

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

На правах рукопису

Черняшова Валентина Володимирівна

УДК: 615.224/.355-035:[616.36+616.61]-02:616.381-002-092.9

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ-L-  
ГЛУТАМАТУ ТА ПРЕПАРАТУ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ДЛЯ  
КОРЕКЦІЇ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
Посохова Катерина Андріївна,  
доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2012

## ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
	ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1	РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	14
1.1	Роль оксиду азоту (NO) в нормі і в патології	14
1.2	Патогенетичні механізми пошкоджень печінки і нирок при перитоніті та їх взаємозв'язок із системою оксиду азоту	19
1.3	Роль модуляторів синтезу оксиду азоту та супероксиддисмутази як коректорів підвищеного рівня процесів пероксидного окиснення ліпідів при різних патологічних процесах	28
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1	Відбір і групування тварин для дослідження	38
2.2	Визначення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів (метод визначення вмісту гідропероксидів ліпідів, метод визначення концентрації ТБК-активних продуктів)	42
2.3	Дослідження стану антиоксидантної системи (визначення активності супероксиддисмутази, активності каталази, вмісту відновленого глутатіону)	44
2.4	Методи визначення окиснювальних процесів у мітохондріях (виділення мітохондрій печінки та нирок, визначення активності сукцинатдегідрогенази, активності цитохромоксидази)	46

2.5	Визначення вмісту нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ), визначення вмісту сечовини	48
2.6.	Дослідження стану ендогенної інтоксикації (визначення вмісту молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, визначення концентрації фактора некрозу пухлини альфа, концентрації інтерлейкіну-1 бета, концентрації інтерлейкіну-6, концентрації інтерлейкіну-10)	49
2.7	Статистичний аналіз результатів досліджень	53
РОЗДІЛ 3	ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ	54
3.1	Біохімічні показники сироватки крові при гострому експериментальному перитоніті, особливості ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті, особливості ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті	55
РОЗДІЛ 4	ВПЛИВ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ І НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ	62
4.1	Вплив L-аргініну-L-глутамату на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті (біохімічні показники сироватки крові, ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції L-аргініну-L-глутаматом)	63
4.2	Вплив аміногуанідину на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті (біохімічні показники сироватки крові, ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції аміногуанідином)	70

РОЗДІЛ 5	ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОЇ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ	76
5.1	Зміни показників крові у тварин з гострим перитонітом під впливом рекомбінантної супероксиддисмутази, стан печінки при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази, стан нирок при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази	76
РОЗДІЛ 6	ВПЛИВ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ ПРИ ЙОГО КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З РЕКОМБІНАНТНОЮ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗОЮ ТА АМІНОГУАНІДИНОМ НА СТАН ПЕЧІНКИ І НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ	85
6.1	Вплив L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з рекомбінантною супероксиддисмутазою на стан печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті (зміни показників крові, динаміка змін у печінці і нирках у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та рекомбінантної супероксиддисмутази)	85
6.2	Вплив L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з аміногуанідином на стан печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті (зміни показників крові, динаміка змін у печінці і нирках у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину)	92

РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	99
ВИСНОВКИ	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124
ДОДАТКИ	161

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АОЗ – система антиоксидантного захисту

ВГ – відновлений глутатіон

ГП – гострий перитоніт

ГПЛ – гідропероксиди ліпідів

ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації

КТ – каталаза

МСМ – молекули середньої маси

НАДФ-Н – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ПОН – поліорганна недостатність

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТБП – ТБК-активні продукти

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ЦХО – цитохромоксидаза

АГ – аміногуанідин

ІЛ-1 $\beta$  – інтерлейкін-1 бета

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-10 – інтерлейкін-10

LALG – L-аргініну-L-глутамат

NO – оксид азоту

NO<sub>2</sub><sup>-</sup> – нітрит-аніон

NO<sub>3</sub><sup>-</sup> – нітрат-аніон

NOS – синтаза оксиду азоту

SODres – рекомбінантна супероксиддисмутаза (рексоД)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Перитоніт залишається однією із найважливіших проблем сучасної невідкладної хірургії. Незважаючи на суттєві досягнення в його діагностиці та лікуванні, результати терапії залишаються незадовільними, а летальність при цій патології високою (20-90 %) [19, 28, 30, 60, 64, 72]. Значний процент ускладнень і смертності при перитоніті є наслідком численних патогенетичних механізмів, що задіяні при даній патології, зокрема швидко прогресуючій гіпоксії, порушенню мікроциркуляції, активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантної активності клітин і тканин та розвиткові уражень внутрішніх органів [24, 62, 97]. Важливим патогенетичним моментом гострого перитоніту є виникнення функціональної недостатності паренхіматозних органів, зокрема печінки та нирок [201, 291, 298, 311].

Останнє десятиліття здійснюються інтенсивні дослідження з метою з'ясування участі оксиду азоту у патогенезі гострого перитоніту та його ускладнень [245, 255, 267, 283, 285]. Не дивлячись на доведеність ролі системи оксиду азоту у патогенезі багатьох критичних станів [285, 297, 304, 312], на сьогодні відсутня єдина точка зору щодо ролі активності оксиду азоту при гострому перитоніті. Один з механізмів негативної дії оксиду азоту реалізується через його взаємодію з супероксидним аніон-радикалом, що призводить до утворення високотоксичного пероксинітриту й визначає ступінь вираженості ендотоксикозу при окислювальному стресі [97, 120]. Така реакція починає переважати у випадку недостатньої активності супероксиддисмутази [39, 110]. З іншого боку, доведено, що при гострому перитоніті відбувається порушення синтезу та біодоступності оксиду азоту, що пов'язане із дефіцитом субстрату для синтезу оксиду азоту – L-аргініну та потребує корекції за допомогою екзогенного введення цієї амінокислоти [242, 256, 274, 304]. Одним з відомих попередників синтезу оксиду азоту є комплексна сполука L-аргініну-L-глутамат, яка володіє гіпоамоніємічним,

гепато- і нефропротекторним, антиоксидантним, ангіпоксичним ефектами [26, 35, 36, 136, 151, 160] та позитивно впливає на білковий, вуглеводний і жировий обміни, зменшує некротичні явища, покращує енергозабезпечення гепатоцитів, проявляє мембранопротекторну та антиішемічну дію, здійснює корекцію кислотно-лужного стану, збільшує артеріальний кровотік при зменшенні опору в системі портальної вени і покращує мікроциркуляцію у печінці [9, 121, 161, 232]. Таким чином, важливим є з'ясування ролі системи оксиду азоту у патогенезі гострого перитоніту та його ускладнень, зокрема ураження печінки та нирок. Залишається недостатньо з'ясованою роль такого важливого моменту патогенезу даної патології, як підвищення активності антирадикальної та антиоксидантної систем. Не до кінця вирішене питання ефективної патогенетичної корекції ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті, зокрема відсутні дослідження поєданого впливу активаторів та блокаторів синтезу оксиду азоту та супероксиддисмутази при цій патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом теми комплексної науково-дослідної роботи кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України” на тему: “Пошук способів корекції уражень внутрішніх органів медикаментозного та іншого генезу” (№ державної реєстрації 0110U003642). Здобувач є співвиконавцем названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ України та НАМН України „Нормальна і патологічна фізіологія” 01 березня 2012 року (протокол № 1).

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості патогенезу ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті та доцільність застосування попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну-L-глутамату і рекомбінантної супероксиддисмутази для корекції змін, що виникають.

**Завдання дослідження.** У відповідності до мети було визначено такі основні завдання дослідження:



1. Встановити зміни показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, функціонального стану мітохондрій у печінці та нирках щурів, а також прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) і протизапального (ІЛ-10) цитокінів та системи оксиду азоту при гострому перитоніті на різних стадіях його розвитку (12 год, 24 год, 48 год).

2. Дослідити вплив попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну-L-глутамату на процеси пероксидного окиснення ліпідів, активність антиоксидантної системи і системи мітохондріального електронного транспорту у печінці та нирках при гострому експериментальному перитоніті.

3. Встановити особливості впливу блокатора індукцибельної ізоформи синтази оксиду азоту аміногуанідину на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.

4. З'ясувати особливості впливу рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому перитоніті.

5. Довести доцільність комбінованого використання L-аргініну-L-глутамату та рекомбінантної супероксиддисмутази як засобів корекції ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.

6. Встановити особливості впливу L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з блокатором індукцибельної синтази оксиду азоту аміногуанідином на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.

*Об'єкт дослідження.* Ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті.

*Предмет дослідження.* Особливості впливу L-аргініну-L-глутамату, аміногуанідину та супероксиддисмутази при їх окремому та комбінованому застосуванні на патогенетичні ланки ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті.

*Методи дослідження.* Експериментальний – для моделювання гострого перитоніту. Біохімічні – для вивчення стану прооксидантно-антиоксидантної

системи та активності мітохондріальних ферментів у печінці та нирках, для оцінки рівня утворення оксиду азоту при перитоніті та продуктів ендогенної інтоксикації в сироватці крові при перитоніті та в процесі корекції попередниками та блокаторами синтезу оксиду азоту. Імуноферментні – для оцінки цитокинового статусу. Математичні – для статистичної обробки цифрових даних шляхом варіаційної статистики з використанням t критерію Стюдента.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про патогенетичні механізми ушкодження внутрішніх органів при гострому перитоніті. Зокрема, встановлено роль системи L-аргінін – оксид азоту у патогенезі ураження печінки та нирок при перитоніті і з'ясовано механізми захисної дії L-аргініну-L-глутамату та рекомбінантної супероксиддисмутази при даній патології, які полягають у здатності стимулювати синтез оксиду азоту та проявляти антиоксидну активність. Вперше доведено позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату і препарату супероксиддисмутази при їх окремому, більшою мірою – при комбінованому, застосуванні на стан печінки та нирок на тлі гострого експериментального перитоніту та встановлено доцільність використання такої комбінації для корекції уражень печінки та нирок при цій патології.

Вперше встановлено, що селективний інгібітор індукцбельної синтази оксиду азоту – аміногуанідин сприяє поглибленню ушкодження печінки та нирок при гострому перитоніті, що проявляється прогресуванням процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниженням активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, зростанням показників ендогенної інтоксикації, що відбувається на тлі зниження вмісту нітрит-аніону у сироватці крові та ушкоджених органах. Вперше доведено зниження впливу L-аргініну-L-глутамату на патогенетичні ланки ураження печінки і нирок при гострому перитоніті та при його поєднанні з аміногуанідином, що підтверджує важливу роль активації синтезу оксиду азоту у механізмах

протекторної дії цього прекурсора синтезу оксиду азоту при гострому перитоніті.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розширення уявлень про молекулярні механізми ушкодження печінки та нирок при гострому перитоніті, зокрема з'ясування ролі пригнічення синтезу оксиду азоту у патогенезі цього патологічного процесу, є основою для пошуку патогенетично обгрунтованих способів його корекції. Доведення ефективності окремого та поєданого застосування попередника синтезу оксиду азоту (L-аргініну-L-глутамату) та антиоксиданта – перехоплювача супероксидного аніон-радикалу (рекомбінантної супероксиддисмутази) за умов ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті вказує на доцільність подальшого подальшого поглибленого вивчення даної комбінації та слугує підґрунтям для пошуку нових схем корекції поліорганної недостатності при гострому перитоніті.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, Буковинського державного медичного університету, ДЗ “Дніпропетровської медичної академії МОЗ України”, ДЗ “Луганський державний медичний університет”, Запорізького державного медичного університету, Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, Одеського національного медичного університету, ВДНЗУ України “Українська медична стоматологічна академія”.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, опрацьовано наукову літературу, сплановано та виконано всі дослідження. Моделювання гострого перитоніту, біохімічні дослідження автор виконала самостійно. Експериментальні дослідження проводились на базі лабораторії доклінічних досліджень лікарських засобів

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”, акредитованої Державним фармакологічним центром МОЗ України (Посвідчення № 2 від 27.04.2006 р.) та атестованої МОЗ України (Атестат № 00474 від 16.12.2007 р.). Облік, статистична обробка, аналіз та узагальнення одержаних результатів, розробка основних положень та висновків роботи, написання і оформлення роботи виконані здобувачем. Разом із науковим керівником сформульовано мету і завдання наукових досліджень, обґрунтовано висновки. У наукових працях, опублікованих в співавторстві, використано фактичний матеріал, отриманий здобувачем у процесі виконання роботи. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, викладені у дисертації, оприлюднено на XI Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2009), XIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасний стан та перспективи розвитку доказової медицини у вітчизняній охороні здоров’я” (Тернопіль, 2009), 3-ій науково-практичній конференції “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2009), науково-практичній конференції “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (Чернівці, 2009), XIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010), Науково-практичній конференції “Безпечність ліків і фактори ризику небажаних ефектів фармакотерапії” (Тернопіль, 2010), VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених “Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього” (Ужгород, 2010), VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з

клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю професора О.О. Столярчука “Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина” (Вінниця, 2010), XV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011), XXIX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2012).

**Публікації.** Результати досліджень, викладених у дисертації, опубліковано у 21 науковій праці, з яких 5 статей – у фахових наукових, 16 – у матеріалах і тезах наукових конференцій, конгресів.

# РОЗДІЛ 1

## РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Роль оксиду азоту (NO) в нормі і в патології

В останні десятиліття широко вивчається роль системи оксиду азоту (NO) як універсального регулятора загальнобіологічної дії, яка бере участь у розвитку багатьох фізіологічних та патологічних процесів [122, 215, 236, 250, 251]. Недостатній чи надмірний синтез NO спостерігається при ішемії міокарда, ендотоксемії, перитоніті, сепсисі тощо [10, 71, 176, 245, 285]. В хімічному відношенні NO – ліпофільна молекула, що складається із одного атому азоту і одного атому кисню та має непарний електрон [282]. Останній перетворює молекулу у високореактивний радикал, який вільно проникає через біологічні мембрани і легко вступає в реакції з іншими сполуками. Особливістю NO є короткий період життя, після чого він за участю кисню і води перетворюється в нітриту ( $\text{NO}_2^-$ ) і нітрата ( $\text{NO}_3^-$ ) [8, 67, 141, 177, 193, 206]. NO утворюється в організмі людини багатьма клітинами: ендотелієм, нейронами, міоцитами судин, скелетних м'язів, міокарда, тромбоцитами, фібробластами, імунними клітинами, нейтрофілами, тучними клітинами, гепатоцитами [81, 127, 148]. В організмі процес синтезу NO з амінокислоти L-аргініну являє собою комплексну реакцію, що каталізується ферментом NO-синтазою (NOS) [114, 141, 178, 315].

Встановлено три ізоформи NO-синтази: нейрональна (nNOS, NOS I), макрофагальна (mNOS, NOS II), або індукцибельна (iNOS, NOS II), та ендотеліальна (eNOS, NOS III) [241, 257, 284, 285, 299, 317]. Ізоформи NOS являються продуктами різних генів. Ген першої із них розташований в 7-й, другої – в 12-й і третьої – в 17-й хромосомах [81]. Конститутивна ізоформа

NOS (сNOS) поділяється на ендотеліальну і нейрональну (відповідно до локалізації). Конститутивні синтази знаходять в нейронах, ендотеліоцитах, тромбоцитах, нейтрофілах і інших клітинах. nNOS являється цитозольним білком, а eNOS – мембранозв'язаним білком. eNOS генерує NO, що знижує артеріальний тиск і інгібує агрегацію тромбоцитів. nNOS діє як нейротрансмітер. В умовах дефіциту L-аргініну nNOS може генерувати супероксид-аніон і перекис водню, які здатні здійснювати нейротоксичну дію при ішемії [4]. При деяких формах патології, поряд із регуляторною дією, NO, що продукується під впливом nNOS і eNOS, здійснює протекторну дію. Індуцибельна NOS (iNOS) починає виробляти NO тільки після стимуляції її патологічним чинником. Ця форма NO-синтази синтезує NO безперервно і у значно більшій кількості, ніж конститутивна [114, 197]. Індуцибельна NOS з'являється в клітинах тільки після індукції її бактеріальними ендотоксинами або деякими медіаторами запалення. Зокрема цей процес може провокуватися бактеріальними ліпополісахаридами, цитокінами (IL-1, IL-2, ФНП- $\alpha$ ), нікотиною кислотою [86, 146, 182, 193, 280]. Проте, ряд цитокінів (інтерлейкіни IL-4, IL-10) і глюкокортикоїди володіють інгібуючою дією по відношенню до синтезу NO під впливом iNOS. Індуцибельну NOS зазвичай виявляють у багатьох клітинах організму: макрофагах, кератиноцитах, фібробластах, хондроцитах, остеокластах, нейронах, астроцитах; у клітинах різного епітелію – дихального, ретинального, пігментного, ренального, м'язового, аденокарциномі, в гепатоцитах, острівцях підшлункової залози, ендотелії, ендокарді, гладких м'язах судин [103, 114, 193]. У клітинах, що перебувають у стані спокою, iNOS переважно не виявляється. Функціональна активність її не залежить від надходження іонів  $Ca^{2+}$  до клітини, тому вона називається кальцій-незалежною, а її активація супроводжується підвищенням генної транскрипції. Вважається, що саме iNOS і NO, що утворюється за її участю, відіграють важливу роль у розвитку і прогресуванні патологічних процесів [67]. Нормальна функція

NOS потребує декількох важливих кофакторів: нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ-Н), флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), флавінмононуклеотиду (ФМН), тетрагідробіоптерину, гему, кальмодуліну і кальцію [85, 182, 200, 241, 272, 299]. Фермент стає активним і синтезує NO. Оксид азоту може вступати в реакцію із гемічною групою гемоглобіну та з іншими гемвмісними протеїнами і ферментами, утворюючи метгемоглобін, який можна розцінювати як транспортну форму оксиду азоту. В організмі NO синтезується клітинами із амінокислоти L-аргініну. Цей процес відбувається за участю стереоспецифічних ізоформ ферменту NO-синтази через проміжну стадію N<sup>w</sup>-гідрокси-L-аргініну [69, 81, 315], який відщеплює NO, перетворюючись в L-цитрулін. Кінцевим продуктом метаболізму NO є NO<sub>2</sub><sup>-</sup> і NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, які у свою чергу, відновлюються в оксид азоту [8]. Оксид азоту – високореакційноздатна молекула, яка зберігає свою активність декілька секунд [105]. Стабілізація молекули NO відбувається за рахунок включення її в динітрозильні комплекси заліза з тіоловими лігандами, що в подальшому призводить до формування депо в тканинах [4, 69, 105, 114, 133]. NO володіє високою дифузійною властивістю завдяки низькій молекулярній масі і високій ліпофільності, що дозволяє йому здійснювати вплив не тільки на клітини, що його продукують, але й на клітини в його мікрооточенні. Пошкоджуючу дію NO пов'язують з утворенням пероксинітрит-аніону (ONOO<sup>-</sup>), який перетворюється в нестійку сполуку ONOОН. Остання легко розпадається з утворенням діоксиду азоту – NO<sub>2</sub> і ОН-радикалів [86, 127, 187, 288]. Даний механізм, вірогідно, пов'язаний із безпосереднім пошкодженням NO генного апарату клітин і порушенням їх функції. Гіперпродукція NO у фагоцитах сприяє знищенню багатьох типів патогенних мікроорганізмів або призупиняє їх ріст. Синтезований у клітині NO дуже швидко зв'язується зі своїми клітинними мішенями і утворює високореакційні сполуки, зокрема ONOO<sup>-</sup>, який за токсичністю у багато разів переважає NO [94, 114, 249]. Супероксидний аніон-радикал,



продукований поліморфноядерними лейкоцитами та іншими фагоцитами, з одного боку, є необхідним компонентом бактерицидного “озброєння” організму. З іншого боку, його продукція може запускати поділ клітин і виконувати функцію нормального фізіологічного регулятора цього процесу. Супероксид-аніону властиво при певних умовах приймати участь в процесах малігнізації і апоптозі та обмежувати окислювальний стрес [39].

NO проявляє свої ефекти за рахунок взаємодії із різноманітними системами організму. Важливою фізіологічною мішенню для NO в організмі є розчинна гуанілатциклаза (ГЦ), яка локалізована в гладких м'язах судинної стінки [67, 69, 70]. Саме із функціонуванням ГЦ безпосередньо пов'язані такі фізіологічні властивості NO, як антигіпертензивні і антиагрегаційні ефекти. Розчинна ГЦ каталізує біосинтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) із гуанозинтрифосфату. NO реагує із гемовою простетичною групою розчинної ГЦ з утворенням нітрозогему. В результаті підвищується швидкість продукції цГМФ в сусідніх м'язових клітинах. Звільнення і накопичення цГМФ веде до активації ферменту цГМФ-залежної протеїнкінази, а також  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази, що сприяють дефосфорилуванню легких ланцюгів міозину, виходу іонів кальцію із м'язових клітин, в результаті чого реалізується розширення судин і відповідно зниження артеріального тиску (АТ). Функціональна активність і токсична дія NO залежить від його концентрації в клітинах. Оксид азоту являється ключовим регулятором судинного гомеостазу. NO запобігає розвитку атеросклерозу [133, 186, 271, 317] та виконує роль медіатора нітратергічних нервів, регулює тонус непосмугованих м'язів і рівень АТ, впливає на згортальну систему крові, реакції імунної системи [38, 73, 81, 94, 147, 240]. Відомо, що, окрім прямої антимікробної дії, NO приймає участь в механізмах запалення [269, 270, 305]. При запальних процесах різко зростає продукція супероксидного аніон-радикалу та відбувається активація iNOS, що супроводжується посиленням біосинтезу NO. Останній з'єднується з супероксидним

радикалом утворює пероксинітрит, що в свою чергу інгібує функцію ферментів і індукує пошкодження ДНК. NO грає вирішальну роль як фактор ендогенної інтоксикації у патогенезі критичних станів [119, 193, 283, 285, 297, 313]. З іншого боку, NO може виступати в якості медіатора росту ряду пухлин [254, 296, 301]. В багатьох пухлинних лініях знайдена експресія iNOS. За умов окисного стресу NO інгібує дію фосфоліпази і запобігає небажаному дисбалансу складних мембранних ліпідів. Інгібуючи викид адреналіну, норадреналіну, адренкортикотропного гормону, NO виконує стрес-лімітуючу функцію [210]. Особливої ваги набувають механізми сукупної гальмівної і судинорозширювальної дії у постішемичному періоді, коли NO-залежне розширення судин та гальмування нейронів сприяє збереженню клітин мозку [94]. Дані щодо зміни рівня NO в мозку при ішемії суперечливі. З одного боку, є відомості про варіабельність рівня NO у мозковій тканині, а з іншого – мозаїчні зміни активності nNO-синтази [94, 104]. Відомо, що при бронхіальній астмі, хронічному обструктивному бронхіті, туберкульозі легень синтез NO знижується за рахунок пригнічення NOS [233]. Недостатня продукція NO сприяє підвищенню тонуусу гладких м'язів бронхів і їх звуженню при бронхіальній астмі [4, 67, 233]. На протязі останнього десятиріччя отримано нові дані про участь системи оксиду азоту у розвитку аутоімунних захворювань. NO займає також чільне місце у патогенезі ураження функцій травної системи, кісткової системи, ураженні нирок, процесах старіння [22, 187, 278, 260, 306, 314]. Суттєва кількість досліджень присвячена впливові NO на печінку, яка посідає центральне місце в багатьох метаболічних і імунних процесах [67]. У печінці NO утворюється під впливом cNOS і iNOS, і це визначає більшу кількість фізіологічних і патологічних реакцій, до яких залучений цей орган. У гепатоцитах NO пригнічує білковий синтез і гліюконеогенез, призводить до зворотного зниження активності цитохрому P-450 [8]. При ряді пошкоджень печінки NO при достатньому синтезі може здійснювати захисну функцію, проте, надмірна кількість NO є токсичною для клітин печінки [309].

Різними є відомості про рівень утворення NO у підтриманні фізіологічних функцій нирок та при ураженнях цих органів. Наявні, зокрема, дані про постійний синтез NO в ендотеліальних і гладком'язових клітинах ниркових судин, мезенхімальних і епітеліальних каналцевих клітинах, завдяки чому NO відіграє важливу роль в регуляції ниркового кровотоку, екскреторної функції нирок, тубулогломерулярному балансі. Ці ефекти частково здійснюються шляхом взаємодії NO з ренін-ангіотензиною системою та іншими біорегуляторними механізмами [33, 37, 38, 67, 114]. Водночас низька концентрація і прискорений розпад NO призводять до порушення функції ендотелію, підвищення АТ і прогресування хронічного гломерулонефриту [114]. Таким чином, NO залучений до численних фізіологічних регуляторних процесів та, водночас, відіграє важливу роль у патогенезі багатьох захворювань різної етіології. Зважаючи на універсальність механізмів, у яких бере участь NO в нормі та при патології, слід очікувати, що порушення цієї системи має значення і при гострому перитоніті та його ускладненнях. Наступний підрозділ огляду літератури присвячено спрямованості змін, які виникають при цій патології, та ролі NO у їх розвитку.

