

## ДОСЛІДЖЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ НІТРИТ-АНІОНА ТА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ЗА ДІЇ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ

*В експериментах на нелінійних білих щурах-самцях при моделюванні гострого панкреатиту (1-ша, 2-га та 7-ма доби) встановлено підвищення концентрації інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин-альфа в сироватці крові та стабільного метаболіту оксиду азоту нітрит-аніона в сироватці крові, печінці, нирках. Максимальне зростання концентрації нітрит-аніона відзначено на 7-му добу, інтерлейкіну-6 – на 1-шу добу, фактора некрозу пухлин-альфа – на 7-му добу порівняно із показниками тварин контрольної групи, яким було проведено серединну лапаротомію). На основі аналізу результатів вивчення особливостей впливу L-аргініну та аміногуанідину на рівень інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин-альфа за умов гострого панкреатиту відсутність змін концентрації фактора некрозу пухлин-альфа можна пояснити вторинністю патобіохімічних та патофізіологічних ефектів оксиду азоту відносно системи прозапальних цитокінів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** експериментальний гострий панкреатит, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа, нітрит-аніон.

ВСТУП. Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) в Україні має тенденцію до зростання, становлячи в деяких регіонах 12 осіб на 10 000 населення. У світі цей показник у середньому коливається від 5 до 80 випадків захворювання на 100 000 осіб на рік [7]. Факторами розвитку ГП вважають порушення харчування, гіподинамію, зловживання алкоголем, рідше зустрічаються панкреатити, викликані лікарськими засобами, виразками дванадцятипалої кишки, хронічною нирковою недостатністю, ускладненнями після отруєння хімічними речовинами. Мають значення пряма травма залози, у тому числі й операційна, недостатні заходи профілактики захворювань підшлункової залози (ПЗ). Соціальне значення проблеми полягає в тому, що більшість пацієнтів – це люди працездатного віку. Незважаючи на застосування сучасних технологій у діагностиці та лікуванні ГП з використанням консервативних та оперативних методів лікування, смертність залишається незмінно високою, становить 13–15 %, а при панкреонекрозі досягає 85 % [6].

В останні роки велику увагу дослідники приділяють ролі системи NO у механізмах розвитку ГП [2, 14, 20]. NO вважають одним із

універсальних регуляторів клітинного і тканинного метаболізму. Кількість відомостей про роль NO у фізіологічних функціях і патофізіологічних процесах з кожним роком збільшується. Баланс між фізіологічними, регуляторними і цитотоксичними властивостями NO зумовлений його локальною концентрацією, а також антиоксидантним статусом тканин, в яких синтезується і реалізує свої ефекти NO [5, 9].

Залежно від типу і фази запального процесу, а також судинних та клітинних реакцій NO володіє як про-, так і протизапальними властивостями [5]. Проте дані про властивості NO, отримані на різних експериментальних моделях ГП, є суперечливими [2, 4, 13].

Роль NO в патогенезі ГП зумовлена як прямою, так і опосередкованою діями. Важливим аспектом є вплив системи NO на секреторну активність ПЗ [20]. Встановлено, що ендотеліальні клітини шляхом секреції NO підвищують внутрішньоклітинний рівень цГМФ у тромбоцитах, що сприяє інгібуванню їх агрегації та адгезії до ендотеліального шару. NO, активуючи гуанілатциклазу, підвищує активність Ca<sup>2+</sup>-АТФази і сприяє виходу Ca<sup>2+</sup> в цитоплазму. Вільний Ca<sup>2+</sup> активує ряд протеаз і викликає вивільнення з тромбоцитів фібриногену. Це призводить до збільшення судинної проник-

ності, змін рН і активації фосфоліпази  $A_2$ , яка запускає каскад протеолітичних реакцій у ПЗ. NO посилює обмін арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом [5, 22]. Таким чином, за умов підвищення концентрації NO при ГП простежується зростання активності фосфоліпази  $A_2$ , а отже, і вмісту вільних ненасичених жирних кислот, які здатні окиснюватись шляхом пероксидації [9]. В патогенезі розвитку ГП особливу увагу приділяють надлишковому утворенню вільнорадикальних сполук. АФК, які беруть участь в адаптації організму на початковому етапі захворювання, проявляють виражений токсичний і прямий пошкоджувальний вплив відповідно до ступеня розвитку ГП [11].

