

ВПЛИВ БЛОКАТОРА СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОМУ ХОЛЕСТАЗІ

Встановлено, що блокування ферментативного синтезу оксиду азоту шляхом введення інгібітора NO-синтази N-нітро-L-аргініну при АНІТ-індукованому внутрішньопечінковому холестази призводить до прогресування патологічних змін, що проявляється подальшим наростанням процесів холестази та цитолізу гепатоцитів, збільшенням вмісту компонентів жовчі в крові, дисбалансом системи прооксиданти–антиоксиданти, порушеннями активності дихального ланцюга мітохондрій, мікросомальної ферментної системи та вуглеводного обміну печінки, процесів жовчовиділення. Все це відбувається на тлі пригнічення синтезу оксиду азоту, на що вказує зменшення концентрації його метаболітів – нітрит- і нітрат-аніонів, сечовини, експресії ендотеліальної та індукцйбельної NO-синтаз і рівня прозапальних цитокінів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез оксиду азоту, N-нітро-L-аргінін, внутрішньопечінковий холестаз, нітрит- і нітрат-аніони, сечовина, NO-синтази, прозапальні цитокіни.

ВСТУП. Внутрішньопечінковий холестаз є наслідком ряду хронічних і гострих захворювань печінки, а також може виникати під час вагітності та менопаузи [12]. Незалежно від походження, пусковим механізмом цього процесу вважають порушення процесів утворення та відтоку жовчі, в результаті чого вміст її компонентів у печінці, а потім і сироватці крові істотно зростає, що, у свою чергу, призводить до формування окисного стресу, в розвитку якого оксид азоту відіграє провідну роль [20]. Відомо, що NO бере участь у процесах синтезу та виділення жовчі [15, 18].

З огляду на вищенаведене, метою даного дослідження було вивчити функціональний стан і метаболічні процеси в печінці при внутрішньопечінковому холестази та на фоні застосування неселективного блокатора синтезу оксиду азоту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 72 білих щурах-самцях масою 170–210 г. Тварини перебували у виварії з контрольованим температурним режимом, на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води і 12-годинним циклом день–ніч. Роботу зі щурами виконували відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [17]. Холестатичне ураження печінки моделювали шляхом внутріш-

ньошлункового введення α -нафтилізотіоціанату (АНІТ) одноразово в дозі 0,1 г/кг [9]. Дослідження проводили на 3 і 5 доби експерименту, що відповідало періоду розпалу та початку періоду регенерації [19]. Неселективний блокатор NO-синтази N-нітро-L-аргінін метиловий ефір (L-NAME) (“Oldrich. Chem. Co.”, Англія) вводили по 10 мг/кг маси щура у вигляді 1 % водного розчину [10].

В гомогенатах печінки визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК) [1], гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [2], кількість відновленого глутатіону (GSH) [16], стабільних метаболітів NO^{\cdot} – NO_2^- та NO_3^- [5, 14], молочної (лактат) та піровиноградної (піруват) кислот [8], активність супероксиддисмутази (СОД) [8], каталази (КАТ) [13], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [7], цитохромоксидази (ЦХО) [3], N-деметилазу і р-гідроксилазу активність мікросом [4]. У сироватці крові – активність аланін- і аспартат-амінотрансферази (АлАТ, АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) (за допомогою стандартних наборів реактивів “Фелісіт”), КАТ [13], кількість ТБК [1], церулоплазміну [6], стабільних метаболітів NO^{\cdot} – NO_2^- та NO_3^- [5, 14], сечовини (за допомогою стандартних наборів реактивів “Фелісіт”), вміст молекул середньої маси [11].

Імуноферментним методом за допомогою тест-систем фірми USCN Life Science Inc. в гепатоцитах та сироватці крові визначали експресію ендотеліальної (eNOS) та індукцйбельної (iNOS) NO-синтаз. Цим методом за допомогою

адапованих до виду піддослідних тварин тест-систем фірми USCN Life Science Inc. у сироватці крові щурів визначали рівень прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α).