## 1.2 Патогенетичні механізми пошкоджень печінки і нирок при гострому перитоніті та їх взаємозв'язок із системою оксиду азоту

Гострий перитоніт залишається однією із найважчих та найскладніших медичних проблем в хірургічній практиці. На сьогодні ця патологія посідає одне з провідних місць серед гострих захворювань органів черевної порожнини. Високу медичну і соціальну значимість проблеми засвідчують високі показники захворюваності (в Україні з приводу перитоніту щорічно лікують майже 30 тис. хворих) та високий рівень летальності, що становить при цій патології 20 % і сягає при розвитку поліорганної недостатності 90 % [19, 28, 30, 59, 72, 74, 75]. В сучасних умовах розповсюджені форми

гнійного перитоніту, як ускладнення деструктивних процесів у черевній порожнині, невіддільні від проблем абдомінального сепсису [170]. Щорічно в Європі реєструється до півмільйона випадків (1 хворий на 1000 госпіталізованих) сепсису, у США – від 500 до 700 тисяч, з летальністю від 30 до 70 %, у Франції частота бактеріального сепсису складає 6 на 1000 хворих у звичайних відділеннях і 119 – у відділеннях реанімації й інтенсивної терапії, із щорічною летальністю до 40 %. У Західній Європі від синдрому системної запальної відповіді при гострому перитоніті, що супроводжується поліорганною недостатністю, щорічно вмирає 75 тис. людей, що порівнюють із смертністю від інфаркту міокарда [16, 20, 116, 190]. На сьогодні стає очевидним необхідність вивчення механізмів виникнення і розвитку патологічних процесів при гострому перитоніті та його ускладненнях, а також пошук та розробка нових ефективних шляхів їх корекції.

Як відомо, гострий перитоніт (ГП) має власну клінічну картину із комплексом складних патологічних реакцій та порушенням функціонування усіх систем гомеостазу організму. Серед причин, які зумовлюють розвиток перитоніту та його ускладнень, автори найчастіше зазначають гострий апендицит, перфоративну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки, деструктивний панкреатит, деструктивний холецистит, неспроможність швів, гостру непрохідність кишечника, травму живота, порушення цілісності або запальні процеси уrogenітального тракту [32, 129, 132, 184, 234]. Згідно сучасних поглядів, важливу роль в етіології і патогенезі перитоніту відіграє мікробний чинник, що, у свою чергу, є пусковим механізмом складних та найчастіше незворотних порушень внутрішнього середовища організму. На сьогодні немає єдиної думки про видовий склад бактерій, що викликають перитоніт. Як вказує більшість авторів, перелік мікроорганізмів, які викликають перитоніт, є незначним. Серед мікроорганізмів переважають кишкова та синьогнійна палички, протей та ентеробактерії [75, 112, 310]. Проникнення мікроорганізмів і продуктів їх

життєдіяльності у лімфатичні шляхи та кров'яне русло зумовлює лавиноподібне наростання інтоксикації з переходом до інфекційно-токсичного шоку та абдомінального сепсису [41, 42, 128, 303].

Провідним чинником патогенезу гострого перитоніту, що обумовлює тяжкість його перебігу, є синдром ендогенної інтоксикації [17, 74, 203, 235]. Саме поняття “ендотоксикоз” включає в себе джерело інтоксикації, циркуляцію в крові й лімфі токсинів та пошкодження внутрішніх органів [48, 78, 204]. У формуванні ендотоксикозу беруть участь численні фактори: екзо- та ендотоксини, зростання рівня біогенних амінів, поліпептидів середньої молекулярної маси, порушення в калікреїн-кініновій, протеолітичній, імунній, гормональній системах [172]. Бактеріальні токсини, продукти аутолізу тканин у великих дозах потрапляють у лімфу та загальний кровообіг, здійснюючи пошкоджуючу дію на органи-мішені, до яких належать легені (респіраторний дистрес-синдром), печінка (холестаза, печінкова недостатність), нирки (ниркова недостатність), кишечник (парез), центральна нервова система (дисциркуляторна і токсична енцефалопатія), імунний апарат (імуносупресія), серцево-судинна система (кардіоміопатія, серцева недостатність) [2, 50, 173, 174, 188, 201]. Це, у свою чергу, призводить до порушення їх структурно-функціональної організації та метаболічних процесів і, відповідно, подальшого прогресування ендотоксемії [93, 204]. Ендотоксикоз є одним із важливих факторів, що визначає перебіг і тяжкість захворювання [132, 228]. Ключовою ланкою, яка запускає процеси розвитку ендотоксикозу вважають гіперметаболізм, що виникає у відповідь на системне пошкодження незалежно від етіологічного фактора [48, 204]. Пусковим чинником гіперметаболізму, у свою чергу, є ендотоксикоз і медіатори запалення. Серед останніх виділяють цитокіни, медіаторні і гормональні аміни, ейкозаноїди, кініни, оксид азоту, ензими, продукти пероксидного окиснення ліпідів. Таким чином, формується “хибне коло”. З одного боку, ендотоксикоз є причиною порушення функції органів та систем організму з формуванням поліорганної недостатності, а з іншого,

саме порушення функції життєво важливих органів (печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, серцево-судинної системи) призводить до процесів інтоксикації із розвитком явищ ендотоксикозу [37, 86, 102, 127, 142]. Клінічна картина і тяжкість запального процесу при перитоніті безпосередньо залежить від його динаміки і супроводжується викидом прозапальних та протизапальних цитокінів [15, 27, 53, 138, 292, 265]. Ці розчинні низькомолекулярні глікопротеїни регулюють перебіг метаболічних процесів, посилюють утворення енергії, сприяють виникненню гіпертермічної реакції, стимулюють регенерацію пошкоджених тканин, визначають амплітуду і тривалість імунної запальної відповіді. Дисбаланс цитокінової регуляції призводить до перебудови роботи імунної системи. Потрапляння бактерій у перитонеальну порожнину ініціює каскад анатомо-фізіологічних та мікробіологічно-імунологічних механізмів. Ендотоксини, що виробляють грамнегативні бактерії, ініціюють запуск цитокінової реакції. При цьому активується продукція і секреція ранніх “проксимальних” цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-1 (IL-1) і інтерлейкін 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Діючи синергічно, вони стимулюють вироблення “дистальних” (IL-6, IL-8), а також протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10 і IL-13) [44, 53, 88, 173, 300]. При імунному запальному процесі цитокіни здійснюють як синергічну, так і антагоністичну дію. ФНП- $\alpha$  – ключовий медіатор імунної системи, що секретується у відповідь на бактеріємію при сепсисі [96, 181, 208, 211, 253]. ФНП- $\alpha$  вбиває трансформовані клітини пухлин, активує нейтрофіли, підвищує функцію ендотеліальних молекул, збільшує проникність капілярів і проявляє прямий цитотоксичний ефект. ФНП- $\alpha$  стимулює вироблення  $\beta$ -інтерферону у фібробластах, активує поділ Т- і В-лімфоцитів, ініціює викид IL-1 $\beta$ , IL-6, факторів кровотворення, сильно активує протимікробні властивості гранулярних лейкоцитів [181]. Другим гострофазовим цитокіном є IL-1. IL-1 – білковий фактор, що виробляється моноцитами і макрофагами після їх активації. Відомо дві форми IL-1 –  $\alpha$  і  $\beta$ ,

кожна форма виявляється у вигляді поліпептида-попередника і зрілого ІЛ-1 [49]. ІЛ-1 $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  помітно відрізняються за амінокислотною послідовністю, але практично не відрізняються за функцією. Обидва варіанти стимулюють рецептор до ІЛ-1, проте ІЛ-1 $\beta$  є переважаючою формою, що синтезується переважно при сепсисі [79, 96, 276]. Із ІЛ-1 пов'язують запуск початкових процесів імунної відповіді, стимуляцію мієлопоезу та ранніх етапів еритропоезу. ІЛ-1 володіє прозапальними властивостями, зумовлює розсмоктування тканин кісток та хрящової тканини, впливає на нейроендокринну систему [180]. Особливої уваги заслуговує ІЛ-6, який бере участь у процесі запалення, регуляції функції ендокринної системи і обміну речовин. ІЛ-6 активує Т- і В-лімфоцити, індукує продукцію гострофазових протеїнів у печінці, впливає на гемопоез [175]. ІЛ-10 є протизапальним цитокіном, який продукують переважно моноцити, макрофаги, Т- і В-лімфоцити.

Рівень продукції та баланс про- і протизапальних цитокінів при перитоніті відображають тяжкість розвитку захворювання і визначають його прогноз. Цитокіни здатні стимулювати продукцію простаноїдів, вільних радикалів, оксиду азоту [229]. У функціонуванні медіаторів розрізняють наступні фази: впливу ендотоксину, активації, медіаторну, імунопаралічу, кінцеву. Виражена запальна реакція, яка супроводжується гіперпродукцією ФНП- $\alpha$ , прозапальних ІЛ, простагландинів, змінюється фазою імунопаралічу, яка характеризується зниженням активності моноцитів, утворенням збільшеної кількості ІЛ-10. Поряд із підвищенням концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 активується система комплементу та гемостазу. Викид стресових гормонів, медіаторів запалення, порушення агрегантного стану клітин крові у відповідь на появу в системі гемоциркуляції тканинних і мікробних токсинів призводить до розладів мікроциркуляції, особливо виражених у вогнищі ураження [111, 128, 169]. У свою чергу, розлади мікроциркуляції викликають подальше порушення трофіки тканин і сприяють виникненню гіпоксії, наростанню загальної

інтоксикації [58, 126, 128, 169, 247]. В дослідженнях останніх років гіпоксію розглядають як фактор впливу на основні механізми, які регулюють стабільність та проникність біологічних мембран і пов'язують з пероксидним окисненням ліпідів (ПОЛ) [204]. Загальновідомо, що вільнорадикальне ПОЛ безперервно здійснюється у всіх тканинах і при нормальному функціонуванні організму утримується на стабільному рівні [47, 229]. Підвищення ПОЛ призводить до розвитку так званого “окисного стресу”, що супроводжується пригніченням гліколізу та роз'єднанням окисного фосфорилування, блокуванням синтезу білка та нуклеїнових кислот, переходом активного мікросомального цитохрому Р-450 у неактивну форму, окиснення білкових тіолів до дисульфідів [179]. Активація ПОЛ супроводжується руйнуванням основних структур клітин: фосфоліпідів клітинних мембран, мембран мітохондрій і клітинних нуклеопротейдів. Продукти ПОЛ виступають в якості модуляторів у вогнищі запалення, істотно впливаючи на хемотаксичну та метаболічну активність фагоцитуючих клітин, регулюючи тим самим вираженість запальної реакції [115]. Інтенсифікація вільнорадикального ПОЛ супроводжується вивільненням жирних кислот, збільшенням проникності мембран, їх набряком, руйнуванням мітохондрій та лізосом, загибеллю органел та клітин, потраплянням до внутрішніх середовищ організму високотоксичних продуктів клітинного метаболізму та ферментів мітохондрій [229]. Нагромадження ПОЛ (пероксиду водню, гідроксильного радикалу, супероксидного аніон-радикалу, синглетного кисню) призводить до пошкодження генетичного апарату клітин і гальмує клітинний поділ, погіршує перебіг запального процесу, збільшує проникність капілярів, викликає набряк тканин, проявляє судинозвужувальну дію через пошкодження функції ендотелію, а також знижує активність ферментів, змінюючи їх субстратну специфічність [47]. Інактивація активних форм кисню (АФК) здійснюється різноманітними механізмами, зокрема через взаємодію супероксид-аніону ( $O_2^-$ ) з NO, що супроводжується утворенням



високореактивної вільнорадикальної сполуки – пероксинітриту, який, у свою чергу, активує процеси ПОЛ [129, 262]. Основні механізми пошкоджуючої дії пероксинітриту пов'язані із його здатністю окислювати SH-групи, ініціювати ПОЛ і пошкоджувати ДНК, а при розкладанні продукувати інші агресивні оксиданти, зокрема гідроксильний радикал [8, 149]. Відомо, що системі генерації АФК протистоять ферментна і неферментна системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Перша представлена супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою та іншими пероксидазами. До другої належать церулоплазмін, каротин, гістидин, альфа-токоферолу ацетат, вітаміни К, С, Р, тіолові сполуки, трансферин тощо [47]. Провідну роль у процесах токсичності АФК відіграє супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), ферментативне знешкодження якого здійснює супероксиддисмутаза (СОД) за таким механізмом:



Утворений в процесі реакції пероксид водню в подальшому відновлюється до води. Таким чином, СОД відіграє одну з ключових ролей у підтримці фізіологічного балансу антиоксидантів і прооксидантів [185]. Функціонування СОД є першим бар'єром, що захищає організм від токсичної дії АФК [117]. Цей фермент, діючи на I фазу ПОЛ, проявляє антирадикальні властивості, що обумовлює доцільність його застосування у медичній практиці. На сьогодні клас ферментів супероксиддисмутаз є єдиними серед інших антиокисних ферментів, які безпосередньо гальмують вільнорадикальні реакції на так званій “нульовій” стадії. Тому, зважаючи на значну роль вільнорадикальних механізмів у розвитку ГП є патогенетично обґрунтованим використання препаратів супероксиддисмутази, зокрема препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексоду, у комплексній фармакотерапії ГП та його ускладнень, де активація ПОЛ, як зазначалось, є одним з важливих патогенетичних механізмів.

В детоксикації і підтримці гомеостатичної рівноваги організму особлива роль належить печінці [192]. Печінкова недостатність

зустрічається у 45 % хворих з ГП і є причиною смерті у 28 % випадків [293]. В здоровому організмі печінка являє собою захисний фільтр, який не пропускає мікроорганізми із просвіту шлунково-кишкового тракту в системний кровотік. При перитоніті ефективність цього фільтра знижується. При цьому патологічний “метаболічний каскад”, спричинений мікробними токсинами, вивільненням лізосомальних, мітохондріальних ферментів, підвищення загальної протеолітичної активності плазми переходить із органного на системний рівень і супроводжується порушенням гомеостазу та явищами постійної ендотоксемії [174, 227]. Це, у свою чергу, викликає виражені порушення процесів дезамінування, зниження активності і вмісту основних компонентів монооксигеназної системи гепатоцитів. У печінці знижується утворення мікросомальних білків, в тому числі цитохрому P-450, порушується проникність біомембран та виникає ішемія клітин [6]. В макрофагах печінки виникають деструктивно-дегенеративні зміни, що сприяють подальшому розвитку токсемії, пригніченню функції імунної системи і процесів регенерації [83, 92].

Останнє десятиліття здійснюються інтенсивні дослідження з метою з'ясування участі NO у патогенезі гострого перитоніту та його ускладнень [245, 255, 267, 283, 285]. На сьогодні відсутня єдина точка зору, щодо ролі активності NO при ГП, більше того, дані різних авторів надзвичайно суперечливі. Відомо, що продукція NO за участю iNOS є необхідним фактором розвитку запального процесу. Рядом досліджень встановлено, що її активність зростає при перитоніті [8, 266, 277, 285, 287]. З іншого боку, встановлено, що при ГП відбувається порушення синтезу та біодоступності NO, що пов'язане із дефіцитом субстрату для синтезу NO – L-аргініну та потребує корекції за допомогою екзогенного введення цієї амінокислоти [242, 256, 274, 304]. Разом з тим, повідомляється як про позитивні, так і негативні ефекти NO при даній патології [273, 275, 281]. Існує точка зору, що NO захищає печінку від пошкодження, проте може проявляти і протилежну дію [77, 273]. Доведено, що зростання синтезу NO при

гострому запаленні забезпечує максимальну перфузію тканин, здійснюючи тим самим захисний ефект. Крім того, NO пригнічує агрегацію тромбоцитів і цим попереджує гіперкоагуляцію, а також нейтралізує токсичну дію кисневих радикалів [264].

Ниркова недостатність при ГП спостерігається у 30-60 % випадків і є компонентом синдрому поліорганної недостатності [183, 205]. При ГП, крім прямої дії ендотоксинів на нирки, як один із органів детоксикації, відбувається посилення мікроциркуляторних змін у паренхімі нирок: вазоконстрикція, активація систем зсідання крові та комплементу. Поєднання вищеперелічених реакцій супроводжується розвитком зворотних або незворотних ушкоджень нефронів і формування в подальшому недостатності нирок [113, 134, 204, 205, 279].

Завершальним етапом патогенезу перитоніту є виникнення функціональної недостатності паренхіматозних органів (печінково-ниркової недостатності, респіраторного-дистрес синдрому, серцево-судинної недостатності та енцефалопатії) [19, 201, 291, 298, 311]. Враховуючи дані про взаємозв'язок ланок патогенезу ендотоксикозу і процесів ПОЛ, що є універсальним механізмом ушкодження біомембран, доцільно включати до комплексної терапії перитоніту та його ускладнень препарати з антигіпоксантичними, антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями.

Таким чином, роль системи NO у патогенезі гострого перитоніту та його ускладнень, зокрема ураженні печінки та нирок як компоненту поліорганної недостатності, залишається недостатньо з'ясованою. Існуючі дані літератури про рівень утворення та біодоступності NO при цій патології нерідко мають суперечливий зміст. Залишається також не до кінця вирішеним питання підвищення активності антирадикальної та антиоксидантної систем за допомогою екзогенних агентів, що може зменшити негативний вплив такого важливого моменту патогенезу гострого перитоніту та поліорганної недостатності, як активація утворення активних

форм кисню та пероксидного окиснення ліпідів клітинних та субклітинних мембран.

1.3 Роль модуляторів синтезу оксиду азоту та супероксиддисмутази як коректорів підвищеного рівня процесів пероксидного окиснення ліпідів при різних патологічних процесах

Виживання та прогноз при гострому перитоніті тісно пов'язані з пошуком та створенням ефективних і безпечних засобів з метою профілактики та лікування даної патології. В останні роки увагу дослідників все більше привертають можливості впливу на біорегуляторну систему L-аргінін – NO, оскільки порушення її функції, в тому числі дефіцит утворення NO, спостерігається при багатьох патологічних процесах. За допомогою донаторів NO (сполук, що вивільнюють NO, до яких належать нітрати, неорганічні нітросполуки, S-нітрозотіоли та похідні сиднонімів) та попередників його синтезу (аргініновмісні сполуки, зокрема, L-аргінін, L-аргініну-L-глутамат, тивортин та ін.) лікують патологічні процеси, пов'язані з дефіцитом ендотеліального NO. Дані медикаментозні препарати застосовуються в терапії пацієнтів кардіологічного, пульмонологічного, ревматологічного, ендокринологічного, нефрологічного, гастроентерологічного, неврологічного, інфекційного й інших відділень [9, 13, 121, 215]. Застосування донаторів NO при ішемічній хворобі серця засноване на їх протирадикальних, антиоксидантних, вазодилітаторних властивостях, здатності попереджувати агрегацію й адгезію тромбоцитів, адгезію й міграцію лейкоцитів [61]. У деяких випадках L-аргінін для збільшення дилатації артерій вводять внутрішньокоронарно [61]. Ряд авторів стверджує, що при застосуванні попередників синтезу оксиду азоту значно підвищується стійкість організму до гострої гіпоксії та попереджується такий важливий момент її патогенезу, як активація процесів ПОЛ [5, 40]. У літературі останніх років широко обговорюється роль

системи NO у процесах адаптації міокарда до гіпоксії. Доведено кардіопротективну активність попередників синтезу NO, зокрема L-аргініну та глутаргіну при адреналіновому ушкодженні міокарда, що сприяє зменшенню ступеня ураження міокарда і супроводжується наростанням у серці рівня нітрит-аніону, пригніченням інтенсивності процесів переокиснення мембранних ліпідів, відновленням активності ферментів антиоксидантного захисту із одночасною активацією енергозабезпечувальних процесів мітохондрій [99, 159]. На фоні профілактичного введення блокаторів синтезу NO – N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину за умов гострої адреналінової міокардіодистрофії, навпаки, процеси ПОЛ посилюються, що відбувається на тлі зменшення вмісту NO [100, 101].

Досліджено позитивний вплив попередників синтезу NO – L-аргініну та аргініновмісного препарату глутаргіну на прояви хронічної гіпоксичної гіпоксії та хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом. При цьому відбувалось зменшення кількості продуктів переокиснення мембранних ліпідів, відновлення функції системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій у печінці на фоні збільшення рівня синтезу NO [151]. Аналогічний ефект, що проявлявся істотним відновленням показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, активності ферментів тканинного дихання та зростанням вмісту  $\text{NO}_2^-$  у внутрішніх органах, відмічено і при застосуванні прекурсора синтезу NO глутаргіну при циркуляторно-гемічній гіпоксії, яка викликана гострою крововтратою [154].

Враховуючи, що система L-аргінін – NO належить до неспецифічних факторів захисту, які ефективно попереджують та усувають пошкодження клітинних структур, перешкоджають окиснювальним процесам, зменшують продукцію вільних радикалів, патогенетично виправданим є призначення аргініну при ураженнях печінки різної етіології [122, 124, 160, 212, 294]. У механізмах позитивного впливу аргініну на пошкоджені гепатоцити при різноманітних патологічних процесах відіграє роль зменшення дії

ендотоксинів, зниження активності ПОЛ, інгібування iNOS, зростання активності системи цитохрому P-450, зменшення рівня ФНП- $\alpha$ , активності циклооксигенази 2 типу та синтезу прозапальних простагландинів [7]. Аргінін також значно зменшує явища жирової інфільтрації печінки, некротичні, запальні і фіброзні зміни у печінці. Використання аргініну підвищує її детоксикаційну функцію, сприяє нейтралізації аміаку у циклі синтезу сечовини.

Цікаві результати отримані групою дослідників [51], які досліджували морфологічні зміни печінки у білих щурів при моделюванні токсичного гепатиту (ТГ) за умов використання речовин – модуляторів синтезу оксиду азоту. Отримані результати дозволяють стверджувати, що серед вивчених речовин (L-аргінін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин, мелатонін) найбільш виражену гепатопротекторну дію при ТГ проявляють попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін та селективний блокатор індукцибельної NOS та антиоксидант – мелатонін. Попередники синтезу NO (L-аргінін та L-аргініну-L-глутамат) зменшують прояви ураження нирок на тлі експериментального цукрового діабету, в той час, як блокатори NO-синтази (неселективний – N-нітро-L-аргінін та селективний інгібітор індукцибельної ізоформи ферменту – аміногуанідин) спричиняють прогресування патологічного процесу [215].

Необхідно також зазначити, що глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) є комбінованою сполукою природних метаболітів організму – двох амінокислот – глутамату і аргініну. Відповідно, він є безпечним у застосуванні, не створює додаткового навантаження на метаболізуючі системи організму, зокрема на мітосомальну ферментну систему печінки. Крім того, препарат є попередником синтезу оксиду азоту і володіє антитоксичним, антиагрегантним, енергозабезпечувальним, антиоксидантним, антигіпоксичним, білоксинтезувальним, ангіопротекторним ефектами [26, 35, 36]. L-аргініну-L-глутамат позитивно впливає на білковий, вуглеводний і жировий обміни, покращує

енергозабезпечення гепатоцитів, проявляє мембранопротекторну та антиішемічну дію, корегує кислотно-основний стан, збільшує артеріальний кровотік у печінці при зменшенні опору в системі портальної вени та покращує її мікроциркуляцію [9, 98, 106, 137]. Залучення L-аргініну-L-глутамату до комплексної терапії хронічного токсичного гепатиту сприяє позитивній динаміці клінічних і біохімічних показників, а також відновленню ПОЛ та системи антиоксидантного захисту [34].

Профілактичне введення L-аргініну-L-глутамату при хронічній гіпоксичній гіпоксії сприяє збільшенню рівня синтезу оксиду азоту, зменшенню процесів пероксидного окиснення ліпідів, зростанню активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій [46]. З іншого боку, селективний блокатор NO-синтетази аміногуанідин негативно впливає на функціонально-метаболічні процеси у мозку при хронічній гіпоксичній гіпоксії та гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю [45].

Встановлено гастропротекторний ефект L-аргініну-L-глутамату при розвитку експериментальної ерозивно-виразкової патології, який здійснюється через NO-залежні механізми [145]. Позитивний ефект L-аргініну-L-глутамату відмічено при лікуванні хворих на сальмонельоз [68]. Ефективним виявилось використання L-аргініну-L-глутамату й при лікуванні гострого гепатиту, індукованого чотирьохлористим вуглецем [121], а також при гепатиті, індукованому комбінацією ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду, що сприяло відновленню показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу [231, 232].

Даний аргініновмістний препарат позитивно впливає на патогенетичні механізми хронічного некалькульозного холециститу з наявністю дисбіозу кишечника і сприяє зменшенню концентрації середніх молекул та вмісту ПОЛ у крові, зниженню пероксидного гемолізу еритроцитів [89].

Досліджено вплив L-аргініну-L-глутамату при ішемічно-реперфузійному ураженні печінки в експерименті, де провідним патогенетичним моментом була активація пероксидного окиснення ліпідів

[136, 161]. Позитивний вплив препарату при його профілактичному введенні перед ішемією-реперфузією печінки проявлявся зменшенням процесів переокиснення мембранних ліпідів у печінці, відновленням резервів антиоксидантного захисту та відбувався на тлі активації у ній синтезу оксиду азоту. Блокатори синтезу оксиду азоту (N-нітро-L-аргінін або аміногуанідин) у цих умовах призводили до зменшення вмісту нітрит-аніону та наростання проявів експериментального ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки, що проявлялось подальшими активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів і пригніченням антиоксидантних резервів з одночасним зниженням активності енергозабезпечувальних процесів у мітохондріях [135].

За даними [36], L-аргініну-L-глутамат проявляв виразний ренопротекторний ефект на фоні нефротоксичної дії іфосфаміду, оскільки запобігав зменшенню швидкості клубочкової фільтрації, нормалізував стандартизовані показники екскреції осмотично активних речовин і білка, а також концентраційного індексу креатиніну.

Інші автори вважають, що фізіологічна активація NO-ергічної ланки регуляції за введення попередника синтезу NO забезпечує захист, підвищує адаптаційні властивості організму [198]. Відомо, що донори NO можуть підвищувати стійкість організму до стресу. Ці дані дозволяють припустити, що оксид азоту бере участь у розвитку адаптації до стресорних впливів.

