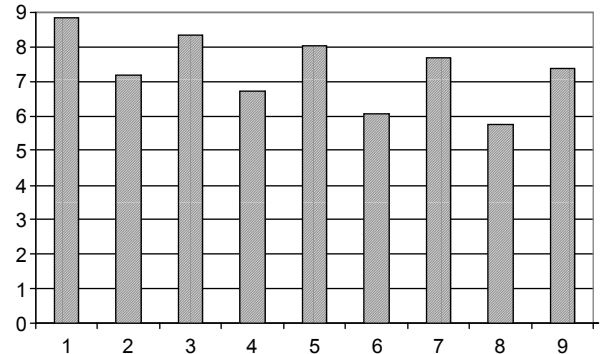


Рис. 2. Активність цитохромоксидази печінки щурів при хронічній гіпоксичній і гемічній гіпоксії на тлі введення L-аргініну (ммоль/(кг-хв))

Примітка для рис. 1 і рис. 2.: 1 – інтактні, 2 – ГГ (7 днів), 3 – ГГ + L-арг (7 днів), 4 – ГГ (14 днів), 5 – ГГ + L-арг (14 днів), 6 – СОГ (7 днів), 7 – СОГ + L-арг (7 днів), 8 – СОГ (14 днів), 9 – СОГ + L-арг (14 днів).

термінів дослідження (табл. 1). При СОГ відбувається прогресування вищезгаданих змін. Зменшення вмісту нітрит-аніону супроводжується подальшим зростанням продуктів переокислення ліпідів, порівняно з ГГ: ТБК у печінці на 17 та 22%, у сироватці крові на 12 та 19%, ГПЛ у печінці на 15 та 19% відповідно до термінів затруєння. Одночасно зни-

жується активність ферментів антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій. У печінці активність СОД зменшується на 12 та 14%, КАТ на 8 та 12%, ЦХО на 15 та 17% (рис. 2), СДГ на 10 та 13% відповідно на 8-й та 15-й день СОГ. Вміст сечовини у сироватці крові продовжує зростати – відповідно на 12 та 16%.

Таблиця 1. Вплив L-аргініну на деякі показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у печінці тварин з гіпоксичною та гемічною гіпоксією

Показники	ТБК, ммоль/кг	ГПЛ, ум.од./г	СДГ, ммоль/ (хв кг)	КАТ, кат/кг	СОД, ум.од./кг	Сечовина, ммоль/л
Контроль	7,31±0,06	8,24±0,06	5,38±0,07	8,36±0,09	2,80±0,04	6,74±0,09
ГГ	7 днів	8,43±0,04*	9,23±0,07*	4,93±0,05*	7,60±0,08*	7,35±0,08*
	14 днів	8,69±0,07*	9,72±0,05*	4,71±0,03*	7,27±0,04*	7,56±0,06*
ГГ+ L-аргінін	7 днів	7,46±0,03**	8,32±0,08**	5,32±0,08**	8,43±0,04**	8,59±0,04**
	14 днів	7,51±0,03**	8,45±0,06**	5,22±0,04**	8,14±0,04**	9,22±0,08**
СОГ	7 днів	9,86±0,04**	10,62±0,05	4,41±0,08**	6,69±0,09**	8,23±0,05**
	14 днів	10,61±0,07**	11,56±0,08**	4,06±0,03**	6,40±0,04**	8,77±0,07**
СОГ+ L-аргінін	7 днів	8,48±0,06***	9,38±0,11***	4,79±0,09***	7,43±0,11***	10,29±0,09***
	14 днів	8,96±0,05***	9,72±0,04***	4,63±0,06***	7,06±0,10***	11,82±0,06***

Примітка: * – різниця достовірна відносно контролю; ** – різниця достовірна відносно ГГ; *** – різниця достовірна відносно СОГ.