Гальмувати синтез NO через вплив на NOS здатні деякі аналоги L-аргініну, такі, як N-мометил-L-аргінін, N-нітро-L-аргінін-метиловий ефір, N-нітро-L-аргінін. При цьому N-омега-циклопорил-L-аргінін є селективним інгібітором cNOS, а аміногуанідин, L-N(6)-(1-іміноетил)-лізин – iNOS. Синтез NO також може зменшуватись під впливом гемопротеїнів, метиленового синього, етанолу, глюкокортикоїдів, індометацину [2, 13].

Проте результати досліджень з використанням інгібіторів NOS є суперечливими, встановлено [4], що дефіцит NO, який синтезує eNOS, обтяжує перебіг ГП.

В патогенезі ГП важливу роль відіграє активація лейкоцитів, здатних виділяти різні біологічно активні речовини, зокрема цитокіни, і експресувати молекули адгезії. Встановлено, що активація імунної системи, реалізована через цитокіни, в основному через фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), може відігравати роль у патогенезі ГП, а надмірна стимуляція нейтрофілів здатна призвести до прогресування пошкодження ПЗ із викидом у кров інтерлейкінів-6, -8 (ІЛ-6, ІЛ-8). При прогресуванні процесів деструкції у ПЗ тварин, з розвитком гнійно-септичних ускладнень, у крові різко підвищується значення ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  вже через декілька годин від початку експерименту, що зумовлено цитокініндукою дією на нейтрофіли [3, 16].

Стимуляторами синтезу ІЛ-1 та індукції його виходу з клітин є протеолітичні ферменти, ендотоксини, також продукування ІЛ-1 може бути стимульоване різними факторами: цитокінами, мікроорганізмами й антигенними подразниками [16]. Під впливом ІЛ-1 стимулюються клітинні й гуморальні імунні реакції, активуються Т-лімфоцити, які починають синтезувати інші цитокіни. У хворих на ГП ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  є первинними системними індукторами

ІЛ-6 та ІЛ-8 [18, 22]. ІЛ-8 викликає хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів з вивільненням з них  $O_2^{\cdot -}$  і лізосомальних ферментів, активує нейтрофільні гранулоцити з генерацією метаболітів арахідонової кислоти і  $O_2$ , що збільшує інфільтрацію ними тканин і їх пошкодження. Надмірне продукування прозапальних цитокинів спричиняє порушення функціонування внутрішніх органів при ГП [12, 18].

Обмежене використання визначення концентрації цитокинів при діагностиці панкреонекрозу в клінічній практиці зумовлене високою вартістю дослідження, а також швидким зниженням концентрації ІЛ-6, ІЛ-8 через 24 год від початку захворювання [3].

У результаті аналізу наукових публікацій, які висвітлюють роль NO у патогенезі ГП, стає зрозумілим, що система NO є однією з важливих ланок розвитку мікроциркуляторних порушень, активації вільнорадикальних процесів і експресії цитокинової відповіді при даній патології [9, 20].

Таким чином, з'ясування ролі системи NO в патогенезі ГП, пошук серед модуляторів його синтезу ефективних засобів корекції змін, що виникають, є актуальним завданням, оскільки, незважаючи на велику кількість публікацій, немає єдиної точки зору щодо ролі системи NO у розвитку даної патології.

Метою даного дослідження було встановити зв'язок між змінами рівня синтезу NO та концентрацією ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  в експериментальних тварин з ГП та при введенні модуляторів синтезу NO (L-аргініну та аміногуанідину).

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконували на білих статевозрілих щурах-самцях масою 170–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Усі експериментальні процедури проводили відповідно до національних та міжнародних рекомендацій щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами (Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986); Закон України № 3447–IV, 2006).

В ході роботи було використано такі речовини: попередник синтезу оксиду азоту L-аргініну гідрохлорид (“Sigma Chemical Co.”, США), селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин (ООО “Хімлабораторреактив”, Україна), реактиви виробництва “Sigma Chemical Co.” (США), “Reaxim” (Росія) та вітчизняного виробництва класу не нижче ч.д.а.