Відомо, що неселективні блокатори NOS усувають зниження артеріального тиску. Проте вони блокують не тільки іNOS (індуцибельну ізоформу NO-синтази), а й сNOS (конститутивну ізоформу NO-синтази), тому, попереджуючи гіпотензію, викликають тромбози, ішемію міокарда й інших тканин [61].

За даними інших дослідників, пригнічення іNOS відкриває нові перспективи у лікуванні легневих захворювань [25]. Встановлено також, що профілактично-лікувальне введення блокатора індукційної NO-синтази аміногуанідину при експериментальному кріогенному панкреатиті



супроводжувалось активацією енергозабезпечувальних процесів мітохондрій та антиоксидантної системи у печінці, зниженням рівня активності  $\alpha$ -амілази, маркерних ферментів цитолізу і холестазу у сироватці крові, що відбувалось на тлі нормалізації процесів синтезу оксиду азоту [236]. Не менш важливим результатом досліджень є виражений лікувальний ефект блокування активності ключового ферменту синтезу оксиду азоту NO-синтази NG-нітро-L-аргініном за умов моделі L-аргінін-індукованого гострого панкреатиту, що свідчить про важливу патогенетичну роль оксиду азоту в механізмах формування даної моделі і про клінічну перспективу застосування блокаторів синтезу NO в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит [84].

Неселективний блокатор NO-синтази N-нітро-L-аргінін при його введенні тваринам із стрептозотоциновим діабетом спричиняв подальше прогресування у печінці та нирках дисбалансу у системах прооксиданти-антиоксиданти та мітохондріального транспорту електронів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту [214].

Зміни рівня синтезу оксиду азоту відіграють також важливу роль у регулюванні функції нирок. Згідно даних А. І. Гоженка і співавт. [38], використання інгібітора NO-синтази – структурного аналога L-аргініну (L-NNA) зменшує вироблення NO, негативно впливаючи на функцію нирок. Дані процеси реалізуються на рівні каналцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження і пов'язані з регуляторними процесами синтезу NO. Одним з механізмів може бути зменшення продукції NO в ендотелії із звуженням судин та зменшенням об'єму фільтрації. Закономірною реакцією при цьому є збільшення екскреції натрію внаслідок включення регуляторної системи.

Роль блокаторів синтезу оксиду азоту при патології печінки носить неоднозначний характер, зокрема при перитоніті, і потребує подальшого вивчення. Як зазначалось вище, важливою патогенетичною ланкою ураження печінки при гострому перитоніті є надлишкове утворення

вільнорадикальних сполук, що мають виражену токсичну і пряму деструктивну дію на гепатоцити, ініціюючи процеси ПОЛ. Надмірна активація цих процесів на тлі виснаження антиоксидантної системи призводить до подальшого прогресування запального процесу, обтяжуючи перебіг патології [18]. Важливим патогенетичним моментом розвитку ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті є гіперпродукція АФК: супероксидного аніон-радикалу, перекису водню, гідроксильного радикалу і синглетного кисню, які за фізіологічних умов знешкоджуються компонентами антирадикальної системи. У цих умовах важливого значення набуває збалансоване співвідношення в клітині активності основного ферменту антирадикального захисту супероксиддисмутази і ферментів, метаболізуючих перекис водню, – каталаз і пероксидаз [115]. СОД, поряд із NO, є важливим регулятором локальних концентрацій супероксид-аніону [110]. СОД, яка каталізує дисмутацію супероксид-аніону з утворенням перексиду водню і молекулярного кисню, захищає клітини та тканини від впливу вільних радикалів. Зважаючи на важливість  $O_2^-$  у патогенетичних механізмах запальних процесів, інфекційних хвороб, ішемічних розладів, можна припустити, що СОД грає ключову роль в підтримці фізіологічного балансу показників системи прооксиданти-антиоксиданти [185].

Л.В. Деримедвідь [55] досліджувала кардіозахисну дію препаратів Cu-Zn-супероксиддисмутази, отриманих різними шляхами (СОД<sub>rec</sub> – методом генної інженерії, СОД<sub>er</sub> – із еритроцитів людини; пероксинорм – із еритроцитів великої рогатої худоби), при модельному ізадринівому міокардиті у щурів та порівнювала їх ефективність з еталонним антиоксидантом –  $\alpha$ -токоферолу ацетатом. Встановлено, що всі препарати СОД володіють вираженою кардіопротекторною активністю, яка пов'язана із їх здатністю зменшувати пошкоджуючу дію АФК. За більшістю досліджуваних показників при токсико-алергічному міокардиті, активність досліджуваних препаратів змінювалась в наступній послідовності: СОД<sub>rec</sub> = СОД<sub>er</sub> > пероксинорм >  $\alpha$ -токоферолу ацетат. Отримані результати

свідчать про доцільність використання препаратів СОД у кардіологічній практиці у випадках надмірної активації вільнорадикальних процесів [55, 56, 57]. Обґрунтовано доцільність застосування супероксиддисмутази в терапії запальних захворювань [117]. Встановлено, що препарат СОД володіє протизапальною активністю та стимулює регенераторні процеси при виразковій хворобі незалежно від режиму введення, що робить можливим його застосування в схемі противиразкової терапії як з лікувальною, так і з профілактичною метою [95]. Проведено клінічне дослідження ефективності рекомбінантної супероксиддисмутази у комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит [199]. Встановлено, що її призначення при цій патології є патогенетично обґрунтованим, вона здатна знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації. Про позитивний ефект застосування супероксиддисмутази як засоба, що проявляє гепато- та нефропротекторну активність при гострому експериментальному панкреатиті, знаходимо відомості й у роботах інших науковців [165, 166].

Доведена ефективність СОД<sub>rec</sub> в терапії неспецифічних вульвовагінітів, особливо на початкових стадіях розвитку вільнорадикального окиснення, що перешкоджає подальшому розвитку гінекологічної патології [76].

Таким чином, досягнення у вивченні фізіологічної і патофізіологічної ролі супероксиддисмутази стали основою для обґрунтування можливостей практичного використання лікарських форм цього ферменту з профілактичною і лікувальною метою.

Враховуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що оксид азоту регулює фізіологічні процеси в організмі, виконуючи подвійну роль як внутрішньоклітинного посередника, так і цитотоксичного агента, опосередковує багато патологічних процесів, таких як ішемія міокарда, ендотоксемія, перитоніт, сепсис. Механізми розвитку таких ушкоджень тісно пов'язані з системами антирадикального та антиоксидантного захисту, які є важливими механізмами контролювання продукції активних форм

кисню та пероксидного окиснення ліпідів за умов дії фізіологічних і патофізіологічних чинників. Для захисту клітин та тканин організму за умов дії негативних чинників важливим є попередження розвитку окиснювального стресу. Оскільки у патогенезі різноманітних патологічних процесів, в тому числі і перитоніту, порушення балансу у системах прооксиданти/антиоксиданти відіграє вирішальну роль, то значення такого захисту значно зростає. Як стало відомо в останні десятиліття, у розвитку поліорганної недостатності при гострому перитоніті відіграє роль ряд NO-залежних ефектів. При цьому блокатори синтази NO у більшості випадків запобігають формуванню адаптаційних механізмів. В той же час відмічена протекторна дія попередників синтезу NO, яка реалізується різними шляхами: обмеження активності і/або експресії індукцибельної NO-синтази за принципом негативного зворотного зв'язку, антирадикальна, антиоксидантна, антигіпоксична активність, покращання кровопостачання ішемізованих органів, зростання процесів знешкодження токсичних сполук. Доведено, що донори і прекурсори оксиду азоту, інгібуючи процеси ПОЛ у крові і тканинах, запобігають зниженню енергетичного метаболізму клітин, володіють мембранопротекторним ефектом, підвищують неспецифічний імунітет. Вони застосовуються у клініці при гіпертонії, ішемічній хворобі серця, діабеті, хронічному гломерулонефриті, при ураженнях печінки та нирок різного генезу, для профілактики гіпоксичних розладів. Разом з тим, відомості про ефективність попередників та блокаторів NO при перитоніті, при ендотоксемії, при ураженні внутрішніх органів, яке розвивається при цій патології, є суперечливими. Отже, результати спрямованого впливу на систему оксиду азоту з метою модифікації його рівня при гострому перитоніті та ураженні на цьому тлі печінки і нирок потребують подальшого поглибленого вивчення. Не менш перспективним є встановлення можливостей корекції ураження цих органів при гострому перитоніті за допомогою супероксиддисмутази. Аналіз даних літератури свідчить про актуальність проблеми та відкриває перспективи для

подальшого з'ясування основних патогенетичних ланок ураження внутрішніх органів при перитоніті. Саме тому встановлення ролі системи оксиду азоту, процесів вільнорадикального окиснення, деяких цитокінів у механізмах ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті та можливостей корекції змін, що виникають, шляхом впливу на процеси надмірної ліпопероксидації, активність антиоксидантної та мітохондріальної систем цих органів за допомогою попередника синтезу NO та супероксиддисмутази стало основою для здійснення досліджень, результати яких представлено у даній роботі.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Відбір і групування тварин для дослідження

Дослідження проведено на 234 нелінійних білих щурах-самцях масою 140-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. В процесі роботи всіх піддослідних тварин розділили на VI серій (табл. 2.1).

Тварини I серії були поділені на 3 групи. Тваринам 1 групи моделювали гострий перитоніт (ГП) на протязі 12 годин. У тварин 2 групи експеримент проводився на протязі 24 годин. У 3 групу увійшли щури, яким моделювали ГП на протязі 48 годин (табл. 2.1). Тварини 1 групи включали наступні підгрупи: контроль (інтактні тварини); щури із модельованим ГП (12 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію одноразовим внутрішньоочеревинним введенням глютаргіну (за 30 хв до калової ін'єкції і виводили тварин з досліду через 12 год). В ході експерименту не загинула щодна тварина. Тварини 2 групи були розподілені на такі підгрупи: контроль (інтактні тварини); щури із ГП (24 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію дворазовим внутрішньоочеревинним введенням глютаргіну (за 30 хв до і через 12 год після моделювання ГП і виводили щурів з досліду через 24 год). При проведенні експерименту не загинула щодна тварина. У 3 групу увійшли наступні підгрупи щурів: контроль (інтактні тварини); тварини із експериментальним ГП (48 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним введенням глютаргіну за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з досліду через 48 год (табл. 2.1). В ході експерименту летальності не було.

В II серії дослідження ми розділили тварин 3 групи на підгрупи: контроль (інтактні тварини); тварини із ГП (48 годин); щури із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним введенням аміногуанідину за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і

Таблиця 2.1

**Розподіл підослідних тварин на серії, групи і підгрупи при ГП та його корекції**

Номер серії	Термін дослідження (години)	Підгрупа і кількість тварин	Кількість тварин	Кратність введення препаратів (рази)
I	12	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	6	–
		Гострий перитоніт + LALG	6	1
	24	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	8	–
		Гострий перитоніт + LALG	8	2
	48	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	8	–
		Гострий перитоніт + LALG	8	4
II	48	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	8	–
		Гострий перитоніт + AG	8	4
III	48	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	16	–
		Гострий перитоніт + LALG	8	4
		Гострий перитоніт + SODrec	8	4
		Гострий перитоніт + LALG + SODrec	16	4
IV	12	Гострий перитоніт	6	–
		Гострий перитоніт + SODrec	6	1
	24	Гострий перитоніт	6	–
		Гострий перитоніт + SODrec	6	2
	48	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	8	–
	Гострий перитоніт + SODrec	8	4	
V	48	Гострий перитоніт	6	–
		Гострий перитоніт + LALG + AG	6	4
VI	48	Контроль (інтактні тварини)	6	–
		Гострий перитоніт	8	–
		Гострий перитоніт + LALG	8	4
		Гострий перитоніт + SODrec	8	4
		Гострий перитоніт + LALG + SODrec	8	4

виводили щурів з досліду через 48 год (табл. 2.1). Моделювання патології супроводжувалось смертністю піддослідних тварин у підгрупах із ГП та ГП+AG, яка становила 25 %.

III серію складали тварини 3 групи, які були поділені на такі підгрупи: контроль (інтактні тварини); тварини із модельованим ГП (48 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним введенням глютаргіну (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з досліду через 48 год); та тварини із ГП, яким проводили корекцію рексодом за схемою описаною вище; тварини із ГП, яким проводили корекцію за допомогою комбінації глютаргіну і рексоду, внутрішньоочеревинно, чотириразово за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з експерименту через 48 год (див. табл. 2.1). При проведенні експериментального дослідження смертності тварин не спостерігалось.

До IV серії належали піддослідні тварини 1 групи, яка включала наступні підгрупи: щури із ГП (12 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію одноразовим внутрішньоочеревинним введенням рексоду (за 30 хв до калової ін'єкції і виводили тварин з досліду через 12 год). В ході експерименту не загинула жодна тварина. Контролем для тварин 1 і 2 групи були інтактні щури 3 групи. В 2 групу увійшли тварини таких підгруп: – щури із ГП (24 годин); – тварини із ГП, яким проводили корекцію дворазовим внутрішньоочеревинним введенням рексоду (за 30 хв до і через 12 год після моделювання ГП і виводили щурів з досліду через 24 год). При проведенні експерименту не загинула жодна тварина. Тварини 3 групи були розподілені відповідно на підгрупи: контроль (інтактні тварини); тварини із ГП (48 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним введенням рексоду за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з експерименту через 48 год (див. табл. 2.1). При проведенні дослідження летальності тварин не відмічалось.



Серед тварин V серії розрізняли такі підгрупи: тварини із ГП (48 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним введенням комбінації глутаргіну та аміногуанідину (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з експерименту через 48 год) (див. табл. 2.1). Контролем до цієї групи були інтактні тварини II серії досліджень. В ході дослідження не загинула жодна тварина.

VI серія піддослідних тварин включала наступні підгрупи: контроль (інтактні тварини); тварини із ГП (48 годин); тварини із ГП, яким проводили корекцію чотириразовим внутрішньоочеревинним моно введенням глутаргіну та рексоду (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з експерименту через 48 год); тварини із ГП, яким проводили корекцію за допомогою комбінації глутаргіну і рексоду, вводили внутрішньоочеревинно, чотириразово (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП і виводили щурів з експерименту через 48 год) (див. табл. 2.1). Смертності тварин в ході дослідження не відмічалось.

У ході роботи було застосовано наступні речовини і препарати: вітчизняний препарат L-аргініну-L-глутамат (глутаргін) (Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків); селективний блокатор індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) аміногуанідин (AG) (ООО “Химлабораторреактив”, м. Київ); препарат супероксиддисмутази – рексод (SODrec) (ВАТ “РЭСБИО”, м. Санкт-Петербург, РФ).

Контрольними групами були інтактні тварини. ГП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % калової суміші [259]. Фармакопейний 4 % розчин L-аргініну-L-глутамату (глутаргіну) вводили внутрішньоочеревинно по 45 мг/кг маси тварини (у перерахунку на L-аргінін) [107], аміногуанідин вводили внутрішньоочеревинно, по 10 мг/кг маси тіла тварини [248], рексод (0,05 мг/кг маси тіла) вводили внутрішньоочеревинно щурам на фоні ГП [54]. При комбінованому застосуванні L-аргініну-L-глутамат і препарат супероксиддисмутази та

аміногуанідин і L-аргініну-L-глутамат вводили тваринам з ГП внутрішньоочеревинно, у дозах перерахованих вище. Біохімічні показники досліджували у контрольних та дослідних групах тварин через 12, 24 і 48 год після моделювання ГП. Декапітацію піддослідних тварин проводили під тіопенталовим наркозом, який вводили внутрішньоочеревинно 1 % розчин із розрахунку 50 мг/кг маси тварини. Для дослідження використовували сироватку крові, гомогенати печінки та нирок.

В процесі виконання дисертаційної роботи вивчали вплив вищевказаних речовин на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та активність мітохондріальних ферментів, вміст  $\text{NO}_2^-$  (стабільного метаболіту NO), рівень сечовини, вміст молекул середньої маси і еритроцитарний індекс інтоксикації, концентрацію інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 і фактора некрозу пухлин альфа.

Робота із піддослідними тваринами виконувалась згідно з правилами Європейської конвенції про гуманне відношення до лабораторних тварин (Страсбург, 1985), “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України” (протокол № 6 від 17.06.2011 р.).

## 2.2 Визначення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів

Активність процесів пероксидного окиснення ліпідів досліджували у тканині печінки і нирок.

### *Метод визначення вмісту гідропероксидів ліпідів*

Визначення вмісту ГПЛ базується на вимірюванні УФ-поглинання ліпідних екстрактів гомогенатів органів. Принцип методу [29] ґрунтується на інтенсивному поглинанні світла екстрагованих гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів ліпідів при довжині хвилі  $\lambda = 232$  нм.

До 0,2 мл 10 % гомогенату додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували на протязі 15 хв на лабораторному струшувачі АВ-30 с. Потім у пробірки додавали по 1 мл розчину НСІ (рН = 2,0) і по 2 мл гептану, інтенсивно струшували і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хв) відбирали гептановий шар. Вимірювали його оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda = 232$  нм. Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ГПЛ проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C_{\text{ГПЛ}} = 10 \times E \times V_1 / V_2 = E \times 20, \quad (2.1)$$

де  $E$  – оптична щільність гептанового шару проби,

$V_1$  – кінцевий об'єм гептанового шару (4мл),

$V_2$  – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст ГПЛ виражали в умовних одиницях екстинкції (ум. од.): у гомогенаті печінки ум.од.  $10^3$  / кг печінки, у гомогенаті нирок ум.од.  $10^3$  / кг нирок.

#### *Метод визначення концентрації ТБК-активних продуктів*

Принцип методу полягає у здатності малонового діальдегіду (МДА), при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) у кислому середовищі утворювати триметиновий комплекс, інтенсивність забарвлення якого адекватна вмісту ТБК-активних продуктів (ТБП). Дослідження проводили у 10 % гомогенатах печінки та нирок [3].

У центрифужні пробірки до 1 мл 10 % гомогенату додавали по 1 мл дистильованої води, 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,2 мл НСІ концентрацією 5 моль/л, 2 мл 0,8 % водяного розчину тіобарбітурової кислоти і витримували 15 хв у киплячій водянній бані. Проби охолоджували, осад відділяли центрифугуванням при частоті обертання 3000 об./хв протягом 10 хв. Оптичну густину верхньої фази вимірювали на фотоелектроколориметрі КФК-2 при довжині хвилі  $\lambda = 535$  нм проти

контролю (води). Розрахунок проводили, враховуючи коефіцієнт молярної екстинкції для ТБП, який дорівнює  $1,56 \times 10^5$  моль<sup>-1</sup> × см<sup>-1</sup>.

Вміст ТБК-активних продуктів виражали в ммоль/кг у гомогенатах печінки та нирок.

### 2.3 Дослідження стану антиоксидантної системи

Стан системи антиоксидантного захисту адекватно відображає ступінь активності патологічних процесів у печінці та нирках і може слугувати критерієм ефективності патогенетичної корекції ураження внутрішніх органів. Активність супероксиддисмутази та каталази визначали у тканині печінки та нирок.

#### *Визначення активності супероксиддисмутази*

Активність супероксиддисмутази визначали за методом [213]. Про активність ферменту свідчило його здатність пригнічувати відновлення нітротетразолію синього. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату печінки, нирок, приготовленого на фосфатному буфері (рН = 7,4). Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub> з наступним центрифугуванням при 12000 об./хв протягом 15 хв при 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл 0,1 М фосфатного буферу (рН = 8,3), 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл 0,2 мМ розчину НАДН<sub>2</sub>. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, 540 нм) в 1 см кюветі проти проб, до яких не додавали НАДН<sub>2</sub>. Контролем слугували проби, в яких замість гомогенату знаходилось 0,2 мл фосфатного буферу. Активність ферменту визначали за здатністю гальмувати реакції відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$A_{\text{СОД}} = (E_{\text{к}} - E_{\text{д}}) \times 100 / E_{\text{к}}, \quad (2.2)$$

де  $A_{\text{СОД}}$  – активність супероксиддисмутази;

$E_{\text{к}}$  – екстинкція контрольної проби;

$E_d$  – екстинкція дослідної проби.

Кількість ферменту, який здатний інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.

Визначення активності каталази

Активність каталази визначали за методом [109]. Принцип методу базується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

Досліджували тканини печінки та нирок з яких на холоді готували 10 % гомогенат на 0,05 М тріс-буфері (рН = 7,8). Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda = 410$  нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Активність каталази розраховували за формулою:

$$A_{\text{кат}} = (E_x - E_d) / V \times t \times K, \quad (2.3)$$

де  $A_{\text{кат}}$  – активність каталази у кат/кг (у гомогенатах органів);

$E_x$  і  $E_d$  – екстинкції холостої і дослідної проб;

$V$  – об'єм внесеної проби (0,1 мл);

$t$  – час інкубації, с;

$K$  – коефіцієнт мілімолярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює  $22,2 \times 10^{-3} \text{ ммоль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$ .

Визначення вмісту відновленого глутатіону

Принцип методу полягає у тому, що при взаємодії 5,5-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону відбувається утворення тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту відновленого глутатіону [261].

До 0,5 мл 10 % гомогенату печінки чи нирок додавали 1,3 мл дистильованої води, 0,2 мл 25 % сульфосаліцилової кислоти і центрифугували при 5000 об/хв. Отриманий центрифугат (0,5 мл) при додаванні 2,5 мл тріс-НСІ буферу і 0,05 мл розчину Елмана змінював колір на жовто-зелений через 10 хв при кімнатній температурі. Покази знімали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі  $\lambda = 412$  нм. Вміст відновленого глутатіону розраховували, виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції для тіонітрофенільного аніону, який дорівнює  $11400 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ , і виражали у ммоль/кг тканини печінки, нирок.

#### 2.4 Методи визначення окиснювальних процесів у мітохондріях

##### *Виділення мітохондрій печінки та нирок*

Мітохондрії виділяли методом диференціального центрифугування 10 % гомогенату печінки та нирок, приготовленого у середовищі з 250 мМ сахарози, 10 мМ тріс-НСІ буферу та 10 мМ ЕДТА (рН = 7,4) [66]. Мітохондріальну фракцію отримували, центрифугуючи без'ядерний супернатант протягом 20 хв при 24000 g (6500 об/хв). Осад мітохондрій ресуспендували в середовищі виділення. Всі операції проводили на холоді. Для приготування розчинів використовували тільки бідистильовану воду.

##### *Визначення активності сукцинатдегідрогенази*

Принцип методу полягає у відновленні фериціаніду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного фероціаніду калію сукцинатом під дією СДГ. Активність ферменту пропорційна кількості відновленого фериціаніду [66]. До 1 мл 0,1 М фосфатного буферу додавали по 0,1 мл розчинів бурштинової кислоти, ЕДТА, азиду натрію, дистильованої води і 0,5 мл суспензії мітохондрій. Проби інкубували 5 хв за кімнатної температури. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл розчину фериціаніду калію. Проби знову інкубували за температури  $+30$  °С протягом 15 хв. Реакцію зупиняли додаванням 2 мл 20 % трихлороцтової кислоти (ТХО). В

контрольні проби ТХО додавали перед внесенням суспензії мітохондрій. Після центрифугування надосадову рідину фотометрували на фотоелектроколориметрі при 420 нм проти контролю. Ферментну активність розраховували, виходячи з коефіцієнту молярної екстинкції для фериціаніду калію:

$$A_{\text{СДГ}}=1000 \times m/2 \times M \times a \times t, \quad (2.4)$$

де  $A_{\text{СДГ}}$  – активність СДГ;

$m$  – кількість відновленого фериціаніду в пробі (по калібрувальній кривій), мкг;

$M$  – відносна молекулярна маса фериціаніду калію;

$a$  – вміст білка в пробі, мг;

$t$  – час інкубації, хв.

Активність СДГ виражали в ммольх сукцинату на кг тканини за хвилину: ммоль/(кг·хв).

#### *Визначення активності цитохромоксидази*

Принцип методу: в результаті окислення диметил-пара-фенілендіаміну за його інкубації з мітохондріями і  $\alpha$ -нафтолом утворюється сполука з пігментом червоного кольору з максимумом поглинання при довжині хвилі 610 нм. Кількість пігменту пропорційна цитохромоксидазній активності мітохондрій [87]. У пробірки наливали по 0,5 мл фосфатного буферу, рН = 7,38, додавали 1 мл 10 % водного гомогенату тканини печінки та нирок, 1 мл 0,1 % розчину диметилпарафенілендіаміну і по 0,5 мл 0,2 % теплового (37 °С) розчину  $\alpha$ -нафтолу. Вміст пробірок ретельно змішували і залишали стояти в темноті протягом 30 хв, струшуючи через кожні 10 хв. Потім додавали 12 мл етилового спирту, змішували і залишали стояти 30 хв. Після фільтрування колориметрували забарвлення, що утворилося, проти спирту у ФЕК з фільтром № 1 в 5 мм кюветі (червоний світлофільтр, при  $\lambda = 670$  нм). За стандарт приймали розчин індолфенолового синього з розрахунку 0,5 мг в 15 мл етилового спирту 96 °. Розрахунок проводили за калібрувальним графіком, цитохромоксидазну активність виражали у ммольх/(кг·хв).

## 2.5 Визначення вмісту нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ )

Вміст нітрит-аніону визначали у сироватці крові та гомогенатах печінки і нирок за методом Гріса та співавт. за даними кольорової реакції з реактивом Гріса [243].