Статистичну обробку одержаних даних виконували за допомогою програм "Origin 7.5" (OriginLab Corp., США) та "Microsoft Excel XP". Порівнювали отримані величини з використанням t-критерію Стьюдента та методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При дослідженні біохімічних показників, які є маркерами ураження печінки, встановлено такі закономірності. У щурів з АНІТ-індукованим ураженням вміст у крові АЛАТ був вищим у 3,8 та 3,5 рази на 3 і 5 дні експерименту порівняно з контролем, АсАТ – у 2,7 та 2,2 рази, лужної фосфатази – в 3,1 та 2,7 рази відповідно, що підтверджувало розвиток явищ цитолізу і холестази. Концентрація сечовини, метаболіту L-аргініну в аргіназному циклі, який синтезується тільки у печінці, знижувалась на 38,9 та 29,5 % відповідно у перший і другий терміни дослідження.

Про розвиток холестатичного ураження при введенні АНІТ свідчило значне зростання вмісту компонентів жовчі у сироватці крові. Так, концентрація загального білірубину була вищою від контрольних значень у перший термін дослідження на 250,9 %, жовчних кислот – на 634,0 %, а холестерину – на 359,5 %, у другий – загального білірубину на 188,5 %, а холестерину та жовчних кислот на 218,2 і 496,8 % відповідно.

Як свідчать результати досліджень, у тварин з АНІТ-холестазом відмічали активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів. На це вказувало значне зростання вмісту ТБК у сироватці крові – на 51,8 та 36,6 %, у печінці – на 70,2 і 64,3 % відповідно до термінів дослідження та порівняно з контрольною групою піддослідних тварин. Рівень ГПЛ в ураженому органі збільшувався на 72,6 та 68,2 % відповідно (рис. 1).

Одночасно відзначали компенсаторну зміну активності антиоксидантних ферментів. Так, у сироватці крові спостерігали підвищення активності каталази на 44,5 та 38,2 %, тоді як у печінці цей показник знижувався на 48,7 і 33,6 %. Концентрація мідьвмісного антиоксидантного білка сироватки крові церулоплазміну зростала на 165,8 та 87,8 % порівняно з тваринами без ураження. Рівень GSH збільшувався на 39,6 та 32,9 % з одночасним зниженням активності СОД у печінці на 77,8 і 60,0 % (рис. 1). За даними R. A. Roth, L. J. Dahm (1997), саме зростання вмісту GSH може бути однією з причин токсичності α -нафтилізотіоціанату та розвитку внутрішньопечінкового стазу жовчі [21].

Встановлено, що за даних патологічних умов змінюється вміст кінцевих метаболітів оксиду азоту. На 3 день експерименту вміст NO₂ у сироватці крові збільшувався на 75,2 %, а в печінці зменшувався на 22,9 %. Рівень NO₃ знижувався у крові (на 8,9 %) та печінці (на 22,4 %) відносно контрольної групи. В другий термін дослідження рівень нітрит- та нітрат-аніонів у сироватці крові зростав на 76,0 і 11,0 %, а в печінці зменшувався на 21,9 та 22,1%. Такі результати в цілому можна оцінити як відносну недостатність оксиду азоту в

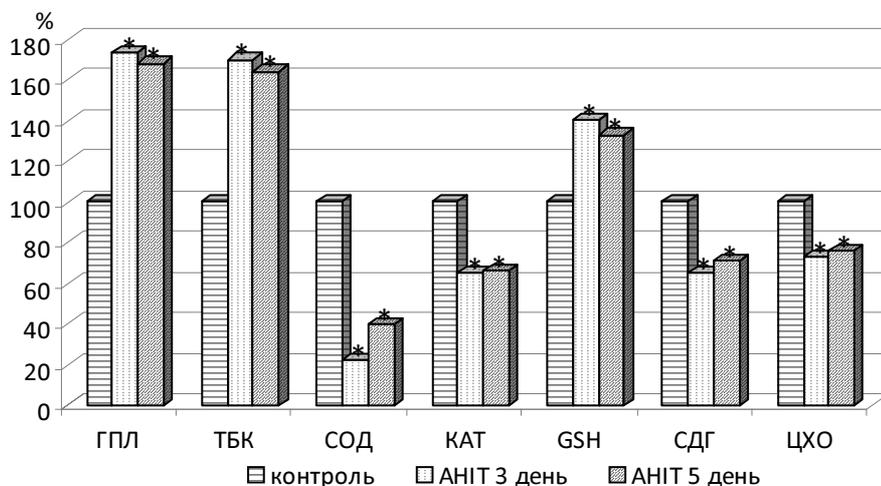


Рис.1. Зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти та мітохондріального транспорту електронів у печінці при АНІТ-холестазі (* – достовірність відносно контролю).