Піддослідних тварин поділили на 4 групи: 1-ша (контроль) – несправжньооперовані щури, яким проводили серединну лапарото-

мію; 2-га – тварини з експериментальним ГП, який викликали шляхом локального охолодження поверхні підшлункової залози хлоретилдом протягом 10 с [8] за умов загального знеболювання (кетаміну гідрохлорид, внутрішньом'язове введення в дозі 100 мг/кг маси тварини); 3–4 – тварини з ГП, яким вводили, відповідно, аміногуанідин (10 мг/кг), L-аргінін (25 мг/кг). Модулятори синтезу NO вводили внутрішньочеревно один раз на день, повторно впродовж 7 діб перед моделюванням гострого панкреатиту та одноразово через 12 год після охолодження ПЗ. По 6 щурів із кожної групи, за умов тіопентал-натрієвого наркозу (внутрішньочеревне введення 1 % розчину з розрахунку 50 мг/кг маси тварини), виводили з експерименту через 1, 2 та 7 діб після моделювання ГП. Для дослідження використовували гомогенати печінки, нирок та сироватку крові. Сироватку одержували шляхом центрифугування крові при 3000 об./хв протягом 15 хв. Печінку та нирки охолоджували у середовищі виділення, яке містило 0,25 М сахарози, 1 мМ ЕДТА та 10 мМ трис-НСІ-буфер (рН 7,4). Гомогенати органів готували у співвідношенні 1:10, охолоджену наважку (1 г) гомогенізували в скляному гомогенізаторі зі слабопритертим тefлоновим поршнем.

У сироватці крові визначали концентрацію прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  методом імуноферментного аналізу із застосуванням стандартних наборів реактивів відповідно до інструкції.

Про вміст NO в гомогенатах органів робили висновок за кількістю його стабільного метаболіту нітрит-аніона ( $\text{NO}_2^-$ ), який визначали за даними кольорової реакції з реактивом Гріса [10].

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм Origin 7.5 (Origin Lab Corp., США) та Microsoft Excel XP. Порівняння отриманих величин проводили з використанням t-критерію Стюдента та методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У результаті проведених досліджень встановлено максимальне зростання концентрації ІЛ-6 через 24 год з моменту моделювання ГП – у 102 рази порівняно з контрольною групою. На 2-гу та 7-му доби експерименту цей показник знижувався, але залишався вищим у 6 та 5 разів порівняно з контролем (рис. 1).

ІЛ-6 посилює цитотоксичну дію Т-лімфоцитів щодо ацинарних клітин підшлункової залози, є медіатором, відповідальним за синтез білків гострої фази запалення, продукує макрофаги у відповідь на пошкодження тканини, водночас активація макрофагів при ГП зумовлює підвищення рівня синтезу NO [11]. ІЛ-6 не стимулює синтез таких медіаторів запалення, як простагландини і матричні металопротеїнази. В моноцитах проявляється пригнічувальна дія ІЛ-6 на синтез ФНП- $\alpha$  [12].

Відзначали максимальне зростання концентрації ФНП- $\alpha$  у сироватці тварин з ГП вже на 7-му добу експерименту – в 37 разів (рис. 1). Спостерігали підвищення концентрації ФНП- $\alpha$  у 27 та 34 рази, відповідно, на 1-шу та 2-гу доби експерименту порівняно з несправжньооперованими тваринами.