Сироватку крові і 10 % гомогенат тканини печінки (нирок) депротейнізували додаванням до 0,4 мл досліджуваного розчину 0,8 мл 0,5 нормального розчину NaOH і 0,8 мл 10 % розчину сульфату цинку. Вміст пробірки перемішували протягом 30 секунд і центрифугували протягом 15 хвилин при 9000 об./хв. Після цього 1,5 мл надосадової рідини змішували з однаковим об'ємом реактиву Гріса (складається із суміші розчинів: 1 % сульфаніламиду, 0,1 % нафтілендіаміну, 2,5 % фосфорної кислоти) і інкубували 10 хв при кімнатній температурі. Абсорбцію розчину вимірювали при довжині хвилі 546 нм на спектрофотометрі СФ-46. У вигляді стандарту використовували нітрит натрію. Вміст нітрит-аніону розраховували за формулою:

$$A = A_{\text{ст}} \cdot D_1 / D_2, \quad (2.5)$$

де:  $A$  – вміст азоту нітритів;

$A_{\text{ст}}$  – вміст азоту нітритів в стандартному розчині;

$D_1$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$D_2$  – оптична густина стандартного розчину.

Вміст нітрит-аніону виражали у сироватці крові – мкмоль/л, у гомогенатах органів – мкмоль/кг.

### *Визначення вмісту сечовини*

Рівень сечовини визначали у сироватці крові, використовуючи стандартний набір реактивів (ООО НПП “Филисит диагностика”, Україна). Принцип методу ґрунтується на здатності сечовини утворювати з діацетилмонооксимом у присутності тіосемікарбазиду і солей заліза забарвлену сполуку, інтенсивність забарвлення якої пропорційна кількості сечовини у сироватці крові.



У пробірки наливали по 0,02 мл сироватки, 0,02 мл фізіологічного розчину для холостої проби, 0,02 мл калібрувального розчину для контролю. В кожену пробірку вносили по 2 мл діацетилмонооксиму і 2 мл тіосемікарбазиду. Пробірки витримували на киплячій водяній бані 10 хв. і на протязі 2-3 хв. охолоджували під проточною водою. Вимірювання проводили на ФЕКу при довжині хвилі 546 нм проти холостої проби у кюветі товщиною 10 мм.

Розрахунок вмісту сечовини проводили за формулою:

$$C_k = 16,65 \cdot (E_d / E_{\text{кал}}), \quad (2.6)$$

де:  $C_k$  – концентрація сечовини в сироватці крові (ммоль/л);

$E_d$  – екстинкція дослідної проби;

$E_{\text{кал}}$  – екстинкція калібрувальної проби.

## 2.6 Дослідження стану ендогенної інтоксикації

### *Визначення вмісту молекул середньої маси*

Визначення молекул середньої маси (МСМ) проводили згідно методики [196]. Із сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 0,2 мл сироватки 1,8 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти (ТХО). Наступне центрифугування проводили при 3000 об./хв протягом 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти) проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Вміст молекул середньої маси виражали в умовних одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції.

### *Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації*

Принцип методу ґрунтується на здатності еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини, тобто еритроцит може проявляти властивість адсорбента [195].

В пробірку з 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію поміщають 4 мл цільної крові. Перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв при 3000 об/хв. Сироватку видаляли. Перенесли 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містить 3 мл метиленової синьки, (0,025 %), виготовленої на фізрозчині. Перемішували та інкубували 10-12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і фотоколориметрували на ФЕКу при 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (в %) вираховували за наступною формулою:

$$A = 100 - \frac{C \times 100}{B}, \quad (2.7)$$

де А – кількість поглинутого барвника, %;

В – оптична щільність вихідного розчину (метиленова синька) в одиницях екстинкції;

С – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами (в одиницях екстинкції);

100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

#### *Визначення концентрації фактора некрозу пухлини альфа*

Концентрацію фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи тест-систему ІФА (ТОВ “Укрмедсервіс”, Україна). При визначенні рівня ФНП- $\alpha$  витягнути з упаковки R<sub>1</sub> (планшет) необхідну кількість стрипів і закріпити їх у рамковому штативі. В лунки стрипів, підготовлених до аналізу, внести по 250 мкл реактиву R<sub>2</sub> (розбавляючий розчин) у робочій концентрації на 30 хв. Ретельно видалити залишки рідини з лунок. Внести в лунки по 100 мкл робочого реактиву R<sub>4</sub>. Внести калібрувальні і досліджувані проби по 100 мкл. Інкубувати стрипи 2 години при 37 °С, на шейкері. По закінченні інкубації видалити вміст лунок декантуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) два рази (по 250 мкл). В усі лунки внести по 100 мкл R<sub>5</sub> (кон’югат № 1) у робочій

концентрації. Інкубувати стрипи 1 годину при 37 °С, на шейкері. По закінченні інкубації видалити вміст лунок витрушуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) два рази (по 250 мкл). Внести в усі лунки по 100 мкл R<sub>6</sub> (кон'югат № 2) у робочій концентрації. Інкубувати стрипи 30 хв при 37 °С, на шейкері. По закінченні інкубації видалити вміст лунок декантуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) три рази (по 250 мкл). Внести в усі лунки по 100 мкл субстратного розчину R<sub>7</sub>. Інкубувати стрипи в темряві, при кімнатній температурі, спостерігаючи розвиток забарвлення. Додати в усі лунки, з тією же швидкістю і послідовністю, (як і розчин R<sub>7</sub>) по 50 мкл зупиняючого реагенту R<sub>8</sub>. Виміряти на фотометрі вертикального сканування оптичну щільність у лунках, при довжині хвилі 450 нм (або 492 нм при комплектації субстратом ОФД). Концентрацію ФНП-α виражали у пг/мл.

*Визначення концентрації інтерлейкіну-1 бета*

Концентрацію інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1β) визначали у сироватці крові, використовуючи тест-систему ІФА (ЗАТ “Вектор-Бест”, Росія). Метод визначення ґрунтується на твердофазному “сендвіч”-варіанті ІФА із використанням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ-1 бета.

На першій стадії аналізу дослідні і контрольні взірці інкубують у лунках із іммобілізованими антитілами. ІЛ-1β, що знаходиться у взірцях зв'язується із іммобілізованими антитілами. Матеріал, що не зв'язався видаляється за допомогою відмивки. ІЛ-1β, що зв'язався взаємодіє при інкубації із кон'югатом № 1. Кон'югат № 1, що не зв'язався видаляється відмивкою. На третій стадії зв'язаний кон'югат № 1 взаємодіє при інкубації із кон'югатом № 2. Після третьої відмивки кількість зв'язаного кон'югата № 2 визначають кольоровою реакцією із використанням субстрату пероксидази хрину – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням стоп-реагенту і вимірюють оптичну щільність розчинів у лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна

кількості ІЛ-1 $\beta$ , що знаходиться у взірці. Концентрацію ІЛ-1 $\beta$  виражали у пг/мл.

#### *Визначення концентрації інтерлейкіну-6*

Концентрацію інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначали у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу, використовуючи тест-систему ІФА (ТОВ “Укрмед Дон”, Україна). Для визначення концентрації ІЛ-6 витягнути з упаковки R<sub>1</sub> (планшет) необхідну кількість стрипів і закріпити їх у рамковому штативі. В лунки стрипів, підготовлених до аналізу, внести по 250 мкл реактиву R<sub>2</sub> (розбавляючий розчин) у робочій концентрації на 30 хв. Ретельно видалити залишки рідини з лунок. Внести в лунки по 100 мкл робочого реактиву R<sub>2</sub>. Внести в лунки з робочим реактивом R<sub>2</sub> калібрувальні проби, досліджувані сироватки по 100 мкл. Інкубувати стрипи 2 години при 37 °С. По закінченні інкубації видалити вміст лунок декантуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) три рази (по 250 мкл). В усі лунки внести по 100 мкл R<sub>4</sub> (кон’югат № 1) у робочій концентрації. Інкубувати стрипи 1 годину при 37 °С. По закінченні інкубації видалити вміст лунок витрушуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) три рази (по 250 мкл). Внести в усі лунки по 100 мкл R<sub>5</sub> (кон’югат № 2) у робочій концентрації. Інкубувати стрипи 60 хв при 37 °С. По закінченні інкубації видалити вміст лунок витрушуванням і промити робочим реактивом R<sub>3</sub> (промиваючий розчин) три рази (по 250 мкл). Внести в усі лунки по 100 мкл субстратного розчину R<sub>6</sub>. Інкубувати стрипи в темряві, при кімнатній температурі, спостерігаючи розвиток забарвлення. Додати в усі лунки, з тією же швидкістю і послідовністю, (як і розчин R<sub>6</sub>) по 50 мкл зупиняючого реагенту R<sub>7</sub>. Виміряти на фотометрі вертикального сканування оптичну щільність у лунках, при довжині хвилі 450 нм (або 492 нм при комплектації субстратом ОФД). Концентрацію ІЛ-6 виражали у пг/мл.

#### *Визначення концентрації інтерлейкіну-10*

Концентрацію інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали у сироватці крові, використовуючи тест-систему ІФА (ЗАТ “Вектор-Бест”, Росія). Метод

визначення ґрунтується на твердофазному “сендвіч”-варіанті імуноферментного аналізу.

На першій стадії аналізу дослідні і контрольні взірці інкубують у лунках із іmobілізованими антитілами. ІЛ-10, що знаходиться у взірцях зв’язується із іmobілізованими антитілами. Матеріал, що не зв’язався видаляється за допомогою відмивки. ІЛ-10, що зв’язався взаємодіє при інкубації із кон’югатом № 1. Кон’югат № 1, що не зв’язався видаляється відмивкою. На третій стадії зв’язаний кон’югат № 1 взаємодіє при інкубації із кон’югатом № 2. Після третьої відмивки кількість зв’язаного кон’югата № 2 визначають кольоровою реакцією із використанням субстрату пероксидази хрину – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням стоп-реагенту і вимірюють оптичну щільність розчинів у лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації ІЛ-10, що знаходиться у взірці. Концентрацію ІЛ-10 виражали у пг/мл.

## 2.7 Статистичний аналіз результатів досліджень

Отриманий цифровий матеріал був оброблений методами варіаційної статистики з використанням значень середньої арифметичної ( $M$ ), похибки середнього арифметичного ( $m$ ), критерію Стюдента ( $t$ ), рівня значимості ( $p$ ) [230]. Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ . У рисунках та таблицях основної частини дисертаційної роботи рівень значимості вказували тільки для достовірних результатів. Для обробки отриманого цифрового матеріалу використовували комп’ютерну програму Microsoft Excel XP (США).

## РОЗДІЛ 3

### ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

У дослідах на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 140-200 г встановлено особливості перебігу метаболічних процесів та стану печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті у різні стадії його розвитку. Розподіл піддослідних тварин на групи та режим введення препаратів представлений у розділі 2 (див. табл. 2.1).

3.1 Біохімічні показники сироватки крові при гострому експериментальному перитоніті, особливості ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті, особливості ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті

*Біохімічні показники сироватки крові при гострому експериментальному перитоніті*

Згідно із сучасними уявленнями, одним із механізмів розвитку гострого перитоніту, що обумовлює тяжкість перебігу даної патології є синдром ендогенної інтоксикації. Виходячи з цього, ми поставили перед собою мету з'ясувати метаболічні зміни, які відбуваються при ГП, а саме дослідити ланки ендотоксикозу. За результатами проведених нами експериментів встановлено, що розвиток перитоніту супроводжувався патологічними змінами з боку біохімічних показників сироватки крові. Зокрема, відмічено зростання вмісту таких маркерів ендогенної інтоксикації, як МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub>: через 12 год – на 39 і 32 %, 24 год – на 63 і 56 %, 48 год – на 80 і 72 %. Крім того, виявлено зростання вмісту сечовини у сироватці крові тварин на 20 % – через 12 годин від початку експерименту, на 38 % – через 24 години і на 39 % – через 48 годин, порівняно з контрольною групою (табл. 3.1). Варто

відмітити, що найбільш виражені зміни спостерігалися у дослідній групі тварин через 48 год після моделювання перитоніту.

Таблиця 3.1

**Вміст молекул середньої маси, сечовини та еритроцитарний індекс інтоксикації у сироватці крові щурів IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому експериментальному перитоніті ( $M \pm m$ )**

Показник	IV серія досліджу			
	Контроль n=6	Гострий перитоніт		
		1 група, n=6	2 група, n=6	3 група, n=8
Сечовина, ммоль/л	6,12±0,09	7,33±0,10 p<0,001	8,43±0,17 p<0,001	8,52±0,18 p<0,001
MCM <sub>1</sub> , ум.од.	0,54±0,01	0,75±0,04 p<0,001	0,88±0,02 p<0,001	0,97±0,02 p<0,001
MCM <sub>2</sub> , ум.од.	0,29±0,01	0,39±0,02 p<0,01	0,46±0,03 p<0,001	0,51±0,02 p<0,001
ЕП, %	39,38±1,69	–	–	68,13±1,36 p<0,001

Примітка. У цій та наступних таблицях розділу: p – достовірність відносно контролю

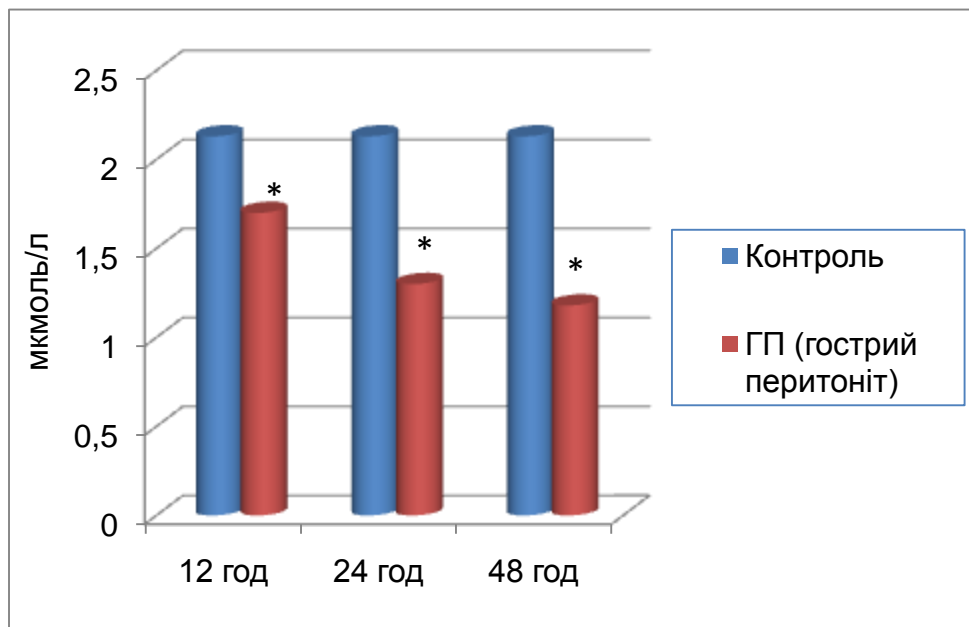
Зокрема, еритроцитарний індекс інтоксикації у сироватці крові у цей термін дослідження зростав на 73 % у групі тварин з ГП, порівняно із показниками контрольної групи тварин (див. табл. 3.1).

Одночасно при ГП спостерігалось зростання рівня у сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів: ФНП-α – у 29 разів, ІЛ-1β – у 2,3 раза, ІЛ-6 – у 8 разів. Ці зміни поєднувались із зменшенням у сироватці крові концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 – на 15 % (табл. 3.2).

У щурів з ГП відмічено зниження вмісту NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (стабільного метаболіту NO) у сироватці крові (на 20, 39 і 45 % відповідно до термінів дослідження) (рис. 3.1), що опосередковано свідчить про гальмування утворення оксиду азоту.

**Вміст цитокінів у сироватці крові  
при гострому експериментальному перитоніті (M±m, n=6)**

Показник	II і VI серія досліду 3 група	
	Контроль	Гострий перитоніт
ФНП-α, пг/мл	8,38±0,22	241,87±2,33; p<0,001
ІЛ-1β, пг/мл	6,40±0,16	14,67±1,45; p<0,001
ІЛ-6, пг/мл	9,78±0,85	78,17±1,62; p<0,001
ІЛ-10, пг/мл	10,75±0,40	9,13±0,28; p<0,01



Примітка. У цьому і наступних рисунках даного розділу: \* – вірогідна різниця відносно контролю.

Рис. 3.1. Зміни рівня нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ) у сироватці крові щурів з гострим перитонітом IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи.

Таким чином, експериментальний гострий перитоніт (через 12, 24, і 48 год його розвитку) супроводжувався зростанням рівнів показників ендогенної інтоксикації та прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6), зменшенням вмісту протизапального інтерлейкіну (ІЛ-10) та пригніченням синтезу оксиду азоту.



*Особливості ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті*

В результаті проведених експериментів встановлено, що при перитоніті, порівняно з групою патології, у печінці знижувався вміст  $\text{NO}_2^-$ : через 12 год, 24 та 48 год відповідно на 25 %, 43 % та 47 % (рис. 3.2).

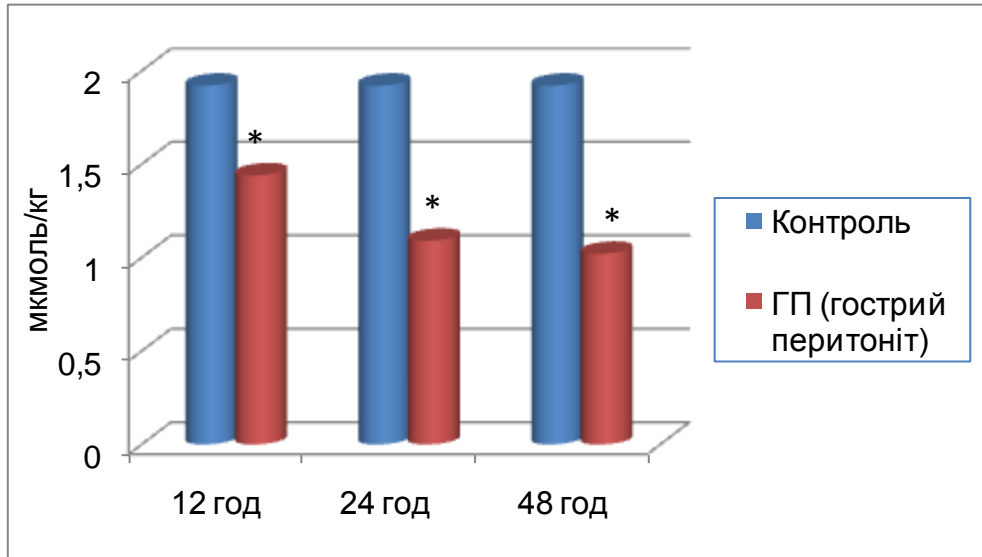


Рис. 3.2. Вміст  $\text{NO}_2^-$  у печінці на різних стадіях розвитку гострого перитоніту тварин IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи.

Зменшення вмісту  $\text{NO}_2^-$  при ГП супроводжувалось інтенсифікацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, що вело до істотного накопичення ГПЛ та ТБП у печінці тварин. Вміст у гомогенатах печінки ГПЛ зростає: через 12 год – на 36 %, 24 год – на 69 %, 48 год – на 79 %.

Вміст ТБП у печінці збільшився, порівняно з контрольною групою тварин, через 12 год – на 44 %, 24 год – на 68 %, 48 год – на 90 % (табл. 3.3).

Одночасно спостерігалось зниження активності ферментів АОЗ: зменшення активності СОД у печінці через 12 год – на 45 %, 24 год – на 57 %, 48 год – на 65 %; зниження активності КТ у печінці на 20 % (12 год), 26 % (24 год), 46 % (48 год); виснаження пулу відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенатах печінки на 32 % (12 год), 37 % (24 год) та 48 % (48 год) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти у печінці щурів при гострому перитоніті IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи (M±m)**

Показник	IV серія дослідю			
	Контроль n=6	Гострий перитоніт		
		1 група, n=6	2 група, n=6	3 група, n=8
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум.од./кг	5,70±0,09	7,73±0,29 p<0,001	9,63±0,65 p<0,001	10,18±0,87 p<0,001
ТБП, ммоль/кг	4,66±0,23	6,72±0,16 p<0,001	7,81±0,11 p<0,001	8,87±0,21 p<0,001
СОД, ум.од./кг	2,74±0,06	1,52±0,08 p<0,001	1,17±0,08 p<0,001	0,96±0,04 p<0,001
КТ, кат/кг	8,05±0,05	6,48±0,11 p<0,001	5,92±0,14 p<0,001	4,38±0,11 p<0,001
ВГ, ммоль/кг	4,82±0,04	3,28±0,14 p<0,001	3,04±0,08 p<0,001	2,49±0,19 p<0,001

Виявлено зниження активності мітохондріальних ферментів у гомогенатах печінки відповідно у 1-й, 2-й та 3-й терміни дослідження, порівняно із тваринами контрольної групи: СДГ – на 18, 31 і 51 %; активності ЦХО – на 15, 27 та 35 % (рис. 3.3).

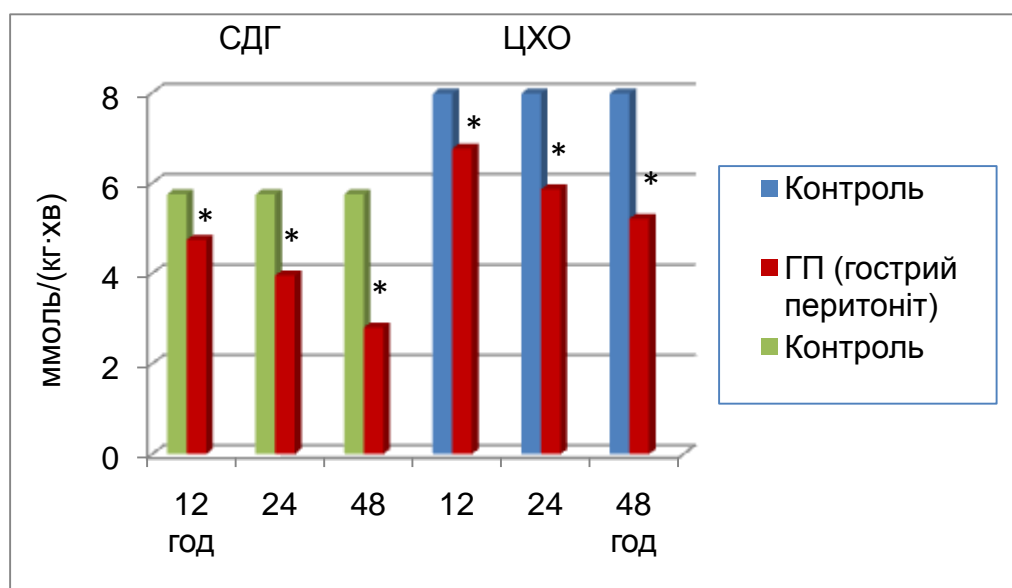


Рис. 3.3. Зміни активності СДГ і ЦХО у гомогенатах печінки інтактних щурів та тварин з гострим перитонітом IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи.

Таким чином, при гострому перитоніті (через 12, 24, 48 год його розвитку) у печінці піддослідних тварин спостерігалось зниження вмісту нітрит-аніону, що супроводжувалось активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, пригніченням активності системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечувальних процесів мітохондрій. Найбільш виражені зміни спостерігались через 48 год від моменту моделювання патології.

#### *Особливості ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті*

Встановлено, що у щурів з гострим перитонітом у гомогенатах нирок знижувався вміст  $\text{NO}_2^-$  на 18 % (через 12 год), 34 % (24 год) та 41 % (48 год) відповідно (рис. 3.4).

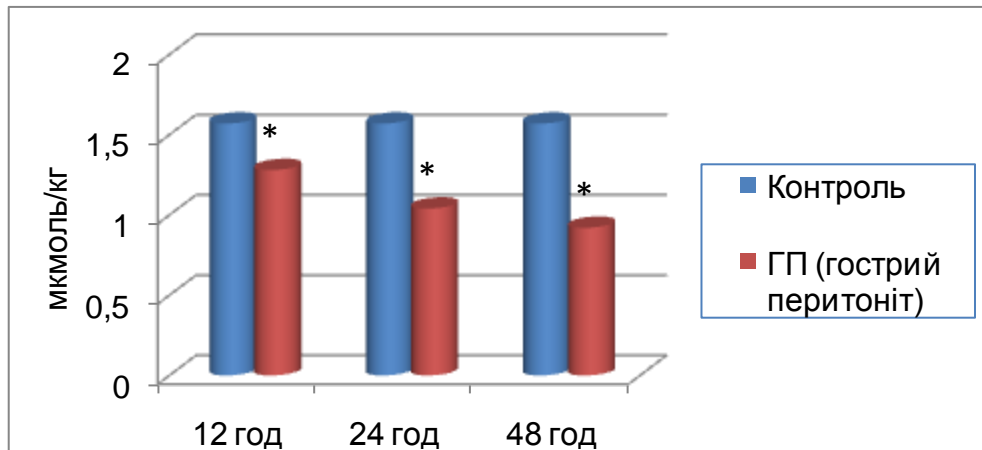


Рис. 3.4. Вміст нітрит-аніону в гомогенатах нирок інтактних щурів і тварин з гострим перитонітом IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи.

Вказані зміни супроводжувались активацією вільнорадикальних процесів, що призводили до накопичення продуктів ПОЛ у нирках. При гострому перитоніті вміст ГПЛ і ТБП зростав у гомогенатах нирок на 31 і 41 % (через 12 год), на 57 і 63 % (через 24 год), на 73 і 83 % (через 48 год), що є важливою патогенетичною ланкою ураження нирок при ГП (табл. 3.4).

Одночасно відмічено пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту у нирках: зниження активності СОД через 12 год – на 41 %, 24 год – на 54 %, 48 год – на 56 % та активності КТ– на 17 % (12 год), 21 % (24 год), 36 % (48 год) (табл. 3.4).

**Зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти у нирках щурів при гострому перитоніті IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи (M±m)**

Показник	IV серія дослідю			
	Контроль n=6	Гострий перитоніт		
		1 група, n=6	2 група, n=6	3 група, n=8
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум.од./кг	4,85±0,17	6,35±0,19 p<0,001	7,63±0,23 p<0,001	8,41±0,08 p<0,001
ТБП, ммоль/кг	4,54±0,15	6,38±0,19 p<0,001	7,38±0,22 p<0,001	8,31±0,31 p<0,001
СОД, ум.од./кг	2,10±0,05	1,24±0,08 p<0,001	0,98±0,06 p<0,001	0,93±0,05 p<0,001
КТ, кат/кг	6,75±0,08	5,63±0,25 p<0,01	5,34±0,17 p<0,001	4,29±0,13 p<0,001
ВГ, ммоль/кг	4,68±0,05	3,57±0,09 p<0,001	3,13±0,12 p<0,001	2,62±0,19 p<0,001

Спостерігалось також виснаження в нирках вмісту ВГ, кількість якого у гомогенатах нирок зменшувалась на 24, 33 та 44 %, відповідно до термінів експерименту (див. табл. 3.4).

Водночас, виявлено порушення функціонування електронотранспортного ланцюга мітохондрій, про що свідчило зменшення активності СДГ у нирках (на 14, 29 і 38 %) і ЦХО – на 12, 23 та 27 %, відповідно через 12 год, 24 год та 48 год (рис. 3.5).

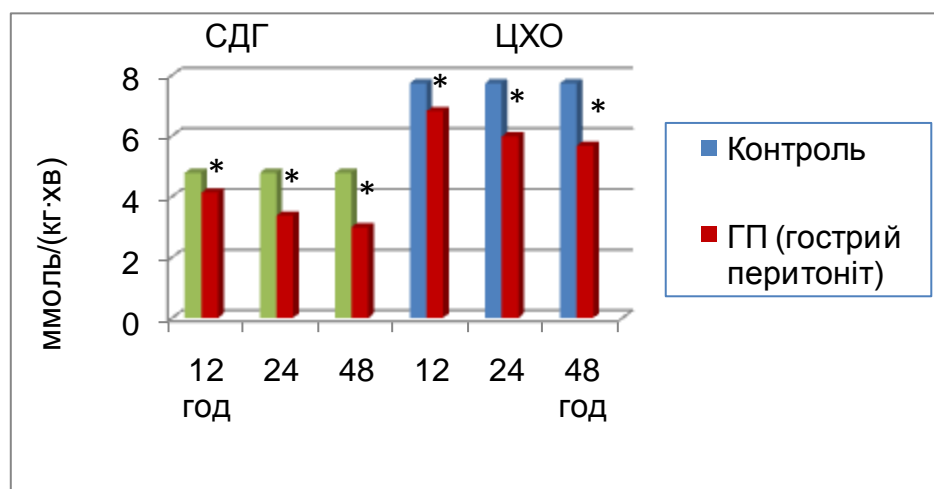


Рис. 3.5. Зміни активності СДГ і ЦХО у гомогенатах нирок інтактних щурів і тварин з гострим перитонітом IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи.

Таким чином, підсумовуючи результати дослідження, представлені у даному розділі, можна зробити наступні заключення:

1. Ураження печінки та нирок при гострому перитоніті, незалежно від стадії розвитку патологічного процесу (12 год, 24 год, 48 год), проявляється активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниженням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, пригніченням енергозабезпечувальних процесів мітохондрій.

2. При гострому перитоніті відбувається зростання показників ендогенної інтоксикації (середньомолекулярних пептидів сироватки крові та еритроцитарного індексу інтоксикації), що супроводжується зменшенням вмісту нітрит-аніону у сироватці крові та уражених органах.

3. Розвиток гострого перитоніту супроводжується суттєвим зростанням рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та деяким зниженням протизапального цитокіну ІЛ-10.

4. Найбільш виражені зміни біохімічних показників сироватки крові, печінки та нирок реєструються через 48 год після моделювання гострого перитоніту.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в роботах [21, 218, 221, 222].

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ НА СТАН ПЕЧІНКИ І НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ

У даному розділі представлені результати досліджень, проведених на 114 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 140-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Метою було з'ясування стану печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті та корекції L-аргініну-L-глутаматом (глутаргіном). Планували також встановити стан печінки та нирок при гострому перитоніті на тлі введення селективного інгібітора індучибельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину. Розподіл піддослідних тварин на групи та режим введення препаратів представлений у розділі 2 (див. табл. 2.1).

4.1 Вплив L-аргініну-L-глутамату на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті (біохімічні показники сироватки крові, ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції L-аргініну-L-глутаматом)

*Вплив L-аргініну-L-глутамату на біохімічні показники сироватки крові при гострому перитоніті*

При введенні L-аргініну-L-глутамату (LALG) тваринам з гострим перитонітом спостерігалось зниження рівня молекул середньої маси:  $MCM_1$  і  $MCM_2$  у сироватці крові на 35 і 37 % через 12 год, на 25 і 22 % через 24 год, на 49 і 55 % – через 48 год.

Вміст сечовини у сироватці крові, навпаки, зростав: на 16, 20, і 29 % відповідно до термінів дослідження (табл. 4.1). Останнє пояснюється тим, що сечовина є одним з кінцевих продуктів метаболізму аргініну та, з іншого боку, прискоренням знешкодження аміаку в орнітиновому циклі шляхом

зв'язування його з аргініном та глютаміною кислотою та утворенням сечовини.

Таблиця 4.1

**Вміст сечовини, молекул середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації у сироватці крові тварин I серії 1, 2 і 3 дослідної групи з гострим перитонітом та корекції L-аргініну-L-глютамом (M±m)**

Показник	I серія досліді					
	1 група, n=6		2 група, n=8		3 група, n=8	
	ГП	ГП+ LALG	ГП	ГП+ LALG	ГП	ГП+ LALG
Сечовина, ммоль/л	8,12± 0,11 p<0,001	9,44± 0,15 p <sub>1</sub> <0,001	8,00± 0,09 p<0,001	9,59± 0,10 p <sub>1</sub> <0,001	9,08± 0,16 p<0,001	11,67± 0,11 p <sub>1</sub> <0,001
MCM <sub>1</sub> , ум.од.	0,84± 0,02 p<0,001	0,55± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	1,04± 0,04 p<0,001	0,77± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	1,09± 0,02 p<0,001	0,56±0,03 p <sub>1</sub> <0,001
MCM <sub>2</sub> , ум.од.	0,41± 0,01 p<0,001	0,26± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,46± 0,01 p<0,001	0,36± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,44± 0,01 p<0,001	0,19±0,02 p <sub>1</sub> <0,001
ЕП, %	–	–	–	–	68,13± 1,36 p<0,001	57,97± 0,87 p <sub>1</sub> <0,001

Примітки: У цій та наступних таблицях розділу

1. p – достовірність відносно контролю;
2. p<sub>1</sub> – достовірність відносно гострого перитоніту

Рівень еритроцитарного індексу інтоксикації у 3-й термін експерименту знижувався на 15 % у сироватці крові тварин з ГП, яким вводили L-аргініну-L-глютама, порівняно з щурами з ГП, яким корекцію не проводили (див. табл. 4.1).

Введення аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глютама піддослідним тваринам, через 48 год після моделювання ГП, спричиняло зростання рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у сироватці крові на 125 % (див. табл. 4.1).

За результатами проведених нами експериментів встановлено, що на фоні введення L-аргініну-L-глутамату спостерігалось достовірне зниження рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$  на 16 % , IL-1 $\beta$  на 25 % і IL-6 на 28 % та зростання рівня протизапальних цитокінів– IL-10 на 30 %, порівняно з патологією (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Динаміка вмісту цитокінів і рівня нітрит-аніону (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) у сироватці крові при гострому експериментальному перитоніті та введенні L-аргініну-L-глутамату у II, III і VI серії досліді 3 групи (M $\pm$ m, n=6)**

Показник	II, III і VI серія досліді 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+LALG
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	8,38 $\pm$ 0,22	241,87 $\pm$ 2,33 p<0,001	204,27 $\pm$ 6,85 p <sub>1</sub> <0,001
IL-1 $\beta$ , пг/мл	6,40 $\pm$ 0,16	14,67 $\pm$ 1,45 p<0,001	10,95 $\pm$ 0,38 p <sub>1</sub> <0,05
IL-6, пг/мл	9,78 $\pm$ 0,85	78,17 $\pm$ 1,62 p<0,001	56,25 $\pm$ 4,11 p <sub>1</sub> <0,001
IL-10, пг/мл	10,75 $\pm$ 0,40	9,13 $\pm$ 0,28 p<0,01	11,90 $\pm$ 0,89 p <sub>1</sub> <0,05
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	2,14 $\pm$ 0,16	1,13 $\pm$ 0,03 p<0,001	2,55 $\pm$ 0,03 p <sub>1</sub> <0,001

L-аргініну-L-глутамат при його введенні тваринам з гострим перитонітом сприяв зменшенню ознак ендогенної інтоксикації (вмісту середньомолекулярних пептидів, еритроцитарного індексу інтоксикації, рівня прозапальних цитокінів) та зростанню рівня нітрит-аніону, сечовини і протизапального цитокіну. Найбільш виражений вплив L-аргініну-L-глутамату спостерігався через 48 год після моделювання ГП.

*Ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції L-аргініну-L-глутаматом*

Отримані нами дані свідчать, що у групі тварин з ГП, які отримували L-аргініну-L-глутамат, спостерігалось підвищення вмісту NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у гомогенатах



печінки на 60, 86 і 130 %, порівняно з патологією, відповідно до термінів розвитку перитоніту (рис. 4.1).

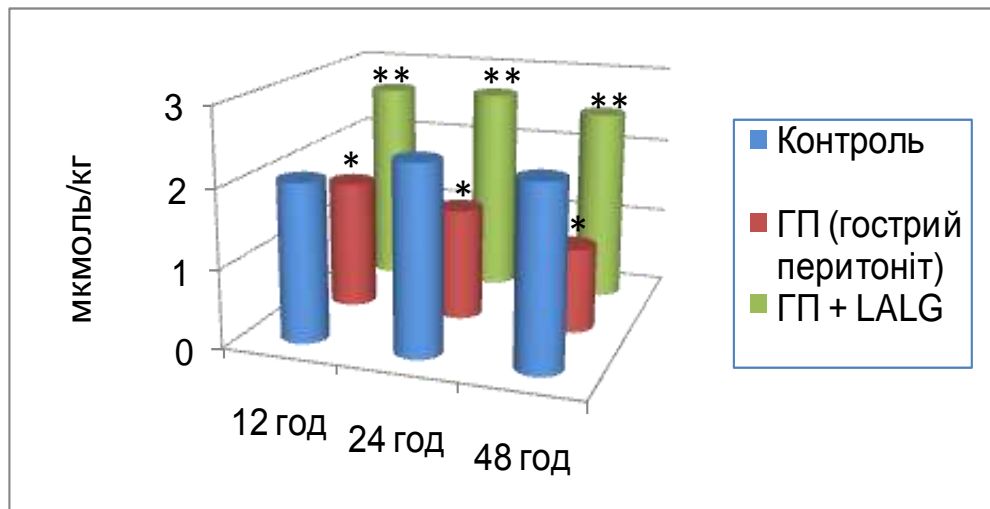


Рис. 4.1. Рівень  $\text{NO}_2^-$  в печінці тварин I серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому перитоніті та введенні L-аргініну-L-глутамату.

Примітки: У цьому і в наступних рисунках даного розділу

1. \* – вірогідна різниця відносно контролю;
2. \*\* – вірогідна різниця відносно гострого перитоніту

Слід відмітити, що зростання вмісту нітрит-аніону у печінці супроводжувалось гальмуванням процесів переокиснення клітинних та субклітинних мембран, про що свідчило достовірне зменшення вмісту ГПЛ через 12, 24 і 48 год на 17, 27 і 38 % та вмісту ТБП: на 18 % – через 12 год, на 26 % – через 24 год, на 37 % – через 48 год (рис. 4.2).

На фоні застосування аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату відмічено зростання активності системи антиоксидантного захисту. Так, активність СОД і КТ зростала у гомогенатах печінки на 48 та 45 % (12 год), 81 та 57 % (24 год), 102 та 76 % (48 год) і збільшувався вміст ВГ – на 29 %, 36 % та 55 % (відповідно через 12, 24 та 48 год) (табл. 4.3).

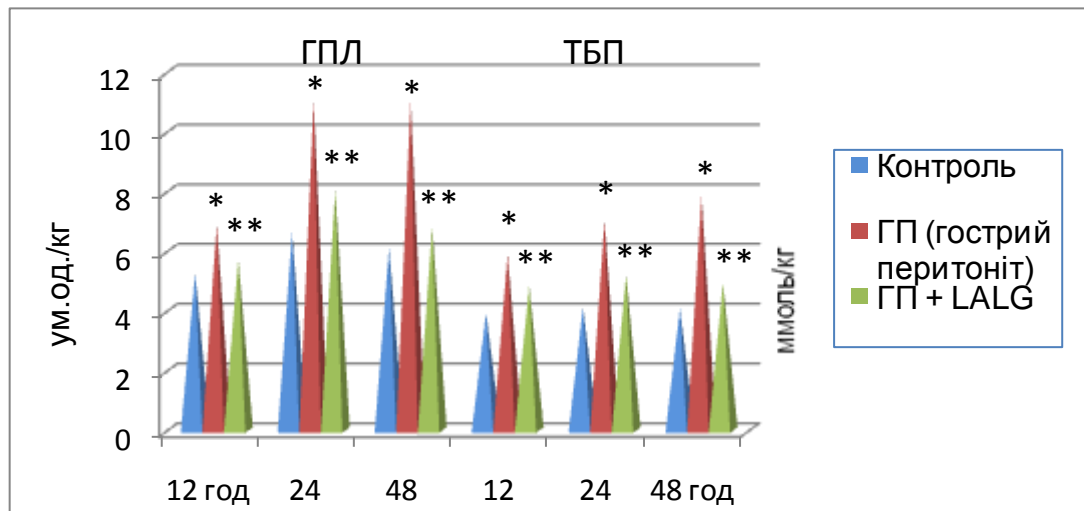


Рис. 4.2. Вміст ГПЛ та ТБК у гомогенатах печінки тварин І серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому перитоніті та введенні L-аргініну-L-глутамату.

Таблиця 4.3

**Зміни показників антиоксидантної системи та активності мітохондріальних ферментів в печінці тварин І серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому перитоніті та введенні глутаргіну ( $M \pm m$ )**

Показник	І серія дослідю					
	1 група, n=6		2 група, n=8		3 група, n=8	
	ГП	ГП+LALG	ГП	ГП+LALG	ГП	ГП+LALG
СОД, ум.од./кг	1,58± 0,25 p<0,01	2,33± 0,14 p <sub>1</sub> <0,05	0,88±0,20 p<0,001	1,59± 0,09 p <sub>1</sub> <0,01	0,72± 0,04 p<0,001	1,46±0,07 p <sub>1</sub> <0,001
КТ, кат/кг	6,63± 0,40 p<0,05	9,60± 0,45 p <sub>1</sub> <0,001	6,34±0,30 p<0,05	9,94± 0,45 p <sub>1</sub> <0,001	4,64± 0,24 p<0,001	8,14±0,30 p <sub>1</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	3,83± 0,16 p<0,001	4,94± 0,09 p <sub>1</sub> <0,001	3,41±0,07 p<0,001	4,64± 0,09 p <sub>1</sub> <0,001	2,53± 0,06 p<0,001	3,92±0,02 p <sub>1</sub> <0,001
ЦХО, ммоль/ (кг·хв)	5,75± 0,12 p<0,001	7,48± 0,12 p <sub>1</sub> <0,001	6,29±0,16 p<0,001	12,01± 0,11 p <sub>1</sub> <0,001	5,12± 0,12 p<0,001	11,74± 0,14 p <sub>1</sub> <0,001
СДГ, ммоль/ (кг·хв)	4,48± 0,03 p<0,001	5,87± 0,04 p <sub>1</sub> <0,001	3,39±0,02 p<0,001	7,01± 0,05 p <sub>1</sub> <0,001	3,06± 0,02 p<0,001	7,04±0,03 p <sub>1</sub> <0,001

Разом з тим оптимізувалась робота мітохондріальних ферментів. Так, активність СДГ та ЦХО у тварин, яким вводили L-аргініну-L-глутамату, також зростала відповідно до стадії розвитку патологічного процесу: на 31 і 30 % (12 год), на 107 і 91 % (24 год), на 130 і 129 % (48 год) (див. табл. 4.3). Слід зазначити, що найбільш виражену гепатопротекторну дію L-аргініну-L-глутамат проявляв у третій термін дослідження (48 годин після моделювання експерименту).

Введення L-аргініну-L-глутамату при гострому перитоніті сприяло покращанню стану печінки тварин, що проявлялось пригніченням процесів ліпопероксидації, нормалізацією активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, супроводжувалось зростанням синтезу оксиду азоту у печінці.

*Ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції L-аргініну-L-глутаматом*

У групі тварин, яким з метою патогенетичної корекції вводили аргініновмісний препарат L-аргініну-L-глутамат спостерігалось достовірне зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  в нирках на 122 % (табл. 4.4).

На цьому тлі відзначалось зниження надмірної активації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжувалось зменшенням вмісту його первинних та вторинних продуктів: вміст ГПЛ та ТБП у гомогенатах нирок знизився на 34 і 31 % (табл. 4.4). Водночас покращилися показники компонентів антиоксидантного захисту: активність СОД та КТ у нирках зросла на 91 і 61 %, поряд з цим, відбувалось зростання вмісту ВГ на 46 % (нирки), порівняно з групою із гострим перитонітом (табл. 4.4).

Відмічено також зростання активності у гомогенатах нирок СДГ та ЦХО на 114 і 116 % (нирки) (рис. 4.3).

**Зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти та рівня  $\text{NO}_2^-$  у нирках щурів III серії 3 групи при гострому перитоніті та введенні L-аргініну-L-глутамату ( $M \pm m$ )**

Показник	III серія дослідю 3 група		
	Контроль, n=6	ГП, n=8	ГП+LALG, n=8
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	4,60±0,13	7,75±0,10 p<0,001	5,15±0,07 p <sub>1</sub> <0,001
ТБП, ммоль/кг	3,97±0,09	6,99±0,09 p<0,001	4,82±0,04 p <sub>1</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	2,58±0,11	1,05±0,04 p<0,001	2,01±0,04 p <sub>1</sub> <0,001
КТ, кат/кг	6,93±0,09	4,48±0,09 p<0,001	7,22±0,04 p <sub>1</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	4,53±0,11	2,67±0,10 p<0,001	3,89±0,06 p <sub>1</sub> <0,001
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	1,69±0,08	0,95±0,04 p<0,001	2,12±0,04 p <sub>1</sub> <0,001

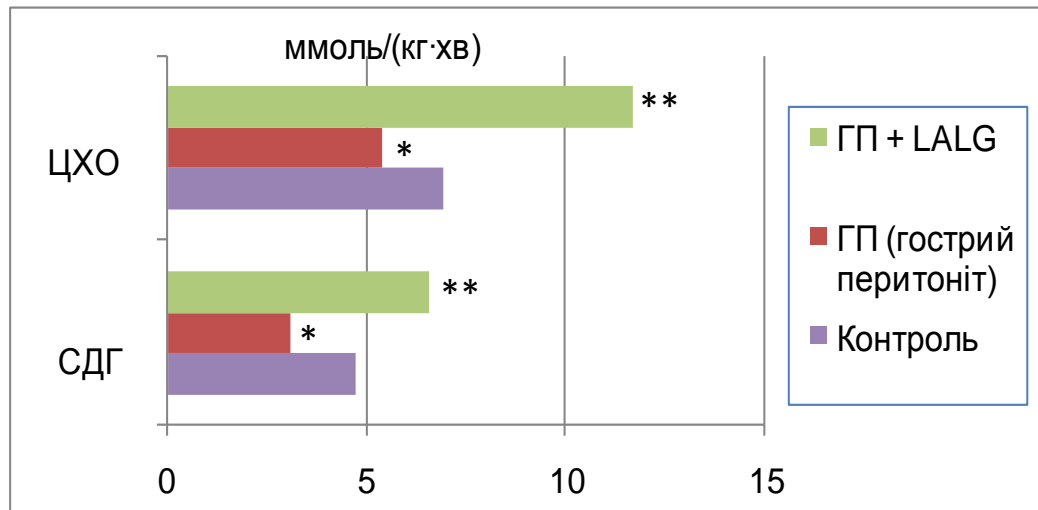


Рис. 4.3. Зміни активності мітохондріальних ферментів у нирках щурів III серії 3 дослідної групи при гострому перитоніті та застосуванні L-аргініну-L-глутамату.

Таким чином, аналізуючи зміни, які відбуваються у внутрішніх органах при гострому перитоніті, можна відмітити позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату на стан печінки та нирок при ГП, завдяки його здатності стимулювати синтез NO, мембраностабілізуючому та антиоксидантному ефектам, здатності до стимуляції репаративних та відновних процесів в гепатоцитах і нефронах. Найбільш виражену гепато- і нефропротекторну дію L-аргініну-L-глутамат, при його введенні з метою корекції, проявляв у третій термін дослідження (48 год після моделювання ГП). При проведенні експерименту не загинула жодна тварина.

4.2 Вплив аміногуанідину на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті (біохімічні показники сироватки крові, ураження печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції аміногуанідином)

*Вплив аміногуанідину на біохімічні показники сироватки крові при експериментальному гострому перитоніті*

Введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину (AG) супроводжувалось подальшим зростанням ендогенної інтоксикації, про що свідчило збільшення вмісту у сироватці крові молекул середньої маси MCM<sub>1</sub> і MCM<sub>2</sub> (на 15 та 12 %) через 48 год після моделювання експерименту та зростання рівня сечовини на 36 %, порівняно із показниками групи тварин з ГП (табл. 4.5).

При визначенні рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> на тлі введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину нами відмічено достовірне зменшення цього показника у сироватці крові на 30 % в порівнянні з групою тварин з ГП (див. табл. 4.5).

На фоні застосування AG спостерігалось зростання концентрації ФНП-α на 4 % та ІЛ-6 на 11 % (48 год), порівняно із показниками тварин з ГП (табл. 4.6).

Таблиця 4.5

**Зміни біохімічних показників у сироватці крові  
при гострому перитоніті та введенні аміногуанідину**

**II серії 3 дослідної групи (M±m, n=6)**

Показник	II серія досліді 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+AG
Сечовина, ммоль/л	5,83±0,21	7,82±0,14 p<0,001	10,63±0,12 p <sub>1</sub> <0,001
MCM <sub>1</sub> , ум.од.	0,57±0,02	1,00±0,02 p<0,001	1,16±0,02 p <sub>1</sub> <0,001
MCM <sub>2</sub> , ум.од.	0,34±0,01	0,58±0,02 p<0,001	0,65±0,004 p <sub>1</sub> <0,01
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	2,27±0,06	1,45±0,05 p<0,001	1,02±0,02 p <sub>1</sub> <0,001

Таблиця 4.6

**Вміст цитокінів у сироватці крові при гострому перитоніті та  
введенні аміногуанідину II серії 3 дослідної групи (M±m, n=6)**

Показник	II серія досліді 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+AG
ФНП-α, пг/мл	8,38±0,22	241,87±2,33 p<0,001	252,40±1,68 p <sub>1</sub> <0,01
ІЛ-6, пг/мл	9,78±0,85	78,17±1,62 p<0,001	86,95±0,93 p <sub>1</sub> <0,001

Таким чином, застосування селективного інгібітора індукцйбельної ізоформи синтази оксиду азоту аміногуанідину у тварин з гострим перитонітом призводило до зростання рівня показників ендогенної інтоксикації на тлі зниження рівня нітрит-аніону у сироватці крові. Введення

селективного інгібітора iNOS аміногуанідину супроводжувалось зниженням виживання піддослідних тварин на 25 %.

*Ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції аміногуанідином*

За результатами проведених нами експериментів встановлено, що на фоні введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину спостерігалось достовірне зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки на 31 %, відповідно через 48 год після моделювання патології, порівняно з групою тварин з ГП. Зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  у печінці, ймовірно, пов'язано із порушенням процесів синтезу NO та посиленням його інактивації на тлі біохімічної дезорганізації мембран гепатоцитів (табл. 4.7).

Введення аміногуанідину тваринам з ГП супроводжувалось зростанням активності процесів пероксидного окиснення ліпідів. Так, через 48 год після моделювання гострого перитоніту у гомогенатах печінки тварин зростав вміст ГПЛ на 18 % та ТБП на 14 % відповідно (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Вміст продуктів ПОЛ, активність ферментів антиоксидантної системи та рівень  $\text{NO}_2^-$  у печінці щурів II серії 3 дослідної групи при гострому перитоніті та застосуванні аміногуанідину у ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	II серія досліду 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+AG
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	4,54±0,14	7,96±0,30 $p < 0,001$	9,40±0,28 $p_1 < 0,01$
ТБП, ммоль/кг	4,47±0,19	8,21±0,14 $p < 0,001$	9,39±0,11 $p_1 < 0,001$
СОД, ум.од./кг	2,36±0,06	0,75±0,07 $p < 0,001$	0,57±0,04 $p_1 < 0,05$
КТ, кат/кг	8,23±0,12	4,22±0,25 $p < 0,001$	3,04±0,10 $p_1 < 0,01$
ВГ, ммоль/кг	4,28±0,05	2,52±0,14 $p < 0,001$	1,95±0,05 $p_1 < 0,01$
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	2,11±0,03	1,29±0,06 $p < 0,001$	0,89±0,04 $p_1 < 0,001$

Вищевказані зміни супроводжувались зниженням активності системи антиоксидантного захисту, про що свідчило зниження активності ендогенної СОД у печінці – на 24 %, КТ – на 28 % та зниження вмісту ВГ на 23 % (див. табл. 4.7).