печінці за умов гострого ураження АНІТ. Це відбувалося на фоні зниження на 53,6 % на 3 день досліджу вмісту конститутивної eNOS та незначного (на 24,4 %) зростання iNOS у пошкодженому органі, а в сироватці крові активність ендотеліальної форми ферменту вірогідно не змінювалась, а індукційної – підвищувалась у 4,7 раза.

Результати імуноферментного дослідження показали значне зростання рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові. Так, вміст IL-1 β , IL-6 та TNF- α у вказаний термін дослідження збільшувався у 18,4, 2,8 і 10,1 раза відповідно порівняно з контролем. Про важливу роль інтерлейкінів в активації системи оксиду азоту свідчила наявність тісного прямого кореляційного зв'язку між вмістом NO₂ та рівнем IL-1 β при АНІТ-холестази ($r=0,92$).

Активність мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО у гомогенатах печінки знижувалась на 35,3 та 29,5 % і на 27,5 та 23,8 % відповідно порівняно з інтактними тваринами, що свідчило про порушення функцій електронно-транспортного ланцюга мітохондрій (рис. 1). Деградація енергетичних ресурсів у печінці шурів із холестазом супроводжувалась активацією процесу анаеробного гліколізу, на що вказували підвищення в печінці концентрації молочної кислоти у групі тварин з АНІТ-холестазом на 50,0 і 46,9 % та зниження концентрації піровиноградної кислоти на 49,2 і 44,4 % відповідно до термінів експерименту. Це призвело до значного зростання співвідношення лактат/піруват – на 196,7 % на 3 день дослідження та на 164,8 % на 5 день, що свідчило про розвиток метаболічного ацидозу в ураженому органі.

Результати проведених нами досліджень також показали, що при внутрішньопечінковому холестазі, викликаному введенням АНІТ, погіршувалась детоксикаційна функція печінки. Про це свідчило зменшення, порівняно з показниками контрольної групи тварин, швидкості процесів деметилювання та гідроксилювання на 3 (на 18,2 і 21,7 %) та 5 (на 16,5 і 16,4 %) дні експерименту.

Ми вивчали стан екскреторної функції печінки за умов ураження печінки, викликаного введенням АНІТ. Встановлено, що при експериментальному холестазі відбувалося зменшення швидкості жовчовиділення (на 63,6 і 60,9 % відповідно до термінів дослідження), що супроводжувалося зниженням у жовчі концентрації та вмісту основних компонентів. Так, вірогідно зменшувалась абсолютна кількість загального (на 66,1 і 61,0 %) та кон'югованого білірубину (на 71,7 і 63,7 % відповідно).

Про порушення глюкуронокон'югуючої функції печінки при ураженні АНІТ свідчило підвищення на 53,3 та 49,1 % вмісту вільної фракції пігменту в жовчі. Показник відсоткової частки кон'югованої форми білірубину при холестазі становив $65,24 \pm 1,09$ порівняно з $78,89 \pm 2,78$ у тварин контрольної групи в перший термін дослідження, а в другий – хоча він і був дещо нижчим, все ж вірогідно не відрізнявся від контролю. Концентрація (г/л) та абсолютна кількість (мг/(кг·год)) холестерину зменшувались, відповідно, на 43,7 і 47,6 % у перший термін дослідження, а в другий – на 48,9 та 31,1 %. Вміст жовчних кислот (мг/(кг·год)) знижувався на 66,4 і 64,9 % відповідно до термінів дослідження та порівняно з тваринами контрольної групи. Про порушення літогенних властивостей жовчі свідчило також достовірне зменшення холато/холестеринового коефіцієнта – на 35,5 та 30,5 %.