Встановлено, що мембрана ацинарних клітин ПЗ має спеціальні рецептори до ФНП- $\alpha$ , який стимулює апоптоз клітин ПЗ, що є цілеспрямовано вигідною відповіддю при розвитку

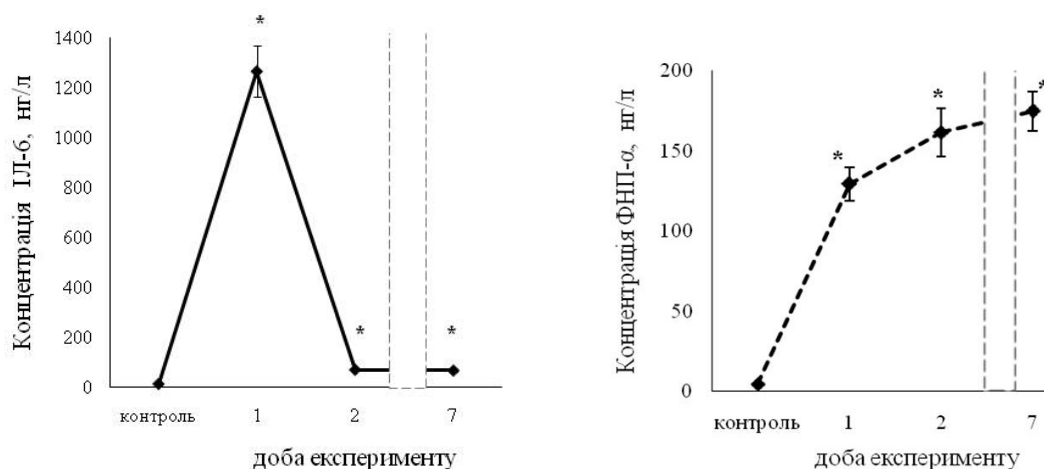


Рис. 1. Концентрація ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові щурів при гострому експериментальному панкреатиті ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ).

Примітка. \* – достовірно відрізняється від відповідних значень у контрольній групі ( $p < 0,001$ ).

ГП. Експресія цитокінів не обмежується тільки ПЗ, а поширюється на інші органи і системи. ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  при ГП продукуються в селезінці, печінці, легенях на ранніх стадіях розвитку ГП залежно від факторів, які викликають ГП, проте їх не виявляють у нирках, серці, скелетних м'язах. ФНП- $\alpha$  активує макрофаги, індукує утворення білків гострої фази запалення, АФК у нейтрофільних гранулоцитах, NO, які зумовлюють пошкодження навколишніх тканин [3, 17, 22].

Під впливом ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 зростає утворення АФК у мітохондріях клітин. Водночас відомо, що цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$ , прискорюють синтез NO. Це відбувається через активацію макрофагів, які продукують NO, що поєднується із зростанням кількості білків гострої фази запалення та призводить до пошкодження тканин [1, 11].

На основі даних літератури можна стверджувати, що об'єктивним, хоча й опосередкованим, показником інтенсивності синтезу NO в організмі може бути вміст його стабільного метаболіту  $\text{NO}_2^-$  [2, 10].

У результаті виконаних досліджень встановлено збільшення концентрації  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові (на 57, 67 і 144 %), печінці (на 21, 12 і 62 %), нирках (на 110, 123 і 162 %), відповідно, через 1, 2 та 7 діб після моделювання ГП порівняно з контролем (рис. 2).

Синтезований NO за умов гострого запалення підсилює розвиток локального ураження паренхіми та наступної ішемії. За даними літератури, підвищення рівня NO при ГП є одним з факторів активації процесів вільнорадикального окиснення [5, 7, 11]. У механізмах пошкоджувальної дії NO при ГП може відігравати роль утворення високоагресивного

$\text{ONOO}^-$  в результаті взаємодії NO з активним радикалом кисню  $\text{O}_2^{\cdot -}$  [9, 14].

Підтвердженням участі  $\text{ONOO}^-$  в патогенезі ГП є робота британських дослідників, які використали модель церулеїніндукованого ГП у щурів-самців лінії Вістар. На тлі збільшення вмісту в плазмі метаболітів NO було відмічено значне підвищення активності iNOS в групі з ГП, тоді як активність cNOS, порівняно з контролем, була знижена на 33 %, що свідчить про ключову роль iNOS в гіперпродукуванні NO. Периваскулярне накопичення нітротирозину підтверджує ймовірність участі  $\text{ONOO}^-$  в генезі оксидативного стресу при ГП [19]. Інші автори показали пряму пошкоджувальну дію  $\text{ONOO}^-$  на тканину ПЗ [4].