Порушення функціональної активності мембранозв'язаних ферментів мітохондрій проявлялось зниженням активності СДГ – на 25 % та ЦХО – на 22 %, відповідно до термінів перитоніту (рис. 4.4).

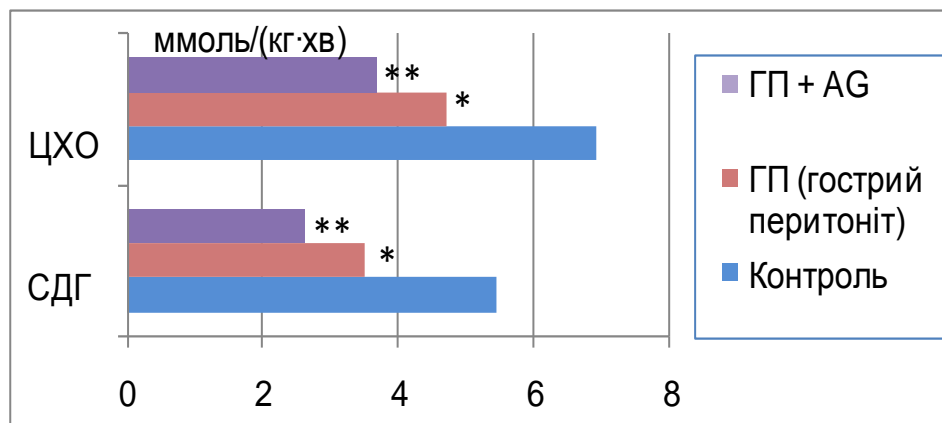


Рис. 4.4. Зміни активності мітохондріальних ферментів в печінці щурів II серії 3 дослідної групи при гострому перитоніті та введенні аміногуанідину.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що аміногуанідин при гострому експериментальному перитоніті сприяв подальшому прогресуванню у печінці процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниженню активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, гальмуванню синтезу оксиду азоту.

*Ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті в процесі корекції аміногуанідином*

Застосування селективного інгібітора індукцйбельної ізоформи синтази оксиду азоту аміногуанідину у щурів спричиняло подальше зменшення рівня  $\text{NO}_2^-$  у нирках відповідно на 27 %, порівняно з групою тварин з ГП (табл. 4.8).



Таблиця 4.8

**Зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти та вмісту  $\text{NO}_2^-$  у нирках при гострому експериментальному перитоніті та введенні аміногуанідину у II серії 3 дослідній групі ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	II серія дослідіу 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+AG
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	4,35±0,12	7,48±0,19 $p < 0,001$	8,67±0,16 $p_1 < 0,001$
ТБП, ммоль/кг	4,36±0,06	7,62±0,12 $p < 0,001$	8,43±0,08 $p_1 < 0,001$
СОД, ум.од./кг	1,68±0,13	0,79±0,08 $p < 0,001$	0,65±0,07
КТ, кат/кг	7,12±0,03	4,25±0,02 $p < 0,001$	3,31±0,11 $p_1 < 0,001$
ВГ, ммоль/кг	4,17±0,04	2,56±0,03 $p < 0,001$	2,09±0,04 $p_1 < 0,001$
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	1,75±0,04	1,15±0,04 $p < 0,001$	0,84±0,03 $p_1 < 0,001$

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенатах нирок при введенні аміногуанідину зростав. Одночасно кількість ГПЛ та ТБП у нирках тварин збільшувалась на 16 % та 11 % (див. табл. 4.8).

Ці зміни супроводжувались зниженням вмісту ВГ у гомогенатах нирок на 18 % і поєднувались із зниженням активності СОД – на 19 %; КТ – на 22 % (див. табл. 4.8).

При дослідженні впливу аміногуанідину на енергозабезпечувальні процеси дихального ланцюга мітохондрій нами встановлено порушення функціонування електронотransпортного ланцюга мітохондрій, що проявлялось зниженням активності СДГ в нирках – на 18 % та ЦХО – на 15 % (рис. 4.5).

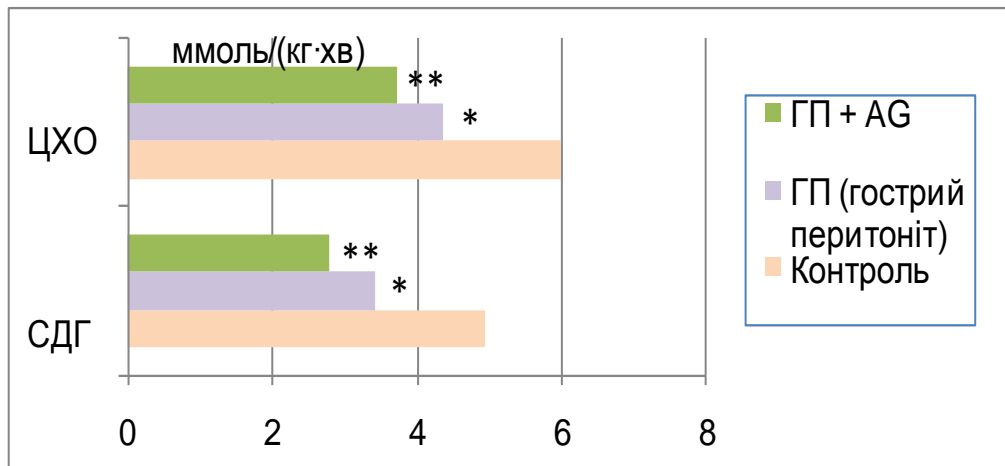


Рис. 4.5. Зміни активності мітохондріальних ферментів в нирках щурів II серії 3 дослідної групи при гострому перитоніті та введенні аміногуанідину.

Отже, проводячи аналіз отриманих результатів дослідження впливу аміногуанідину на метаболічні процеси у печінці та нирках при гострому експериментальному перитоніті можна зробити наступні заключення:

1. Аміногуанідин при гострому експериментальному перитоніті сприяє подальшому прогресуванню у печінці та нирках процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниженню активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій.

2. При введенні аміногуанідину відбувається зростання показників ендогенної інтоксикації (середньомолекулярних пептидів сироватки крові), що супроводжується зменшенням вмісту нітрит-аніону у сироватці крові та уражених органах.

3. Застосування аміногуанідину призводить до незначного зростання рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (ФНП- $\alpha$ , IL-6).

4. Введення аміногуанідину супроводжується зниженням виживання піддослідних тварин на 25 %.

5. При застосуванні L-аргініну-L-глутамату з метою корекції за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання гострого перитоніту відбувається зростання рівня синтезу оксиду азоту, зниження вмісту продуктів

переокислення мембранних ліпідів, зростає активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій та системи антиоксидантного захисту, знижується рівень показників ендогенної інтоксикації. Найбільш виражений позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату спостерігається через 48 год після моделювання гострого перитоніту.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, знайшли відображення в наступних роботах [152, 153, 155, 157, 158, 162, 163, 224, 225, 223, 226].

## РОЗДІЛ 5

### ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОЇ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

У дослідженні, результати якого представлені у даному розділі, проведеного на 28 щурах-самцях масою 150-200 г, було з'ясовано стан печінки та нирок у різні стадії гострого експериментального перитоніту та при введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексоду (SODrec). Розподіл піддослідних тварин на експериментальні групи та режим введення препаратів представлений у розділі 2 (див. табл. 2.1).

5.1 Зміни показників крові у тварин з гострим перитонітом під впливом рекомбінантної супероксиддисмутази, стан печінки при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази, стан нирок при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази

*Зміни показників крові у тварин з гострим перитонітом під впливом рекомбінантної супероксиддисмутази*

За результатами проведених нами експериментів встановлено, що на фоні введення препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексоду спостерігалось достовірне зниження вмісту у сироватці крові молекул середньої маси :  $MCM_1$  і  $MCM_2$  на 22 і 16 % (через 12 год), на 36 і 30 % (через 24 год), на 41 і 34 % (через 48 год) та зниження вмісту сечовини на 7 і 16 % та зростання на 9 % відповідно до термінів ГП (табл. 5.1).

При дослідженні сироватки крові у групі тварин, які отримували препарат супероксиддисмутази, відмічено зниження еритроцитарного індексу інтоксикації на 26 %, порівняно із показниками серії тварин з перитонітом (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Зміни вмісту сечовини, молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації у сироватці крові щурів IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи при введенні препарату супероксиддисмутази на фоні гострого перитоніту ( $M \pm m$ )**

Показник	IV серія дослідю					
	1 група, n=6		2 група, n=6		3 група, n=8	
	ГП	ГП+ SODrec	ГП	ГП+ SODrec	ГП	ГП+ SODrec
Сечовина ммоль/л	7,33± 0,10 p<0,001	6,80± 0,12 p <sub>1</sub> <0,01	8,43±0,17 p<0,001	7,08± 0,14 p <sub>1</sub> <0,001	8,52± 0,18 p<0,001	9,25± 0,13 p <sub>1</sub> <0,01
MCM <sub>1</sub> , ум.од.	0,75± 0,04 p<0,001	0,58± 0,01 p <sub>1</sub> <0,01	0,88±0,02 p<0,001	0,56± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,97± 0,02 p<0,001	0,57± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001
MCM <sub>2</sub> , ум.од.	0,39± 0,02 p<0,01	0,33± 0,02	0,46±0,03 p<0,001	0,32± 0,01 p <sub>1</sub> <0,01	0,51± 0,02 p<0,001	0,33± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001
ЕП, %	–	–	–	–	68,13± 1,36 p<0,001	50,63± 0,87 p <sub>1</sub> <0,001

Примітки: У цій та наступних таблицях розділу:

1. p – достовірність відносно контролю;
2. p<sub>1</sub> – достовірність відносно гострого перитоніту

У групі тварин, яким вводили препарат супероксиддисмутази, спостерігалось достовірне зменшення рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у сироватці крові на 11, 14, та 14 % відповідно до термінів дослідження (рис. 5.1).

На фоні застосування препарату супероксиддисмутази відмічено у сироватці крові достовірне зниження рівня ФНП-α і ІЛ-1β на 23 і 40 %, рівень ІЛ-6 зменшувався у сироватці крові на 45 %, рівень ІЛ-10 зростав на 58 % (48 год) (табл. 5.2).

Таким чином, введення SODrec сприяло зниженню рівня показників ендогенної інтоксикації на тлі зниженого рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. Препарат супероксиддисмутази позитивно впливав на рівень про- і протизапальних

цитокінів у сироватці крові. Більш виражений позитивний вплив SODrec на показники крові спостерігався у третій термін дослідження (48 год після моделювання ГП).

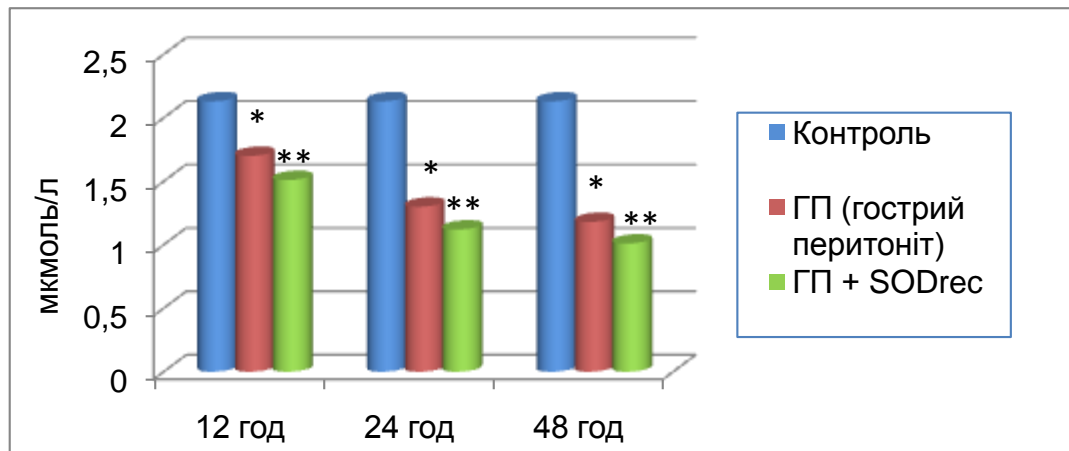


Рис. 5.1. Вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у сироватці крові щурів IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому перитоніті та на тлі застосування препарату супероксиддисмутази.

Примітки: У цьому і в наступних рисунках даного розділу:

1. \* – вірогідна різниця відносно контролю;
2. \*\* – вірогідна різниця відносно гострого перитоніту

Таблиця 5.2

**Вміст цитокінів у сироватці крові при застосуванні препарату супероксиддисмутази на тлі гострого експериментального перитоніту у II і VI серії досліду 3 групи (M±m, n=6)**

Показник	II і VI серія досліду 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+SODrec
ФНП-α, пг/мл	8,38±0,22	241,87±2,33 p<0,001	187,03±1,40 p <sub>1</sub> <0,001
ІЛ-1β, пг/мл	6,40±0,16	14,67±1,45 p<0,001	8,82±0,63 p <sub>1</sub> <0,01
ІЛ-6, пг/мл	9,78±0,85	78,17±1,62 p<0,001	42,68±2,62 p <sub>1</sub> <0,001
ІЛ-10, пг/мл	10,75±0,40	9,13±0,28 p<0,01	14,43±0,42 p <sub>1</sub> <0,001

*Стан печінки при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази*

У серії тварин, яким з метою корекції вводили препарат супероксиддисмутази відбувалось достовірне зменшення рівня  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки на 12, 15 та 17 % на 12, 24 і 48 год розвитку перитоніту, порівняно із показниками групи тварин з ГП. (рис. 5.2).

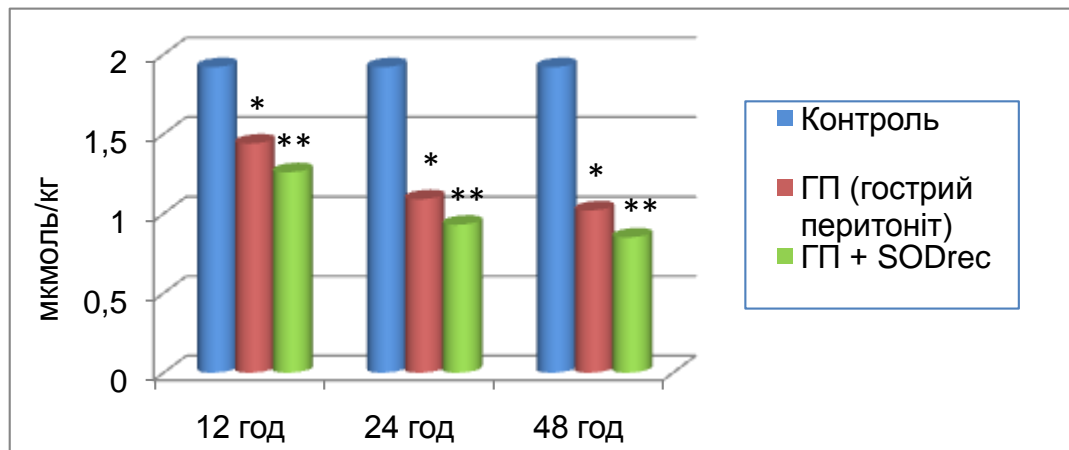


Рис. 5.2. Зміни вмісту  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки щурів IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи під впливом препарату супероксиддисмутази при гострому перитоніті.

Наші дослідження вказують, що на тлі зменшення синтезу оксиду азоту під впливом препарату супероксиддисмутази при гострому перитоніті спостерігалось пригнічення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів. Так, у гомогенатах печінки тварин відмічалось зниження вмісту ГПЛ на 23 % – через 12 год, на 32 % – через 24 год і на 40 % – через 48 год та ТБП – на 21, 30 і 35 % відповідно до термінів дослідження (табл. 5.3).

Вивчення стану антиоксидантної системи показало, що у печінці щурів одночасно зростала активність СОД – на 53, 96 і 110 % та активність КТ – на 22, 30, 73 % відповідно до термінів перитоніту (табл. 5.3). Разом з тим спостерігалось зростання вмісту ВГ у печінці на 35, 41 і 56 % (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Зміни показників ПОЛ та активності ферментів АОЗ при гострому перитоніті та введенні препарату супероксиддисмутази у печінці тварин IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи (M±m)**

Показник	IV серія досліджу					
	1 група, n=6		2 група, n=6		3 група, n=8	
	ГП	ГП+SODrec	ГП	ГП+SODrec	ГП	ГП+SODrec
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум.од./кг	7,73±0,29 p<0,001	5,97±0,22 p <sub>1</sub> <0,001	9,63±0,65 p<0,001	6,58±0,28 p <sub>1</sub> <0,01	10,18±0,87 p<0,001	6,15±0,11 p <sub>1</sub> <0,001
ТБП, ммоль/кг	6,72±0,16 p<0,001	5,30±0,21 p <sub>1</sub> <0,001	7,81±0,11 p<0,001	5,43±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	8,87±0,21 p<0,001	5,79±0,22 p <sub>1</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	1,52±0,08 p<0,001	2,32±0,10 p <sub>1</sub> <0,001	1,17±0,08 p<0,001	2,29±0,17 p <sub>1</sub> <0,001	0,96±0,04 p<0,001	2,02±0,07 p <sub>1</sub> <0,001
КТ, кат/кг	6,48±0,11 p<0,001	7,93±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	5,92±0,14 p<0,001	7,69±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	4,38±0,11 p<0,001	7,59±0,09 p <sub>1</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	3,28±0,14 p<0,001	4,44±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	3,04±0,08 p<0,001	4,30±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	2,49±0,19 p<0,001	3,90±0,22 p <sub>1</sub> <0,001



Про відновлення процесів мітохондріального дихання при ГП та корекції препаратом супероксиддисмутази свідчило підвищення активності мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО: через 12 год – на 16 і 11 %, через 24 год – на 38 і 33 %, через 48 год – на 64 і 43 % (рис. 5.3).

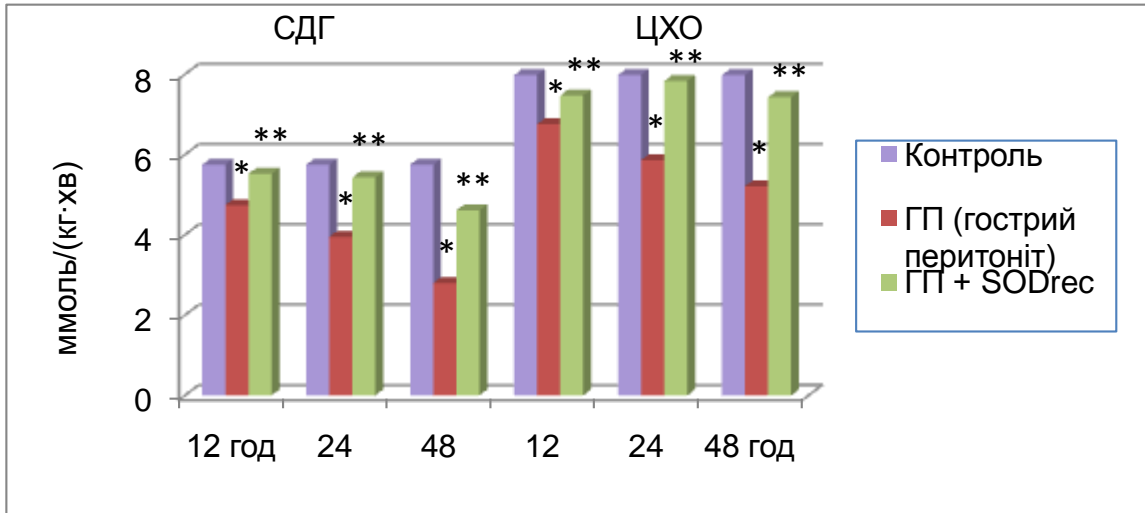


Рис. 5.3. Зміни активності СДГ і ЦХО у печінці тварин IV серії 1, 2 і 3 дослідної групи при гострому перитоніті та за умов введення препарату супероксиддисмутази.

Отже, препарат рекомбінантної супероксиддисмутази проявляв гепатопротекторний ефект при гострому перитоніті, зменшував вміст продуктів ліпопероксидації, відновлював активність компонентів антиоксидантної системи та дихального ланцюга мітохондрій у печінці, знижував рівень показників ендогенної інтоксикації і вміст  $\text{NO}_2^-$ . Проте найбільш вираженою гепатопротекторна дія SODrec була в останній термін дослідження (48 год після моделювання гострого перитоніту).

*Стан нирок при гострому перитоніті та введенні препарату рекомбінантної супероксиддисмутази*

При застосуванні SODrec у гомогенатах нирок нами встановлені такі зміни: зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  у нирках на 8, 11 і 13 % через 12, 24 та 48 год розвитку перитоніту (рис. 5.4).

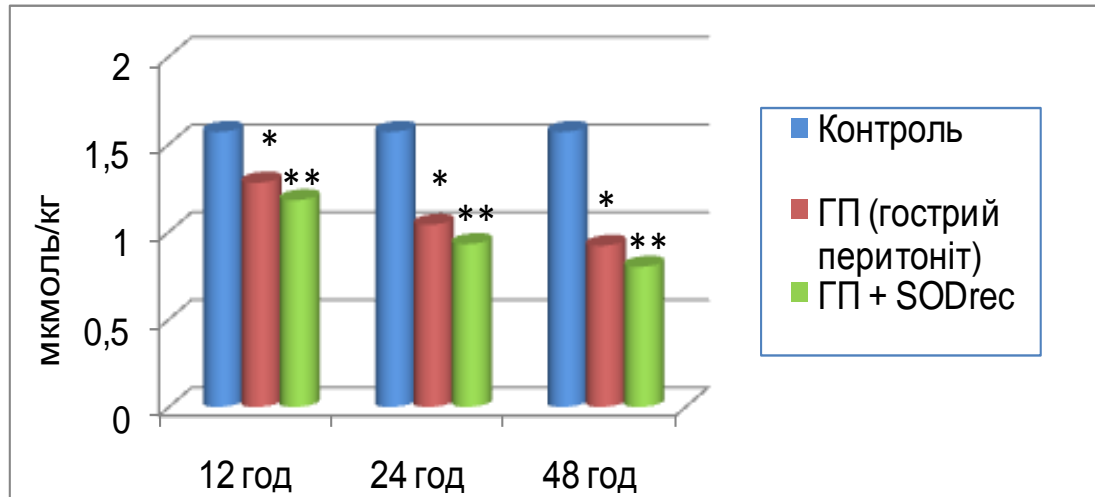


Рис. 5.4. Зміни вмісту  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах нирок при гострому перитоніті та введенні препарату супероксиддисмутази у IV серії 1, 2 і 3 дослідній групі.

Пригнічення синтезу оксиду азоту при гострому перитоніті супроводжувалось пригніченням активності процесів ПОЛ. Відмічалось зниження вмісту у нирках ГПЛ (на 13, 28 і 36 %) та ТБП (на 15, 26 і 33 %), відповідно до термінів експерименту (табл. 5.4).

Встановлено, що при застосуванні препарату супероксиддисмутази при ГП зростала активність у нирках СОД – на 51, 88 і 97 % та КТ – на 16, 23 і 70 % відповідно до термінів експерименту (табл. 5.4). Одночасно зростав вміст ВГ у нирках на 26, 35 і 51 %, відповідно до термінів експерименту, порівняно із показниками групи тварин з ГП (табл. 5.4).

Відновлення функціональної активності ферментів мітохондрій проявлялось збільшенням показників СДГ (на 11, 35, 47 %) та ЦХО (на 8, 20, 22 %) у нирках через 12, 24 і 48 год експерименту (рис. 5.5). В ході експерименту щодна тварина не загинула.

Таблиця 5.4

**Вміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОЗ при гострому перитоніті і застосуванні препарату супероксиддисмутази у нирках тварин IV серії 1, 2 і 3 дослідній групі (M±m)**

Показник	IV серія дослідю					
	1 група, n=6		2 група, n=6		3 група, n=8	
	ГП	ГП+SODrec	ГП	ГП+SODrec	ГП	ГП+SODrec
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум.од./кг	6,35±0,19 p<0,001	5,53±0,20 p <sub>1</sub> <0,05	7,63±0,23 p<0,001	5,47±0,16 p <sub>1</sub> <0,001	8,41±0,08 p<0,001	5,35±0,10 p <sub>1</sub> <0,001
ТБП, ммоль/кг	6,38±0,19 p<0,001	5,41±0,19 p <sub>1</sub> <0,01	7,38±0,22 p<0,001	5,48±0,32 p <sub>1</sub> <0,001	8,31±0,31 p<0,001	5,61±0,08 p <sub>1</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	1,24±0,08 p<0,001	1,87±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	0,98±0,06 p<0,001	1,83±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	0,93±0,05 p<0,001	1,84±0,04 p <sub>1</sub> <0,001
КТ, кат/кг	5,63±0,25 p<0,01	6,51±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	5,34±0,17 p<0,001	6,55±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	4,29±0,13 p<0,001	7,28±0,09 p <sub>1</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	3,57±0,09 p<0,001	4,49±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	3,13±0,12 p<0,001	4,23±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	2,62±0,19 p<0,001	3,96±0,17 p <sub>1</sub> <0,001

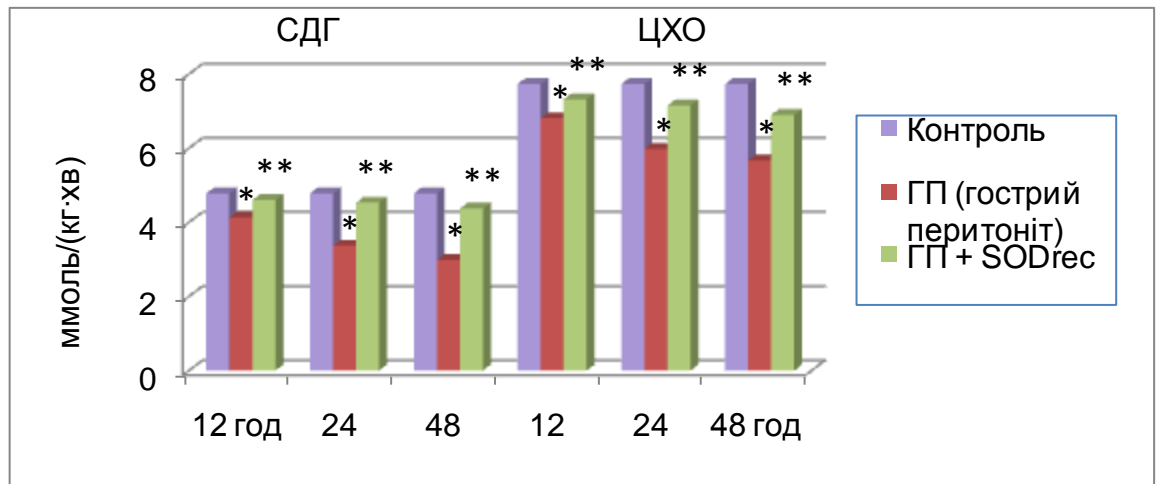


Рис. 5.5. Зміни активності СДГ та ЦХО у нирках при гострому перитоніті та введенні препарату супероксиддисмутази у IV серії 1, 2 і 3 дослідній групі.