У результаті проведених досліджень встановлено, що застосування неселективного інгібітора NO-синтази L-NAME при холестатичному ураженні печінки, викликаному введенням АНІТ, призвело до ще більшого поглиблення патологічного процесу. Під час аналізу змін маркерних показників цитолізу та холестазу в сироватці крові під впливом N-нітро-L-аргініну з'ясовано, що рівень їх активності значно перевищував показники контролю і був більшим АлАТ – на 38,3 та 63,3 %, АсАТ – на 40,6 і 101,6 %, ЛФ – на 27,2 та 5,2 % порівняно з аналогічними показниками у групі тварин з АНІТ-ураженням. Вміст сечовини за умов введення даного коригувального агента у сироватці крові вірогідно не змінювався, але спостерігали тенденцію до його подальшого зниження, що може вказувати на пригнічення її синтезу в печінці. Вміст компонентів жовчі у сироватці крові в основному залишався на рівні ураження, хоча відмічали незначне зниження концентрації жовчних кислот (на 21,6 % на 3 день експерименту) та зростання холестерину (на 20,6 % на 5 день), що може бути результатом порушення бар'єрної функції плазматичної мембрани гепатоцитів на фоні вираженого цитолізу.

Повне блокування ферментативного синтезу оксиду азоту призводило до подальшої активації процесів ліпопероксидації. Так, у перший термін дослідження вміст ТБК зростав у сироватці крові (на 27,0 %) та печінці (на 29,9 %), а рівень ГПЛ залишався на рівні ураження. На 5 день експерименту концентрація ГПЛ та ТБК у печінці перевищувала показники групи тварин без корекції на 18,3 і 41,3 %. Вміст ТБК-активних продуктів ліпопероксидації в

сироватці крові був на 41,1 % більшим порівняно з АНІТ-холестаазом.

При застосуванні N-нітро-L-аргініну активність КАТ у тканині печінки була нижчою на 35,6 і 45,3 % відповідно до термінів дослідження та порівняно з аналогічними показниками у щурів з АНІТ-холестаазом (рис. 1). Активність іншого антиоксидантного ферменту СОД та вміст GSH в обидва терміни дослідження залишались на рівні ураження, як і каталазна активність крові. Вміст церулоплазміну зростав і на 5 день експерименту становив $538,12 \pm 7,73$ проти $427,29 \pm 8,36$ ($p < 0,001$) при АНІТ-холестазі.

Як свідчать отримані результати, N-нітро-L-аргінін при АНІТ-індукованому холестази спричиняв гальмування синтезу оксиду азоту. Цей вплив підтверджувався зменшенням у гомогенатах органа концентрації стабільного метаболіту NO – нітрит-аніона на 28,5 та 31,6 % відповідно до термінів дослідження (рис. 2), концентрація нітрат-аніона достовірно знижувалася на 12,2 % лише на 5 день дослідю. Вміст NO_2 і NO_3 у сироватці крові знижувався, відповідно, на 68,5 та 8,5 % у перший термін експерименту і на 67,7 та 25,2 % у другий порівняно з групою тварин з ураженням.

Результати проведених нами імуноферментних досліджень показали, що на 3 день експерименту вміст ендотеліальної форми NO-синтази в крові та печінці при застосуванні N-нітро-L-аргініну зменшувався на 59,1 та 51,3 % і становив усього 35,5 і 22,6 % відповідно від показників контролю. Концентрація індукцйбельної форми ферменту знижувалася на 82,7 та 76,9 % порівняно з ураженням і також була достовірно меншою за контрольні значення на 18,9 та 71,3 % відповідно. При цьому вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF- α у сироватці крові залишався на рівні ураження і перевищував показники контролю в 17,2, 2,9 та 11,2 раза відповідно.

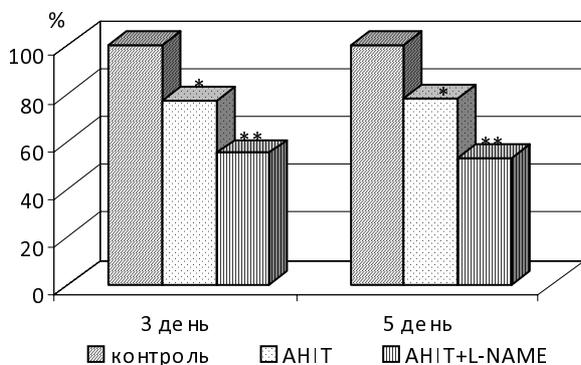


Рис. 2. Зміни вмісту NO_2^- в печінці під впливом L-NAME при АНІТ-холестази (* – достовірність відносно контролю, ** – достовірність відносно ураження).