Результати дослідження показали, що на фоні введення аміногуанідину відмічено зниження концентрації ІЛ-6 на 14 % (1-ша доба) порівняно з показниками тварин 2-ї групи. Концентрація ФНП- $\alpha$  (7-ма доба) достовірно не змінювалась відносно тварин з ГП. Отримані результати можна пояснити тим, що аміногуанідин безпосередньо впливає на каталітичні центри NO-синтаз. Зазначені зміни узгоджуються з результатами дослідників [3], які відмічали відсутність змін концентрації ФНП- $\alpha$  при введенні блокаторів синтезу NO.

На фоні застосування інгібітора iNOS аміногуанідину встановлено зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові (на 25, 31 і 33 %), печінці (на 15, 7 та 29 %) та нирках (на 37, 30 та 42 %) відповідно до термінів дослідження (рис. 3).

На фоні застосування L-аргініну спостерігали зростання концентрації ІЛ-6 в 1,3 раза (1-ша доба), а рівень ФНП- $\alpha$  (7-ма доба) достовірно не змінювався порівняно із показниками тварин із ГП.

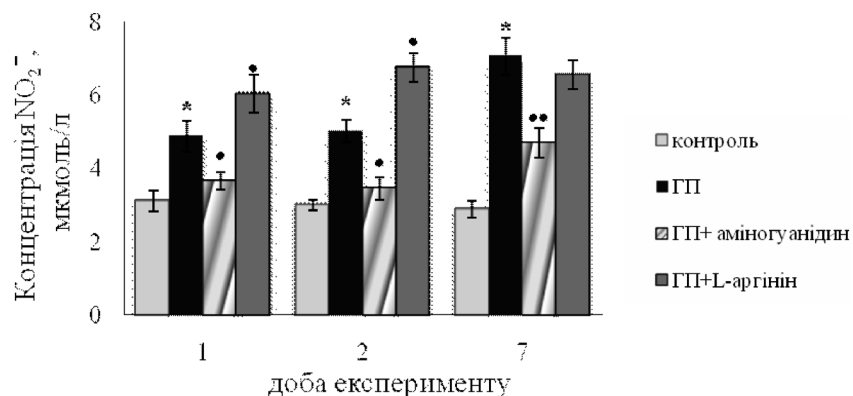


Рис. 2. Вміст  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові при гострому експериментальному панкреатиті та введенні аміногуанідину і L-аргініну ( $M \pm m$ ,  $n=6$ ).

Примітки. Тут і на рисунку 3:

1. \* – достовірно відрізняється від відповідних значень у контрольній групі ( $p < 0,001$ ).

2. • – достовірно відрізняється від відповідних значень у групі тварин з ГП ( $p < 0,01$ , ••  $p < 0,001$ ).

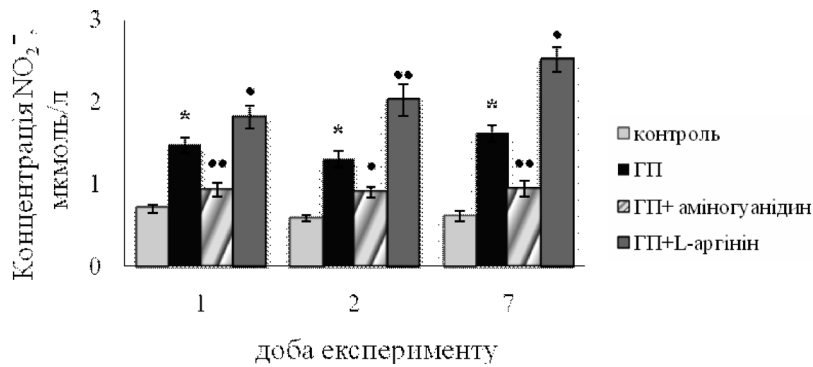


Рис. 3. Вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у нирках при гострому експериментальному панкреатиті та введенні аміногуанідину і L-аргініну (M±m, n=6).

При визначенні рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> на тлі введення попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну відмічено достовірне зростання цього показника: у печінці – на 14, 31 та 18 %, у нирках – на 23, 56 та 60 % відповідно до термінів експерименту, в сироватці крові – на 24 і 34 %, відповідно, на 1-шу і 2-гу доби експерименту порівняно з аналогічними показниками групи щурів з ГП.