Отже, ґрунтуючись на результатах досліджень, представлених у даному розділі, з'ясування впливу рекомбінантної супероксиддисмутази на метаболічні процеси у внутрішніх органах при гострому експериментальному перитоніті можна зробити наступні заключення:

1. Препарат рекомбінантної супероксиддисмутази, який вводили з метою патогенетичної корекції через 12, 24 і 48 год після моделювання гострого перитоніту сприяє зменшенню вмісту продуктів ліпопероксидації, активує систему антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій у печінці та нирках експериментальних тварин.

2. При введенні рексоду відбувається зниження рівня показників ендогенної інтоксикації (середньомолекулярних пептидів сироватки крові і еритроцитарного індексу інтоксикації), що супроводжується зменшенням вмісту нітрит-аніону у сироватці крові та уражених органах.

3. Препарат рекомбінантної супероксиддисмутази позитивно впливає на рівень про- і протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані в роботах [21, 156, 157, 221, 222].

## РОЗДІЛ 6

# ВПЛИВ L-АРГІНІНУ-L-ГЛУТАМАТУ ПРИ ЙОГО КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З РЕКОМБІНАНТНОЮ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗОЮ ТА АМІНОГУАНІДИНОМ НА СТАН ПЕЧІНКИ І НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

У дослідженні, проведеного на 52 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 150-200 г, яких утримували за стандартних умов харчового, температурного та світлового режимів віварію, було встановлено особливості впливу L-аргініну-L-глутамату і препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексоду (SODrec) при комбінованому їх застосуванні на стан внутрішніх органів при гострому перитоніті. У дослідах на тваринах також було з'ясовано особливості впливу селективного інгібітора індукцибельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину і аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату при їх поєднаному застосуванні на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті. Розподіл піддослідних тварин на експериментальні групи та режим введення препаратів представлений у розділі 2 (див. табл. 2.1).

6.1 Вплив L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з рекомбінантною супероксиддисмутазою на стан печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті (зміни показників крові, динаміка змін у печінці і нирках у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та рекомбінантної супероксиддисмутази)

*Зміни показників крові у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та рекомбінантної супероксиддисмутази*

При поєднаному застосуванні L-аргініну-L-глутамату та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази у сироватці крові знижувалась кількість  $MCM_1$  і  $MCM_2$ : на 52 і 65 % та зростав вміст сечовини на 33 %, порівняно із групою тварин з ГП (48 год після моделювання експерименту) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Зміни показників крові тварин III серії 3 групи при гострому перитоніті та при поєднаному застосуванні глутаргіну і рексоду ( $M \pm m$ )**

Показник	III серія 3 група			
	Контроль, n=6	ГП, n=8	ГП+LALG, n=8	ГП+LALG+SODrec, n=8
Сечовина, ммоль/л	6,57±0,35	9,24±0,31 p<0,001	11,55±0,24 p <sub>1</sub> <0,001	12,28±0,16 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05
$MCM_1$ , ум.од.	0,51±0,03	0,87±0,01 p<0,001	0,54±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,42±0,01 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
$MCM_2$ , ум.од.	0,34±0,03	0,57±0,02 p<0,001	0,39±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,20±0,02 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
ЕП, %	39,38±1,69	68,13±1,36 p<0,001	57,97±0,87 p <sub>1</sub> <0,001	44,84±1,81 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
$NO_2^-$ , мкмоль/л	2,14±0,16	1,13±0,03 p<0,001	2,55±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,68±0,02 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01

Примітки: У цій та наступних таблицях розділу:

1. p – достовірність відносно контролю;
2. p<sub>1</sub> – достовірність відносно гострого перитоніту;
3. p<sub>2</sub> – достовірність відносно глутаргіну.

Однак показники у цій групі тварин відрізнялись від аналогічних показників при окремому застосуванні L-аргініну-L-глутамату. Встановлено достовірне зниження рівня  $MCM_1$  і  $MCM_2$  у сироватці крові при комбінованому застосуванні LALG і SODrec, що був на 23 і 48 % нижче, ніж при окремому застосуванні LALG.

Вміст сечовини у сироватці крові, при комбінованому введенні LALG і SODrec, зростав 6 % відповідно, порівняно з групою тварин з ГП, яким

вводили LALG. При комбінованому застосуванні LALG і SODrec у щурів спостерігалось зниження у сироватці крові еритроцитарного індексу інтоксикації на 34 %, порівняно із гострим перитонітом та зниження на 23 % порівняно з окремим застосуванням LALG (див. табл. 6.1).

Одночасно зростав вміст  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові на 137 % (порівняно з ГП) та на 5 % (порівняно з LALG) (див. табл. 6.1).

Встановлено, що при поєднаному введенні LALG і SODrec піддослідним тваринам з ГП відбувалось достовірне зниження рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$  на 27 % , ІЛ-1 $\beta$  на 52 % і ІЛ-6 на 55 % та зростання рівня протизапальних цитокінів – ІЛ-10 на 75 % (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Динаміка вмісту цитокінів у сироватці крові при гострому перитоніті та поєднаному введенні глутаргіну та рексоду у II і VI серії досліду 3 групи (M $\pm$ m, n=6)**

Показник	II і VI серія досліду 3 група		
	Контроль	ГП	ГП+LALG+SODrec
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	8,38 $\pm$ 0,22	241,87 $\pm$ 2,33 p<0,001	177,47 $\pm$ 1,82 p <sub>1</sub> <0,001
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	6,40 $\pm$ 0,16	14,67 $\pm$ 1,45 p<0,001	6,98 $\pm$ 0,33 p <sub>1</sub> <0,001
ІЛ-6, пг/мл	9,78 $\pm$ 0,85	78,17 $\pm$ 1,62 p<0,001	35,15 $\pm$ 1,33 p <sub>1</sub> <0,001
ІЛ-10, пг/мл	10,75 $\pm$ 0,40	9,13 $\pm$ 0,28 p<0,01	15,97 $\pm$ 0,41 p <sub>1</sub> <0,001

Комбіноване застосування LALG і SODrec спричинювало зниження рівня у сироватці крові ФНП- $\alpha$  на 13 %, ІЛ-1 $\beta$  на 36 % і ІЛ-6 на 38 % та зростання рівня протизапального цитокіну – ІЛ-10 на 34 %, порівняно із показниками у тварин, які отримували лише L-аргініну-L-глутамат (див. табл. 6.2).

Таким чином, при комбінованому застосуванні L-аргініну-L-глутамату та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази піддослідним тваринам з

гострим перитонітом відбувалось зниження рівня показників ендогенної інтоксикації і зростання синтезу оксиду азоту, вмісту сечовини та протизапальних цитокінів у сироватці крові. Позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази при гострому перитоніті зростав при їх поєднаному застосуванні.

*Динаміка змін у печінці при гострому перитоніті та при комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату з препаратом рекомбінантної супероксиддисмутази*

В результаті проведених експериментів встановлено, що під впливом аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату в поєднанні з препаратом рекомбінантної супероксиддисмутази, активність пероксидного окиснення ліпідів зменшувалась, про що свідчить зменшення у печінці рівнів ГПЛ на 48 % і ТБП на 45 %, порівняно із тваринами з патологією. Рівень ГПЛ (на 13 %) і ТБП (на 17 %) був нижче відповідно у групі тварин, які сумісно отримували L-аргініну-L-глутамат і SODrec (табл. 6.3).

Введення тваринам LALG і SODrec при ГП (48 год) призводило до зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки на 141 %. Рівень  $\text{NO}_2^-$  у печінці був вищим на 6 % у цій серії дослідів, порівняно з показниками тварин, які отримували LALG (табл. 6.3).

Поєднане застосування LALG і SODrec сприяло зростанню показників антиоксидантного захисту у печінці: активність СОД та КТ зростала – на 119 та 81 % відповідно, проте активність СОД і КТ у тканині печінки була вищою на 12 і 7 %, ніж відповідні показники у групі тварин з ГП, які отримували тільки LALG (табл. 6.3).

Вміст ВГ збільшувався у гомогенатах печінки на 67 % і достовірно був вищим на 10 % при комбінованому застосуванні LALG і SODrec, ніж при окремому введенні LALG (табл. 6.3).

На відновлення процесів мітохондріального дихання при ГП вказувало зростання активності ферментів СДГ та ЦХО на 132 і 131 % (рис. 6.1).



Таблиця 6.3

**Зміни показників ПОЛ, активності ферментів АОС та рівень  $\text{NO}_2^-$  у печінці при гострому перитоніті та поєднаному застосуванні глутаргіну і рексоду III серії 3 групи ( $M \pm m$ )**

Показник	III серія 3 група			
	Контроль, n=6	ГП, n=8	ГП+LALG, n=8	ГП+LALG+SODrec, n=8
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	5,87±0,05	10,35±0,09 p<0,001	6,23±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	5,40±0,13 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
ТБП, ммоль/кг	4,23±0,06	7,97±0,10 p<0,001	5,32±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	4,42±0,04 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	2,63±0,08	0,99±0,04 p<0,001	1,94±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	2,17±0,07 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05
КТ, кат/кг	7,13±0,11	4,39±0,22 p<0,001	7,42±0,11 p <sub>1</sub> <0,001	7,96±0,08 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01
ВГ, ммоль/кг	4,76±0,15	2,61±0,07 p<0,001	3,97±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	4,37±0,03 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	1,86±0,08	0,92±0,04 p<0,001	2,09±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,22±0,04 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05

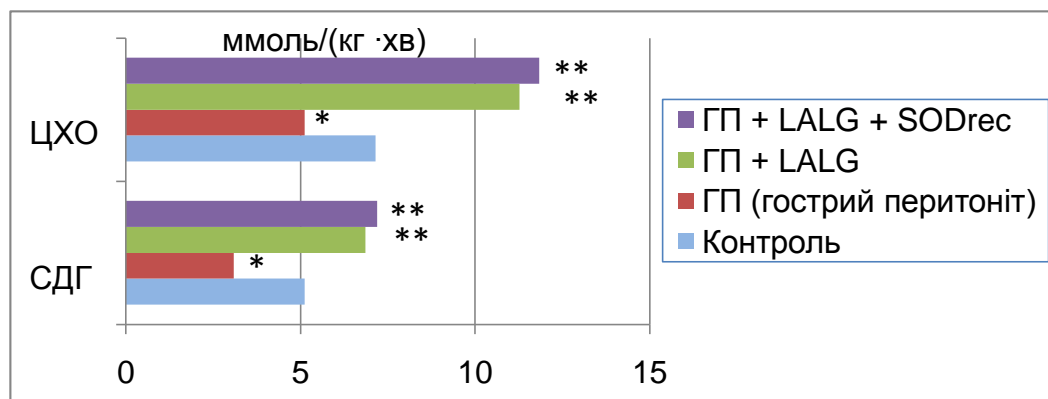


Рис. 6.1. Зміни активності СДГ і ЦХО у печінці щурів III серії 3 групи при гострому перитоніті та поєднаному введенні глутаргіну і рексоду.

Примітка: У цьому і в наступних рисунках даного розділу:

- \* – вірогідна різниця відносно контролю;
- \*\* – вірогідна різниця відносно гострого перитоніту.

Разом з тим, результати наших досліджень показують, що на тлі поєданого застосування активність мітохондріальних ферментів СДГ і ЦХО була вищою на 5 % і 15 %, ніж у серії тварин, які отримували LALG (див. рис. 6.1).

Отримані результати свідчать, що у групі тварин, які отримували одночасно LALG та SODrec, гепатопротекторна дія проявлялась більшою мірою, ніж при окремому їх застосуванні.

*Динаміка змін у нирках при гострому перитоніті та при комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату з препаратом рекомбінантної супероксиддисмутази*

Встановлено, що поєдане введення L-аргініну-L-глутамату та препарату супероксиддисмутази супроводжувалось зниження вмісту ГПЛ (на 36 %) і ТБП (на 38 %) у гомогенатах нирок, порівняно із тваринами з ГП (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Зміни показників ПОЛ, системи АОЗ та рівень  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах нирок при гострому перитоніті та поєданому застосуванні глутаргіну і рексоду III серії 3 групи ( $M \pm m$ )**

Показник	III серія 3 група			
	Контроль, n=6	ГП, n=8	ГП+LALG, n=8	ГП+LALG+SODrec, n=8
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	4,60±0,13	7,75±0,10 p<0,001	5,15±0,07 p <sub>1</sub> <0,001	4,94±0,03 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05
ТБП, ммоль/кг	3,97±0,09	6,99±0,09 p<0,001	4,82±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	4,34±0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	2,58±0,11	1,05±0,04 p<0,001	2,01±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	2,23±0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01
КТ, кат/кг	6,93±0,09	4,48±0,09 p<0,001	7,22±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	7,98±0,11 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	4,53±0,11	2,67±0,10 p<0,001	3,89±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	4,17±0,03 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	4,53±0,11	0,95±0,04 p<0,001	2,12±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	2,28±0,03 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01

Зниження вмісту ГПЛ (на 4 %) і ТБК (на 10 %) у тканині нирок більшою мірою проявлялось у групі щурів, які комбіновано отримували LALG та SODrec (див. табл. 6.4).

При комбінованому застосуванні LALG та SODrec у щурів встановлено зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у нирках на 139 %. Рівень  $\text{NO}_2^-$  у нирках тварин даної групи був на 8 % вище, ніж рівень  $\text{NO}_2^-$  у тканині нирок тварин, які отримували LALG (див. табл. 6.4).

Під впливом LALG і SODrec при їх комбінованому застосуванні відбувалось зростання активності СОД і КТ у нирках у III досліджуваній термін (48 год) – на 112 і 78 % відповідно. Проте, ступінь активності ферментів АОЗ (СОД – на 11 % та КТ – на 10 %) цієї серії дослідів був вище, порівняно з тваринами, які отримували LALG (див. табл. 6.4). Достовірно підвищувався вміст ВГ на 56 % при поєднаному застосуванні LALG та SODrec, що на 7 % вище, ніж у групі тварин, яким вводили тільки LALG (див. табл. 6.4)

На тлі ураження нирок при ГП застосування LALG і SODrec при їх поєднанні супроводжувалось зростанням активності мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО: на 125 і 128 %, що на 5 та 6 % вище серії щурів, які отримували LALG (рис. 6.2).

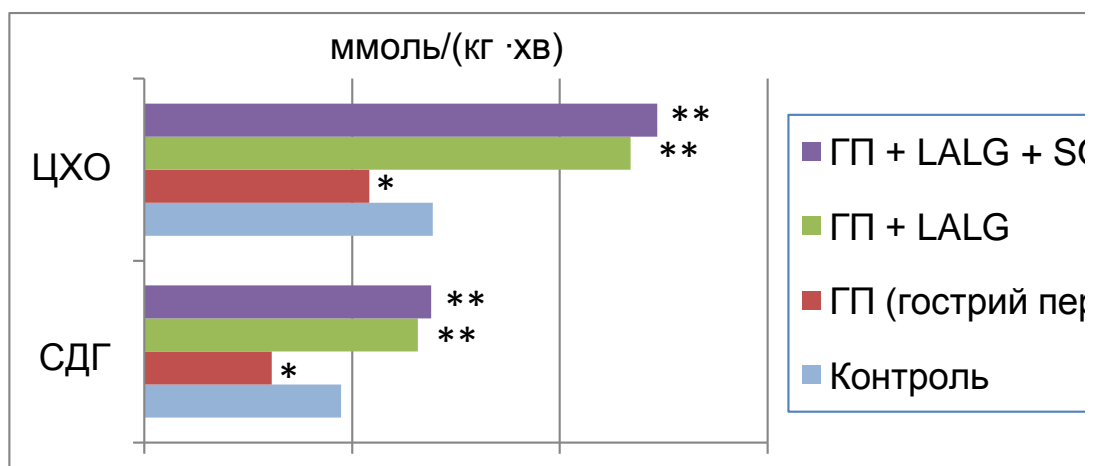


Рис. 6.2. Зміни активності СДГ і ЦХО у нирках щурів III серії 3 групи при гострому перитоніті та при комбінованому введенні LALG та SODrec.

6.2 Вплив L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з аміногуанідином на стан печінки і нирок при гострому експериментальному перитоніті (зміни показників крові, динаміка змін у печінці і нирках у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину)

*Зміни показників крові у тварин з гострим перитонітом під впливом комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину*

Наступним етапом нашого дослідження було встановлення порушень метаболічних процесів у сироватці крові при гострому перитоніті (48 год від початку експерименту) та поєднаному застосуванні L-аргініну-L-глутамату (LALG) і аміногуанідину (AG).

У сироватці крові тварин з ГП, яким комбіновано вводили LALG і AG відмічено достовірне зниження вмісту  $MCM_1$  і  $MCM_2$  у сироватці крові на 20 і 15 % та зростання вмісту сечовини на 15 %, порівняно з патологією (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

**Зміни показників крові при гострому перитоніті та введенні глутаргіну і аміногуанідину II, III і V серії 3 групи ( $M \pm m$ )**

Серія досліджу	II серія	V серія	III серія	V серія
Показник	Контроль, n=6	ГП, n=6	ГП+LALG, n=8	ГП+LALG+AG, n=6
Сечовина, ммоль/л	5,83±0,21	8,34±0,29 p<0,001	11,55±0,24 p <sub>1</sub> <0,001	9,56±0,23 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001
$MCM_1$ , ум.од.	0,57±0,02	0,94±0,03 p<0,001	0,54±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,75±0,03 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001
$MCM_2$ , ум.од.	0,34±0,01	0,55±0,02 p<0,001	0,39±0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,47±0,01 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
$NO_2^-$ , мкмоль/л	2,27±0,06	1,24±0,07 p<0,001	2,55±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	1,63±0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001

Проте показники у цій серії відрізнялись від відповідних параметрів при окремому застосуванні L-аргініну-L-глутамату. Встановлено, що при

комбінації LALG і AG у сироватці крові зростання вмісту MCM1 і MCM2 на 38 і 19 % було вище, ніж при монокорекції LALG. Вміст сечовини у сироватці при поєднаному застосуванні LALG і AG був достовірно нижчим на 17 % відповідно, ніж рівень при окремому введенні LALG (див. табл. 6.5).

Під впливом комбінації LALG і AG у щурів відбувалось збільшення рівня  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові відповідно на 32 %, порівняно з групою патології, проте рівень  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові був нижче на 36 %, порівняно із групою тварин, які отримували тільки LALG (див. табл. 6.5).

Таким чином, поєднане застосування селективного інгібітора індукцибельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину і аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату піддослідним тваринам з гострим перитонітом супроводжувалось зниженням рівня показників ендогенної інтоксикації та зростанням синтезу оксиду азоту і рівня сечовини у сироватці крові. Ступінь пригнічення процесів ендогенної інтоксикації і підвищення вмісту нітрит-аніону та рівня сечовини був найвищим у щурів, що отримували L-аргініну-L-глутамат.

*Динаміка змін у печінці при гострому перитоніті та при комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину*

Встановлено, що при введенні LALG та AG тваринам з ГП спостерігалось зниження вмісту продуктів ПОЛ у гомогенатах печінки: ГПЛ на 14 % та ТБП на 21 % (табл. 6.6).

Відмічено, що у тварин даної серії досліджень вміст ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки був вищим на 8 і 19 %, ніж у групі тварин, які отримували LALG (табл. 6.6).

Як бачимо, вказані позитивні зміни, що відмічені при комбінованому введенні LALG і AG, менш виражені, ніж при окремому застосуванні LALG, що підтверджено статистично (табл. 6.6).

Введення тваринам LALG і AG при ГП призводило до зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки (на 35 %), але рівень нітрит-аніону був нижчим на 23 % рівня  $\text{NO}_2^-$ , як при введенні LALG (див. табл. 6.6). Спостерігалось

зростання активності СОД у печінці – на 58 %, КТ – на 25 % та зростання вмісту ВГ – на 21 % при поєднаному введенні LALG і AG (див. табл. 6.6). Проте, активність СОД і КТ у тканині печінки була нижчою на 26 і 30 %, ніж аналогічні показники у групі тварин з ГП, які отримували тільки LALG (див. табл. 6.6). Вищевказані зміни супроводжувались зменшенням кількості ВГ на 22 %, порівняно із групою тварин, яким вводили LALG (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Вміст ПОЛ, активність ферментів антиоксидантної системи та рівень  $\text{NO}_2^-$  у печінці при гострому перитоніті та комбінованому введенні глутаргіну і аміногуанідину II, III і V серії 3 групи ( $M \pm m$ )**

Серія досліджу	II серія	V серія	III серія	V серія
Показник	Контроль n=6	ГП n=6	ГП+LALG n=8	ГП+LALG+AG n=6
ГПЛ, $10^3$ ум. од./кг	4,54±0,14	7,80±0,31 p<0,001	6,23±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	6,73±0,12 p <sub>1</sub> <0,05
ТБП, ммоль/кг	4,47±0,19	8,03±0,05 p<0,001	5,32±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	6,34±0,35 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05
СОД, ум. од./кг	2,36±0,06	0,91±0,04 p<0,001	1,94±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,44±0,08 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
КТ, кат/кг	8,23±0,12	4,17±0,16 p<0,001	7,42±0,11 p <sub>1</sub> <0,001	5,20±0,17 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	4,28±0,05	2,56±0,16 p<0,001	3,97±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	3,10±0,09 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	2,11±0,03	1,19±0,06 p<0,001	2,09±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	1,61±0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001

Застосування комбінації LALG і AG при ГП впливало на функціональну здатність електронотранспортного ланцюга мітохондрій внутрішніх органів щурів. В результаті проведених експериментів, нами встановлено, що при поєднаному введенні аргініновмісний препарат LALG і селективний блокатор синтезу оксиду азоту AG викликав відновлення рівня енергозабезпечувальних процесів мітохондрій у гомогенатах печінки: активність СДГ зростала – на 31 %, ЦХО зростала – на 34 %. Поряд з цим, активність СДГ (на 40 %) та ЦХО (на 41 %) була нижчою ніж, активність

аналогічних ферментів мітохондрій у групі тварин з ГП, яким вводили окремо LALG (рис. 6.3).

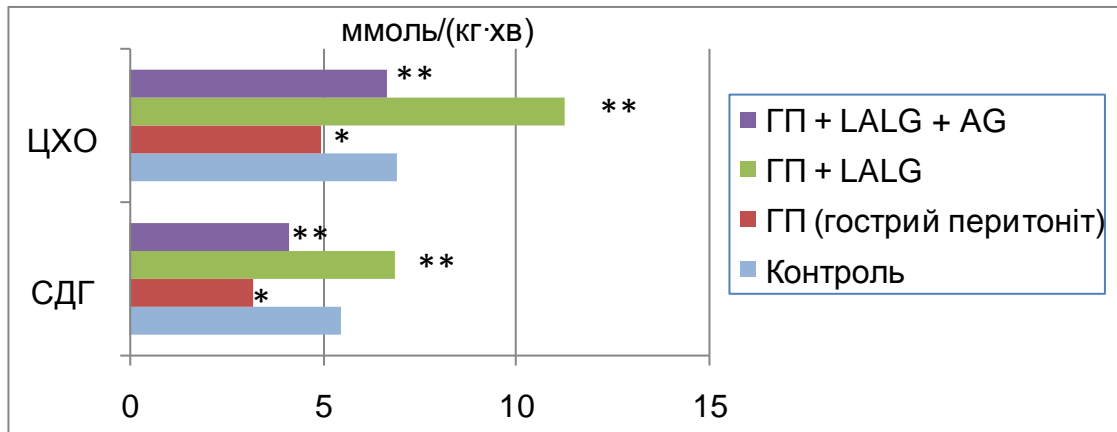


Рис. 6.3. Зміни активності СДГ і ЦХО у печінці тварин II, III і V серії 3 групи при гострому перитоніті та поєднаному введенні глютаргіну і аміногуанідину.

Таким чином, корекція змін, що виникають при гострому перитоніті, L-аргініном-L-глутаматом і аміногуанідином зменшувала інтенсивність процесів ліпопероксидації, сприяла зростанню пулу відновленого глутатіону, активувала антиоксидантні та мітохондріальні ферменти і супроводжувалась зростанням синтезу оксиду азоту та зниженням рівня показників ендогенної інтоксикації.