За умов повного блокування утворення NO синтазним шляхом спостерігали подальше порушення функціонування дихального ланцюга мітохондрій, на що вказувало зниження, порівняно з ураженням на 5 день експерименту, активності СДГ та ЦХО на 21,6 і 14,8 %.

Про порушення енергетичного забезпечення в печінці щурів з АНІТ-індукованим холестаазом на фоні блокування синтезу оксиду азоту свідчив високий вміст у печінці молочної кислоти (на 56,2 та 51,0 % порівняно з контролем) при низькій концентрації пірвіноградної. Наявність тенденції до аналогічних змін вказаних показників анаеробного гліколізу порівняно з групою тварин без корекції призвела до зростання на 17,6 % співвідношення лактат/піруват на 5 день експерименту.

Активність ферментів мікросомальної ферментної системи при блокуванні ізоформ NOS залишалась на рівні ураження, а N-деметилазна активність на 5 день експерименту навіть вірогідно була на 9,9 % нижчою, ніж у групі тварин із холестаазом.

При вивченні впливу неселективного блокатора NO-синтази на процеси жовчовиділення встановлено, що інтенсивність секреції жовчі вірогідно не змінювалась, однак спостерігали тенденцію до її зменшення. Не зазнавали достовірних змін, порівняно з АНІТ-холестаазом, вміст та концентрація таких компонентів жовчі, як білірубін, його фракції, жовчні кислоти та холестерин, разом із тим, вказані показники залишалися вірогідно нижчими за контрольні значення.

ВИСНОВКИ. 1. У патогенезі внутрішньопечінкового холестази, викликаного АНІТ, відіграє роль активація пероксидного окиснення ліпідів, яка супроводжується компенсаторною зміною активності ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи, зменшенням активності мітохондріальних ферментів, порушенням процесів детоксикації і наростанням проявів метаболічного ацидозу в печінці, зниженням інтенсивності виділення жовчі та вмісту її компонентів. Усе це відбувається на фоні підвищеного синтезу прозапальних цитокінів, зниження вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту в печінці й підвищення їх концентрації в печінці, зменшення вмісту ендотеліальної NO-синтази в пошкодженному органі та зростання експресії індукцйбельної форми ферменту як у печінці, так і в сироватці крові.

2. Застосування неселективного інгібітора синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргініну при АНІТ-холестази призводить до прогресування

патологічних змін, що проявляється подальшим наростанням процесів холестазу, цитолізу, збільшенням вмісту компонентів жовчі в крові, дисбалансом системи прооксиданти–антиоксиданти, порушеннями активності дихального ланцюга мітохондрій, мікросомальної ферментної системи та вуглеводного обміну