Отже, підвищення концентрації нітрит-аніона у сироватці крові, печінці та нирках при гострому панкреатиті свідчить про активацію синтезу NO та участь останнього в механізмах розвитку гострого панкреатиту.

На основі аналізу результатів вивчення особливостей впливу модуляторів синтезу NO на рівень ІЛ-6 та ФНП-α за умов гострого панкреатиту відсутність змін концентрації ФНП-α можна пояснити вторинністю патобіохімічних та патофізіологічних ефектів NO відносно системи прозапальних цитокінів.

**ВИСНОВКИ.** 1. У сироватці крові тварин з гострим панкреатитом встановлено активацію

синтезу прозапальних цитокінів. Максимальне підвищення концентрації ІЛ-6 відзначено через 24 год після моделювання ГП, ФНП-α – на 7-му добу експерименту порівняно з показниками тварин контрольної групи.

2. При гострому експериментальному панкреатиті на різних стадіях його розвитку (1-ша, 2-га та 7-ма доби) встановлено зростання рівня стабільного метаболіту оксиду азоту нітрит-аніона у сироватці крові, печінці, нирках. Максимальне підвищення концентрації нітрит-аніона відмічено на 7-му добу відносно тварин з гострим панкреатитом.

3. Застосування попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну при гострому панкреатиті супроводжується зростанням концентрації ІЛ-6 в 1,3 раза (1-ша доба) та відбувається на тлі активації синтезу NO.

4. Селективний інгібітор індукційної NO-синтази аміногуанідин сприяє зниженню концентрації ІЛ-6 на 14 % (1-ша доба), рівня нітрит-аніона у сироватці крові, печінці, нирках (1-ша, 2-га та 7-ма доби). Концентрація ФНП-α (7-ма доба) достовірно не змінювалась відносно тварин з гострим панкреатитом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, Є. Нідзюлка [та ін.] // Біологія тварин. – 2009. – **11**, № 1–2. – С. 41–43.

2. Криворучко І. А. Роль оксида азота и перекисного окислення липидов в патогенезе експериментального гострого панкреатита / І. А. Криворучко, А. А. Федорович // Клін. хірургія. – 2005. – № 1. – С. 58–62.

3. Лобенко А. О. NO-опосередковані механізми розвитку експериментального панкреатиту / А. О. Лобенко, В. М. Демидов, С. М. Демидов // Журнал АМН України. – 2002. – **8**, № 2. – С. 385–393.

4. Попик М. П. Патогенетическое значение системы оксида азота при остром панкреатите / М. П. Попик, А. А. Федорович, Ю. П. Гниденко // Врач. практика. – 2005. – № 6. – С. 57–61.

5. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.
6. Хомяк І. В. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту. Сучасний стан проблеми / І. В. Хомяк // Клін. хірургія. – 2009. – № 3. – С. 57–59.
7. Чорномидз А. В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту / А. В. Чорномидз // Укр. журн. хірургії. – 2013. – № 1 (20). – С. 38–43.
8. Шалимов С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, Ф. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
9. Яремчук О. З. Зміни біохімічних показників печінки та нирок при експериментальному панкреатиті та за дії модуляторів синтезу оксиду азоту і рекомбінантної супероксиддисмутази / О. З. Яремчук, К. А. Посохова // Укр. біохім. журн. – 2011. – **83**, № 4. – С. 57–66.
10. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davie, J. Golawski [et al.] // Anal. biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131–138.
11. Chvanov M. Free radicals and the pancreatic acinar cells: role in physiology and pathology / M. Chvanov, O. H. Petersen, A. Tepikin // Philosophical transactions of the royal society biological sciences. – 2005. – Vol. 360. – P. 2273–2284.
12. Diagnostic accuracy of interleukin–6 and interleukin–8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis / E. Aoun, J. Chen, D. Reighard [et al.] // Pancreatol. – 2010. – Vol. 9, № 6. – P. 777–785.
13. Effect of inducible nitric oxide synthase on pancreas islet apoptosis in rats / B. F. Li, Y. F. Liu, Y. Cheng [et al.] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 9–12.
14. Hypertonic saline and reduced peroxynitrite formation in experimental pancreatitis / E. C. S. Rios, A. S. Moretti, I.T. Velasco [et al.] // Clinics. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 469–476.
15. Protective effect of inducible nitric oxide synthase inhibitor on pancreas transplantation in rats / B. F. Li, Y. F. Liu, Y. Cheng [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, № 45. – P. 6066–6071.
16. Rau B. M. Anti–cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications / B. M. Rau, C. M. Kruger, M. K. Schilling // Annales Academiae Medicae Bialostocensis. – 2005. – Vol. 50. – P. 106–115.
17. Serum TNF–alpha levels in acute and chronic pancreatitis / A. Kiyici, M. Ibis, S. Akbulut [et al.] // European Journal of General Medicine. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 103–107.
18. Significance of trypsinogen activation peptides and interleukin-6 in experimental acute pancreatitis / G. Jun, T. Zhi-jun, Q. Bao-liang [et al.]. – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 205–209.
19. Stimulation of perivascular nitric oxide synthesis by oxygen / S. Thom, D. Fisher, J. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 284, № 4. – P. 1230–1239.
20. The role of nitric oxide in edema formation in L–arginine–induced acute pancreatitis / T. Takacs, L. Czako, E. Morschl [et al.] // Pancreas. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 277–282.
21. Yasar M. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition modulates experimental acute necrotizing pancreatitis-induced oxidative stress, bacterial translocation and neopterin concentrations in rats / M. Yasar, B. Uysal, U. Kaldirim // Experimental Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 290. – P. 583–589.
22. Zhang T. Nitric oxide and calcium signaling regulate myocardial tumor necrosis factor–alpha expression and cardiac function in sepsis / T. Zhang, Q. Feng, J. Can // Physiol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 92–104.

**О. З. Яремчук**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НИТРИТ-АНИОНА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ДЕЙСТВИИ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

### Резюме

*В экспериментах на нелинейных белых крысах-самцах при моделировании острого панкреатита (1-е, 2-е и 7-е сутки) установлено повышение концентрации интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови и стабильного метаболита оксида азота нитрит-аниона в сыворотке крови, печени, почках. Максимальное возрастание концентрации нитрит-аниона отмечено на 7-е сутки, интерлейкина-6 – на 1-е сутки, фактора некроза опухолей-альфа – на 7-е сутки по сравнению с показателями животных контрольной группы, которым было проведено срединную лапаротомию. На основании анализа результатов*

изучения особенностей влияния L-аргинина и амингуанидина на уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей-альфа в условиях острого панкреатита отсутствие изменений концентрации фактора некроза опухолей-альфа можно объяснить вторичностью патобioхимических и патофизиологических эффектов оксида азота относительно системы провоспалительных цитокинов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экспериментальный острый панкреатит, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей-альфа, нитрит-анион.

**O. Z. Yaremchuk**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **CONCENTRATION OF NITRITE ANION AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES AT THE EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS IN CASE OF THE ADMINISTRATION OF NITRIC OXIDE MODULATORS**

### **Summary**

*The course of acute experimental pancreatitis (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 7<sup>th</sup> days) was studied on white inbred rats-males. It was found the increasing of concentration of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and stabile metabolite of nitric oxide - nitrite anion in the blood serum, liver and kidneys. The maximum rising of nitrite anion quantity was found on 7<sup>th</sup> day, interleukin-6 – on 1<sup>st</sup> day, tumor necrosis factor-alpha – on 7<sup>th</sup> day of experiment comparatively with control group (rats with median laparotomy). The absence of changes of concentration of tumor necrosis factor-alpha we can explain by analysis of peculiarities of the influence of L-arginine and aminoguanidine on the levels of tumor necrosis factor-alpha. In case of acute experimental pancreatitis the activation of synthesis of nitric oxyde is secondary fenomen due to its pathobiochemical and pathophysiological effects on levels of proinflammatory cytokines.*

**KEY WORDS:** experimental acute pancreatitis, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, nitrite anion.

Отримано 03.10.13

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