Корекція гіпоксичних станів попередником синтезу NO L-аргініном супроводжується зростанням рівня NO₂⁻ у печінці на 22 та 26% при ГГ та на 31 та 27% при СОГ відповідно до обох термінів затруєння (рис. 1). На тлі активації синтезу оксиду азоту при ГГ спостерігається зменшення активності процесів переокислення ліпідів. Так, на 8-й та 14-й дні досліду у цій групі тварин вміст ТБК у печінці знижується на 13 та 16%, у сироватці крові на 17 та 22%, ГПЛ у печінці на 10 та 13%. Одночасно у печінці зростає активність СОД на 10 та 12%, КАТ на 11 та 12%, ЦХО на 16 та 20% (рис. 2), СДГ на 7 та 11%. Це супроводжується зростанням кількості сечовини на 17 та 22% відповідно до термінів дослідження. При введенні L-аргініну тваринам з СОГ, поряд зі зростанням рівня оксиду азоту, відмічається зменшення продуктів переокислення мембранних ліпідів: ТБК у печінці на 16 та 18%, у сироватці крові на 18 та 23%, ГПЛ у печінці на 13 та 16% (табл. 1). Це супроводжується зростанням активності СОД на 10 та 11%, КАТ на 11 та 10%, ЦХО на 27 та 28 % (рис. 2), СДГ на 8 та 14 % відповідно до обох термінів затруєння. Відзначається зростання вмісту сечовини у сироватці крові на тлі введення L-аргініну при СОГ на 25 та 35 % відповідно.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать, що при гіпоксії створюються умови посиленої утилізації L-аргініну що, у свою чергу, супроводжується зростанням рівня NO та його метаболітів, зокрема NO₂⁻. З останнього за гіпоксичних умов здійснюється акцептування електронів цитохромоксидазою, що супроводжується збільшенням синтезу макроергічних сполук [3, 5]. Як вказано вище, під впливом L-аргініну зростає вміст сечовини у сироватці крові при ГГ та при СОГ, що, за даними [2], свідчить про істотну гіпоамоніємічну дію L-аргініну, механізм якої полягає у посиленні нейтралізації аміаку в циклі уреогенезу.

ВИСНОВКИ. 1. При хронічній гіпоксичній гіпоксії на фоні зменшення у печінці і крові рівня оксиду азоту збільшується вміст продуктів переокислення мембранних ліпідів, знижується активність ферментів системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій у печінці. 2. При хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій інгаляціями монооксиду вуглецю, спостерігається пригнічення продукції оксиду азоту, що супроводжується активацією процесів ліпопероксидації, зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту та мітохондріального ланцюга електронного транспорту. 3. Введення L-аргініну з метою корекції гіпоксії обох досліджуваних типів характеризується зростанням рівня оксиду азоту у поєднанні зі зменшенням вмісту продук-

тів ліпопероксидації, активацією систем антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій. 4. Встановлення позитивного впливу L-аргініну на перебіг хронічних гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом, відкриває перспективи пошуку шляхів покращення лікування даної патології за допомогою засобів, здатних активізувати утворення ендogenous оксиду азоту.

1. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 11-16.
2. Влияние L-аргинина-L-глутамата на показатели азотистого обмена в условиях аммиачной интоксикации / Ю.В. Меркулова, Л.А. Чайка, О.Н. Гомон, Л.И. Белостоцкая // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4а. – 62 с.
3. Вплив інтервальних гіпоксичних тренувань та екзогенного оксиду азоту на процеси енергозабезпечення та ліпопероксидації у печінці щурів за умов гострої гіпоксії / Т.В. Серебровська, Н.М. Кургалюк, В.І. Носар, Є.Е. Колеснікова // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 85-91.
4. Вплив L-аргініну і блокатора синтезу оксиду азоту L-NNA на кальцієву ємність мітохондрій печінки щурів з різною резистентністю до гіпоксії / Н.М. Кургалюк, О.В. Іккерт, Л.В. Вовканич та ін. // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 5. – С. 85-89.
5. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии / М.Г. Пшеничкова, Б.В. Смирин, О.Н. Бондаренко и др. // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 174-181.
6. Зміни деяких біохімічних показників при важкій гемічній гіпоксії, викликаній інгаляцією монооксиду вуглецю / К.А.Посохова, В.В.Буковська, І.М.Кліщ, О.М.Олещук // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Вип. 7. – 139 с.
7. Іккерт О.В., Кургалюк Н.М., Гордій С.К. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на окисне фосфорилування і процеси ліпопероксидації у щурів з різною резистентністю до гіпоксії за умов стресу // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 6. – С. 89-97.
8. Кургалюк Н.М., Серебровська Т.В., Колеснікова Є.Г. Рецепторна регуляція окислювального фосфорилування мітохондрій печінки за адаптації щурів до періодичної нормобаричної і гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 114-118.
9. L-аргінин – ендogenousний источник оксида азота в тканях животных in vivo / А.Ф. Ванін, Л.Н. Кубрина, И.В. Маленкова, П.И. Мордвинцев / Биохимия. – 1991 – Т. 56, № 5. – С. 935-939.
10. Лукьянова Л.Д. Биохимическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // БЭБИМ. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244-253.
11. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 49-55.
12. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – № 1. – С. 34-39.
13. Пат. 55682 А. Україна, МПК G09B23/28. Пристрій для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю / К.А. Посохова, В.В. Буковська, О.В. Гриців, В.В. Дем'яненко. – 2002043461; Заявлено 25.04.2002; Опубл. 15.04.2003, Бюл. № 4. – 2 с.
14. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 1. – С. 90-98.