печінки, процесів жовчовиділення, що відбувається на тлі пригнічення синтезу оксиду азоту, про що свідчить зменшення концентрації його метаболітів – нітрит- і нітрат-аніонів, сечовини, вмісту ендотеліальної та індукбельної NO-синтаз і рівня прозапальних цитокінів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
3. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207–212.
4. Карузина И. И. Выделение микросомной фракции печени и характеристика ее окислительных систем / И. И. Карузина, А. И. Арчаков // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 49–62.
5. Кіселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І. О. Кіселик, М. Д. Луцик, Л. Ю. Шевченко // Лаб. діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43–45.
6. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л., 1982. – 272 с.
9. Одынец А. Г. Методологические аспекты скрининга гепатопротекторов с использованием моделей поражения печени четыреххлористым углеродом, Д-галактозамином и α -нафтилизотиоцианатом / А. Г. Одынец, Д. А. Берзиня, А. Н. Кожухов // Успехи гепатологии. – Рига, 1988. – В. 14. – С. 255–237.
10. Посохова К. А. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за умов гострої циркуляторно-гемічної гіпоксії / К. А. Посохова, В. В. Буковська // Буковин. мед. вісник. – 2002. – 6, № 3. – С. 185–190.
11. Роль среднемолекулярных пептидов крови в развитии кардиодепрессии при термических ожогах / Р. И. Лифшиц, Б. М. Вальдман, И. А. Волчегорский, А. С. Лужевский // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1986. – 101, № 3. – С. 280–282.
12. Семак И. В. Влияние мелатонина на патобиохимические проявления внепеченочного холестаза в печени крыс с перерезанным желчным протоком / И. В. Семак, М. В. Антонова, Е. О. Корик // Труды Белорусского государственного университета, Серия: Физиол., биохим. и молекул. основы функц. биосистем. – 2006. – Т. 1, Ч. 1. – С. 138–146.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–684.
14. Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davie, J. Glogowski [et al.] // *Analyt. Biochem.* – 1982. – 126, № 1. – P. 131–138.
15. Dufour J. F. Nitric oxide blocks bile canalicular contraction by inhibiting inositol triphosphate-dependent calcium mobilization / J. F. Dufour, T. Turner, I. M. Arias // *Gastroenterology.* – 1995. – 108. – P. 841–849.
16. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1959. – № 82. – P. 70–77.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
18. Nitric Oxide Donors Stimulate Bile Flow and Glutathione Disulfide Excretion Independent of Guanosine 3,5-Cyclic Monophosphate in the Isolated Perfused Rat Liver / M. Trauner, M. H. Nathanson, A. Menzies [et al.] // *Hepatology.* – 1997. – 25, № 2. – P. 263–269.
19. Plaa G. L. Functional Aspects of the Cholestatic Response Induced by α -Naphthylisothiocyanate in Mice and Rats / G. L. Plaa // *Agents action.* – 1969. – № 1. – P. 22–27.
20. Rodrigues-Garay E. A. Cholestasis: human disease and experimental models / E. A. Rodrigues-Garay // *Ann. of Hepatology.* – 2004. – 2 (4). – P. 150–158.
21. Roth R. A. Neutrophil- and glutathione-mediated hepatotoxicity of α -naphthylisothiocyanate / R. A. Roth, L. J. Dahm // *Drug Metab. Rev.* – 1997. – 29. – P. 153–165.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Резюме

Установлено, что блокирование ферментативного синтеза оксида азота путем введения ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина при АНИТ-индуцированном внутripеченочном холестаза приводит к прогрессированию патологических изменений, что проявляется дальнейшим нарастанием процессов холестаза и цитолиза гепатоцитов, увеличением содержания компонентов желчи в крови, дисбалансом системы прооксиданты–антиоксиданты, нарушениями активности дыхательной цепи митохондрий, микросомальной ферментной системы и углеводного обмена печени, процессов желчевыделения. Все это происходит на фоне угнетения синтеза оксида азота, на что указывает уменьшение концентрации его метаболитов – нитрит- и нитрат-анионов, мочевины, экспрессии эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз и уровня провоспалительных цитокинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез оксида азота, N-нитро-L-аргинин, внутripеченочный холестаз, нитрит- и нитрат-анионы, мочевина, NO-синтазы, провоспалительные цитокины.

O. M. Oleshchuk
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

EFFECT OF NITRIC OXIDE SYNTHESIS BLOCKER ON THE LIVER STATE AT INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

Summary

Blocking of the enzymatic nitric oxide synthesis by the introduction of NO-synthase inhibitor N-nitro-L-arginine at ANIT-induced intrahepatic cholestasis causes progression of pathological changes. It's shown in further intensification of cholestasis processes and cytolysis of hepatocytes, in an increased content of bile components in the blood, an imbalance of pro-oxidant-antioxidant, impaired activity of mitochondrial respiratory chain, microsomal enzyme systems and carbohydrate metabolism in liver, cholestasis. All these occurs on the background of nitric oxide synthesis inhibition, it is indicated in an decreased concentration of metabolites – nitrite- and nitrate anions, urea, expression of endothelial and inducible NO-synthase and the level of proinflammatory cytokines.

KEY WORDS: nitric oxide synthesis, N-nitro-L-arginine, intrahepatic cholestasis, nitrite- and nitrate anions, urea, NO-synthase, proinflammatory cytokines.

Отримано 09.01.13

Адреса для листування: О. М. Олещук, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.