Аналізуючи отримані дані, слід відзначити зменшення позитивного впливу L-аргініну-L-глутамату на стан печінки при гострому перитоніті при його поєднаному застосуванні з селективним блокатором іNO-синтази аміногуанідином, що ймовірно, пов'язано з інгібуванням процесу утворення ендогенного оксиду азоту останнім.

*Динаміка змін у нирках при гострому перитоніті та комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину*

Введення комбінації L-аргініну-L-глутамату і аміногуанідину тваринам з гострим перитонітом (48 год) супроводжувалось достовірним зниженням продуктів ПОЛ у гомогенатах нирок: ГПЛ на 12 % та ТБП на 16 % (табл. 6.7).

Слід відзначити, що ступінь активації процесів пероксидного окиснення ліпідів був вищим (ГПЛ на – 24 %, ТБП на – 26 %), порівняно з тваринами, які отримували тільки L-аргініну-L-глутамат (табл. 6.7). На тлі зниження вмісту продуктів ПОЛ відзначалось зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у нирках на 27 % при застосуванні LALG і AG. Рівень зростання вмісту  $\text{NO}_2^-$  був на 35 % нижче при комбінації, ніж при монотерапії LALG (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Вміст продуктів ПОЛ, активність антиоксидантних ферментів та рівень  $\text{NO}_2^-$  у нирках при гострому перитоніті та комбінованому застосуванні глутаргіну і аміногуанідину II, III і V серії 3 групи ( $M \pm m$ )**

Серія досліджу	II серія	V серія	III серія	V серія
Показник	Контроль n=6	ГП n=6	ГП+LALG n=8	ГП+LALG+AG n=6
ГПЛ, $10^3$ ум.од./кг	4,35±0,12	7,30±0,31 p<0,001	5,15±0,07 p <sub>1</sub> <0,001	6,40±0,13 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
ТБП, ммоль/кг	4,36±0,06	7,24±0,06 p<0,001	4,82±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	6,07±0,10 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
СОД, ум.од./кг	1,68±0,13	0,95±0,08 p<0,001	2,01±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	1,37±0,11 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
КТ, кат/кг	7,12±0,03	4,27±0,25 p<0,001	7,22±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	5,14±0,23 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
ВГ, ммоль/кг	4,17±0,04	2,64±0,07 p<0,001	3,89±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	3,02±0,11 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
$\text{NO}_2^-$ , мкмоль/кг	1,75±0,04	1,08±0,06 p<0,001	2,12±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	1,37±0,05 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001

Поєднане введення LALG і AG сприяло подальшому відновленню активності системи антиоксидантного захисту. Активність СОД у нирках зростала відповідно на 45 %, активність КТ у нирках зростала на 20 %, а вміст ВГ достовірно підвищувався на 14 % (див. табл. 6.7). Активність ферментів системи АОЗ у гомогенатах нирок була нижчою (СОД – на 32 %, КТ – на 29 %), ніж активність аналогічних показників у серії тварин, яким вводили LALG (див. табл. 6.7). На фоні комбінованого застосування LALG та



AG вміст ВГ у нирках достовірно був нижчим на 22 %, порівняно із показниками групи тварин, які отримували LALG (див. табл. 6.7).

При вивченні активності ферментів системи енергозабезпечення клітин при ГП та введенні LALG та AG, ми встановили, що активність СДГ у нирках зростає 18 %, а ЦХО на 15 % відповідно до термінів дослідження (рис. 6.4).

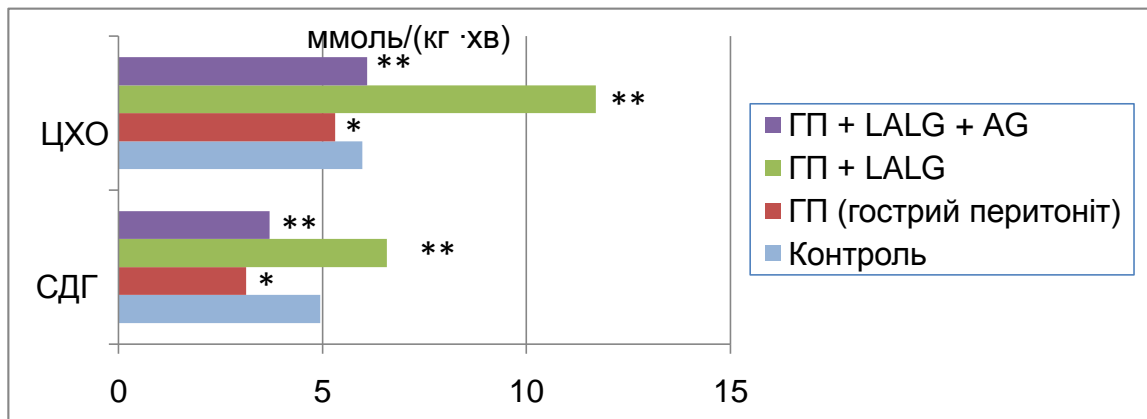


Рис. 6.4. Зміни активності СДГ і ЦХО у нирках тварин II, III і V серії 3 групи при гострому перитоніті та поєднаному введенні глутаргіну і аміногуанідину.

При цьому активність мітохондріальних ферментів у нирках нижче (СДГ – на 44 % та ЦХО – на 48 %) при комбінованому введенні LALG та AG, ніж при окремому застосуванні LALG (див. рис. 6.4).

Таким чином, при поєднаному застосуванні L-аргініну-L-глутамату і аміногуанідину виникають аналогічні зміни, які відмічено у групі тварин, що отримували L-аргініну-L-глутамат, проте виражені меншою мірою.

Отже, аналізуючи результати досліджень, присвячених вивченню впливу аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату і рекомбінантної супероксиддисмутази та селективного інгібітора індукцибельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину на метаболічні процеси у печінці та нирках при гострому експериментальному перитоніті можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Комбіноване застосування L-аргініну-L-глутамату та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази супроводжується зниженням показників пероксидного окиснення ліпідів, підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи та ферментів тканинного дихання, зростанням вмісту нітрит-аніону, рівня сечовини та протизапальних цитокінів.

2. Позитивний вплив на стан печінки та нирок при гострому перитоніті є вищим при застосуванні аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази, ніж при введенні L-аргініну-L-глутамату.

3. При комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину спостерігається пригнічення процесів переокиснення мембранних ліпідів, зростання активності ферментів антиоксидантної системи та тканинного дихання, підвищення вмісту нітрит-аніону та рівня сечовини у сироватці крові, проте ступінь позитивного впливу при комбінованому введенні L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину на стан печінки та нирок при гострому перитоніті виражений меншою мірою, ніж при окремому застосуванні L-аргініну-L-глутамату.

4. Комбіноване введення L-аргініну-L-глутамату і аміногуанідину нівелює позитивний вплив останнього на показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та перешкоджає нормалізації активності мітохондріальних ферментів при ГП, що підтверджує припущення про те, що активність L-аргініну-L-глутамату певним чином зв'язана з його здатністю стимулювати синтез оксиду азоту.

Результати досліджень, представлених у даному розділі, опубліковані у таких наукових працях [167, 168, 217, 219, 220, 224].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Перитоніт – одне з найважчих ускладнень гострих хірургічних захворювань, оперативних втручань на органах черевної порожнини – є найбільш актуальною проблемою в невідкладній хірургії [144, 246]. На сьогодні, у ситуації зростаючої резистентності мікроорганізмів, незважаючи на використання ефективних сучасних методів детоксикації, завдання лікування гострого перитоніту залишається невирішеною проблемою медицини і не втрачає своєї актуальності [11]. Це підтверджується високим рівнем летальності при ГП, який складає від 28 до 84 % [1, 64, 143, 171], зростанням частоти ускладнень, суттєвими економічними витратами при даній патології [52]. За сучасною концепцією, ГП є класичною моделлю гострого абдомінального сепсису [53]. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених проблемі сепсису, біля 2 тис. в рік, результати лікування хворих на сепсис залишаються незадовільними [91]. Так, летальність при сепсисі за останні 50 років зменшилась лише на 20 % і на початку XXI століття в середньому складає близько 40 % [91], але зберігається її високий відсоток (40-90 %) при септичному шоці та поліорганній недостатності [191, 202]. За даними ВООЗ від септицемії вмирає більше людей, ніж від черевного тифу, дизентерії, поліомієліту, дифтерії, скарлатини, коклюшу і менінгококової інфекції разом взятих [191]. Серед причин смертності сепсис посідає 13 місце. Щодня у Західній Європі від нього гине близько 1400 чоловік [16, 191].

Серед основних пошкоджуючих факторів, які лежать в основі патогенезу перитоніту, слід, у першу чергу, відзначити окислювальний стрес і ендогенну інтоксикацію [23, 118]. Ендогенне інфікування поглиблює тяжкі розлади гемостазу, спричинені бактеріальною токсемією, зумовлює подальше порушення процесів метаболізму і сприяє накопиченню недоокиснених

токсичних продуктів. Виникає стан тканинної гіпоксії, за якого активізуються вільнорадикальні процеси, особливо пероксидне окиснення ліпідів [204, 205]. Активні форми кисню і продукти ПОЛ сприяють виникненню та прогресуванню деструктивних процесів, які призводять до зворотних та незворотних порушень на системному, органному, тканинному, клітинному та молекулярному рівнях і супроводжуються пригніченням природної детоксикації організму. Центральне місце серед органів детоксикації займає печінка, яка здійснює біотрансформацію практично всіх гідрофобних і частини гідрофільних субстанцій. Тяжкі дистрофічні процеси, які виникають при перитоніті, спричиняють зниження знешкоджуючої, антитоксичної та білоксинтезуючої функцій печінки, що, у свою чергу, призводить до порушення біотрансформації токсинів та лікарських препаратів [23]. В тих випадках, коли дистрофічний процес в гепатоцитах досягає критичного рівня, печінка з органу детоксикації перетворюється в місце утворення високотоксичних продуктів некробіозу і порушеного метаболізму. Вони нерідко являють для організму ще більшу небезпеку, ніж первинний осередок патологічного процесу. Зниження функціонального резерву печінки призводить, з одного боку, до виникнення печінкової недостатності, а з іншого – до різкого посилення ендогенної інтоксикації [23]. Важливу роль у прогресуванні ГП відіграють також метаболічні порушення, зумовлені прямою дією ендотоксинів на нирки, так і порушення, зумовлені посиленням мікроциркуляторних змін в паренхімі нирок. Поєднання описаних вище реакцій тягне за собою розвиток ушкоджень нефроцитів і формування в подальшому картини недостатності нирок [204, 205]. Масивне ушкодження тканин, особливо у поєднанні з інфікуванням грамнегативною мікрофлорою, супроводжується поширеною неконтрольованою активацією макрофагів, вивільненням великої кількості медіаторів запалення, цитокінів, які надходять у загальний кровотік і викликають синдром системної запальної відповіді, септичний шок та поліорганну недостатність [96, 229].

В останні десятиліття особлива увага дослідників усього світу, в тому числі й вітчизняних, приділяється вивченню системи оксиду азоту (NO). Згідно із сучасними даними, NO розглядається як важливий регулятор, який бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах в організмі та метаболізмі клітин і тканин [141, 286, 290, 307]. NO, завдяки своїм вазодилататорним властивостям, відіграє важливу і неоднозначну роль у патогенезі ряду захворювань [63, 85, 104, 108, 209]. Разом з тим залишаються недостатньо висвітленими питання участі системи оксиду азоту у патогенезі перитоніту та його ускладнень [239, 255, 285, 305]. Доведено, що гіперпродукція NO в результаті активації iNOS є одним із пускових механізмів розвитку запального процесу, зокрема при перитоніті [8, 129, 266, 277, 285, 287]. На протилежність цьому, існують повідомлення про порушення синтезу та біодоступності NO при цій патології, яке пов'язано із дефіцитом субстрату для синтезу NO – L-аргініну і потребує корекції за допомогою екзогенного введення цієї амінокислоти [242, 256, 274, 289, 304]. У ряді робіт описуються як позитивні, так і негативні ефекти NO при перитоніті [275, 273, 281]. Доведено, що негативна дія оксиду азоту реалізується при його взаємодії з супероксидним аніон-радикалом, що призводить до утворення високотоксичного пероксинітриду ( $\text{ONOO}^-$ ) і визначає ступінь вираженості ендотоксикозу при окиснювальному стресі [97, 120]. Така реакція починає переважати у випадку недостатньої активності супероксиддисмутази, роль якої полягає у дисмутації супероксидних аніон-радикалів з утворенням менш реакційно здатного пероксиду водню [39, 110]. Залишаються в центрі уваги питання впливу попередників [244, 255, 263, 302] та блокаторів синтезу оксиду азоту [259, 268] при ГП, проте трактування виникаючих ефектів також нерідко суперечливі [8, 33, 38, 67, 114, 309].

Дослідженнями останніх років доведено протекторну дію вітчизняного препарату L-аргініну-L-глутамату при багатьох патологічних станах, яка завдячує його складовій – L-аргініну і реалізується через вплив на систему оксиду азоту [26, 35, 36, 136, 151, 160]. Серед широкого спектру

фармакологічних ефектів L-аргініну-L-глутамату домінуюче місце займають антитоксичні, антиоксидантні, антигіпоксичні ефекти [99, 106]. З огляду на вищезазначене доцільним було вивчення впливу L-аргініну-L-глутамату (глутаргіну) на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому перитоніті.

Доведена важливість подальших пошукових досліджень засобів, які б ефективно впливали на початкові ланки вільнорадикальних процесів при гострому перитоніті. На сьогодні одним з таких засобів є отриманий генно-інженерним методом препарат ферменту-антиоксиданта супероксиддисмутази (SODrec), яка діючи на початкових стадіях вільнорадикального окиснення гальмує цей процес і, таким чином, зменшує токсичний вплив активних форм кисню на внутрішні органи.

Все вищезазначене спонукало нас до проведення досліджень з метою з'ясування впливу регуляторів системи оксиду азоту та рекомбінантної супероксиддисмутази на окремі ланки патогенезу ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті та доцільності застосування аргініновмісного препарату L-аргініну-L-глутамату і препарату супероксиддисмутази для корекції змін, що виникають.

Ступінь ендогенної інтоксикації піддослідних тварин оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ<sub>1</sub>, МСМ<sub>2</sub>), еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ), за концентрацією прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6) та вмістом протизапальних цитокінів (ІЛ-10). У сироватці крові щурів визначали: рівень сечовини та вміст оксиду азоту.

Про ураження внутрішніх органів (печінки та нирок) експериментальних тварин робили висновки за показниками ПОЛ (ГПЛ та ТБП), вмістом і активністю антиоксидантної системи (активність супероксиддисмутази, каталази, вміст відновленого глутатіону), показниками функціонального стану мітохондрій (активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази). Біохімічні дослідження проводили у контрольних та дослідних групах тварин через 12, 24 і 48 год після моделювання ГП.

Дослідженнями останніх років переконливо доведено, що запальна реакція, яка виникає при перитоніті, призводить до виснаження захисно-компенсаторних резервів організму і є головною причиною ендогенної інтоксикації, яка залучає в патологічний процес всі органи та системи і визначає прогноз захворювання, призводить до розвитку абдомінального сепсису, синдрому системної запальної відповіді та поліорганної недостатності [12, 139]. У результаті проведених досліджень у щурів із гострим перитонітом було встановлено достовірне зростання вмісту маркерів ендогенної інтоксикації, таких як МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub>: через 12 год – на 39 і 32 %, 24 год – на 63 і 56 %, 48 год – на 80 і 72 %, відмічено також зростання вмісту сечовини у сироватці тварин на 20, 38 і 39 % ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів дослідження. Найбільш виражені зміни спостерігалися у дослідній групі тварин через 48 год після моделювання патології. Таким чином, рівень МСМ у сироватці крові є об'єктивним критерієм вираженості ступеня ендогенної інтоксикації і розповсюдження запального процесу. Отримані результати узгоджуються із даними інших дослідників, якими доведено, що розвиток перитоніту супроводжується наростанням ендогенної інтоксикації, тяжкість якої статистично корелює з рівнем МСМ [90]. По мірі прогресування перитоніту рівень МСМ у сироватці крові зростає, що є прогностичним чинником у плані розвитку гнійних ускладнень [48]. МСМ – 200-500 дальтон (низькомолекулярні пептиди, попередники нуклеопротейдів) самі володіють вираженою токсичністю і, крім того, призводять до дезорганізації функцій різних медіаторних систем організму. Діючи на рецепторний апарат очеревини, вказані фактори дуже швидко викликають стресові реакції, що ведуть до порушення гомеостазу і “запускають” запалення в очеревині. Отже, вже на самих ранніх етапах розвитку запалення при ГП, виникає і швидко зростає інтоксикація [131]. Збільшення концентрації середніх молекул у групі тварин з ГП в порівнянні з тваринами контрольної групи свідчить про потужну інтоксикацію в організмі внаслідок виражених ексудативних процесів [31, 43, 78].

Слід відмітити, що у тварин з ГП (48 год) зростав у сироватці крові ЕП на 73 %, порівняно із показниками інтактних тварин, що підтверджує накопичення токсичних продуктів [12, 64]. У сироватці крові тварин з ГП (через 48 год) спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$  у 29 разів і ІЛ-1 $\beta$  у 2,3 раза, рівень ІЛ-6 зростав у сироватці крові у 8 разів, що свідчило про наявність запалення у піддослідних тварин і відображало активність запального процесу. Відмічено також зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 – на 15 % ( $p < 0,01$ ). Отже, надмірна і неконтрольована продукція запальних цитокінів може вважатися однією із причин розвитку поліорганної недостатності у тварин із ГП. Значне підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів з ГП можна розцінювати як специфічний прояв органічної патології внутрішніх органів [27, 52, 96, 130, 208, 258].

Про зростання процесів деградації клітинних та субклітинних мембран у печінці при ГП також свідчила активація процесів утворення сечовини у дослідах. Ми спостерігали достовірне підвищення її вмісту у сироватці крові у щурів з ГП, що підтверджується даними інших авторів [14, 194]. Нами також відмічено при ГП достовірне зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  (стабільного метаболіту NO) у сироватці крові на 20 % ( $p < 0,001$ ), 39 % ( $p < 0,001$ ) і 45 % ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів дослідження, що опосередковано свідчить про порушення синтезу NO, ймовірно, внаслідок зниження біодоступності субстрату для його синтезу – L-аргініну [242, 256, 274, 289, 304].

Оксид азоту, що синтезується з L-аргініну під впливом iNOS, реагує з супероксидним аніон-радикалом. В результаті цієї взаємодії утворюється пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ), який є потужним оксидантом і цитотоксичним агентом, який здатний індукувати процеси ПОЛ у мембранах і ліпопротеїнах сироватки крові [129]. Відома важлива роль у патогенезі критичних станів порушення співвідношення між процесами пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантною системою (ферментної і неферментної



її ланок) [48]. Саме з цими механізмами пов'язують одну з причин розвитку несприятливих наслідків та ускладнень при перитоніті.

На ранніх термінах розвитку захворювання активацію ПОЛ можна розглядати як наслідок накопичення надлишкової кількості вільних радикалів. Причинами надлишкового утворення кисневих радикалів в ході розвитку патологічного процесу можна рахувати гіпоксію, порушення мікроциркуляції, зниження антиоксидантної активності та інші процеси, які при прогресуванні захворювання не дозволяють реалізувати адаптаційно-компенсаторну перебудову гомеостатичних реакцій [247].

При аналізі результатів проведених нами досліджень встановлено, що у гомогенатах печінки білих нелінійних самців-щурів відбувались порушення у системі прооксиданти-антиоксиданти, що проявлялись зростанням вмісту ГПЛ та ТБК у гомогенатах печінки: через 12 год – на 36 і 44 % ( $p < 0,001$ ), 24 год – на 69 і 68 % ( $p < 0,001$ ), 48 год – на 79 ( $p < 0,001$ ) і 90 % ( $p < 0,001$ ) і свідчили про активацію вільнорадикальних процесів, які призводили до накопичення продуктів ПОЛ у печінці піддослідних тварин.

Зростання вмісту продуктів ПОЛ відбувалось на тлі зниженого вмісту  $\text{NO}_2^-$ : 25 % ( $p < 0,001$ ), 43 % ( $p < 0,001$ ) та 47 % ( $p < 0,001$ ), відповідно до термінів дослідження. Згідно даних літератури, продукти ПОЛ виступають в якості модуляторів у вогнищі запалення, суттєво впливаючи на метаболічну активність фагоцитованих клітин, регулюючи тим самим вираженість запальної реакції [18, 115]. Захист від пошкоджуючої дії вільних радикалів і продуктів ПОЛ здійснюється багатокомпонентною системою антиоксидантів. Велике значення має збалансоване співвідношення активності основного ферменту антирадикального захисту – СОД і ферментів, метаболізуючих пероксид водню – каталази і пероксидаз. В захисті мембранних структур клітин ведучу роль відводять глутатіонзалежним ферментам, що здійснюють детоксикацію органічних гідропероксидів [82, 115, 140].

Результати досліджень доводять, що при ГП у печінці тварин відбувалось зменшення активності та вмісту компонентів АОС. Так, активність СОД зменшилась у гомогенатах печінки 12 год – на 45 %, 24 год – на 57 %, 48 год – на 65 % –  $p < 0,001$ ; функціональна здатність КТ знижувалась у печінці на 20 % (12 год), 26 % (24 год), 46 % (48 год) –  $p < 0,001$ . Поряд з цим, нами встановлено, що вищевказані зміни супроводжувались падінням кількості відновленого глутатіону у печінці на 32 % (12 год), 37 % (24 год) та 48 % ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів експерименту. Таким чином, процеси ПОЛ займають важливу роль у реалізації чинників пошкодження при перитоніті. Надмірна активація процесів ПОЛ на тлі виснаження системи АОЗ призводить до прогресування запального процесу [18, 43, 273], що спостерігалось і у наших експериментах.

У гомогенатах печінки через 12, 24 і 48 год експерименту виявлено зниження активності мітохондріальних ферментів, порівняно із показниками інтактних тварин: СДГ – на 18, 31, 51 % ( $p < 0,001$ ) та активності ЦХО – на 15, 27, 35 % ( $p < 0,001$ ).

Загальновідомо, що активація вільнорадикального окиснення неминуче призводить до підвищення проникності мембран, що зумовлює подальше порушення нормального функціонування електронотранспортних ланцюгів, локалізованих в мікосомах та мітохондріях [149, 176, 198, 238]. Порушення мітохондріальних функцій є універсальним патологічним механізмом, який може сприяти розвитку дефіциту енергозалежних процесів у клітині, активізації вільнорадикальних реакцій та ініціації механізмів програмованої клітинної загибелі. Як свідчать результати досліджень, при ГП відбувається зниження інтенсивності тканинного дихання. Зокрема, встановлене суттєве пригнічення швидкості окиснення мітохондріальних ферментів, про що свідчить зниження активності СДГ та ЦХО при ГП у печінці, що сприяє прогресуванню мітохондріальної дисфункції в органах-мішенях і призводить до мультиорганної недостатності [149, 252, 295, 308].

Аналогічні зміни спостерігались у нирках. Встановлено, що у щурів з ГП у гомогенатах нирок знижувався вміст  $\text{NO}_2^-$  на 18 % (через 12 год,  $p < 0,01$ ), 34 % (24 год,  $p < 0,001$ ) та 41 % (48 год,  $p < 0,001$ ) відповідно. Це супроводжувалось інтенсифікуванням процесів ПОЛ у нирках, що призводило до зростання вмісту ГПЛ і ТБП – на 31 і 41 % (12 год), на 57 і 63 % (24 год), на 73 і 83 % (48 год) – ( $p < 0,001$ ) і було важливим патогенетичним механізмом ураження нирок при ГП. Активність антиоксидантної системи при цьому значно знижувалась. У нирках спостерігалось достовірне пригнічення активності антиоксидантних ферментів: СОД через 12 год – на 41 %, 24 год – на 54 %, 48 год – на 56 % –  $p < 0,001$ ; КТ – на 17 % (12 год,  $p < 0,01$ ), 21 % (24 год,  $p < 0,001$ ), 36 % (48 год,  $p < 0,001$ ). Вміст ВГ у гомогенатах нирок знижувався на 24, 33 та 44 % – ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів дослідження.

Про деструктивні процеси на рівні мітохондріальних мембран свідчило зниження активності СДГ у нирках (на 14, 29, 38 % –  $p < 0,001$ ) і ЦХО – на 12 % ( $p < 0,05$ ), 23 % ( $p < 0,01$ ), 27 % ( $p < 0,001$ ) у нирках, відповідно через 12 год, 24 год та 48 год.

Таким чином, підсумовуючи результати дослідження, представлені у даному розділі, слід відмітити, що надмірна активація вільнорадикальних процесів на фоні виснаження системи антиоксидантного захисту, зниження активності енергозабезпечуючих процесів у мітохондріях супроводжувались розвитком ендотоксикозу та відбувались на тлі зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах органів та сироватці крові. Активація процесів пероксидного окиснення мембранних ліпідів у внутрішніх органах при гострому перитоніті підтверджується даними інших авторів [18, 24, 129]. Деструктивні процеси при гострому перитоніті призводили до нагромадження у крові молекул середньої маси ( $\text{MCM}_1$ ,  $\text{MCM}_2$ ), які є маркерами ендогенної інтоксикації. Відмічене зниження вмісту стабільного метаболіту  $\text{NO} - \text{NO}_2^-$  у печінці та нирках, ймовірно, пов'язано із порушенням синтезу  $\text{NO}$  у цих умовах.

Виходячи із вищенаведених даних та враховуючи різноплановість змін, які виникають при перитоніті, доцільно було вивчити активність вітчизняного препарату L-аргініну-L-глутамату на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті, гепатопротекторні, антиоксидантні, антигіпоксичні, гіпоамоніємічні властивості якого переконливо доведені і який одночасно є попередником синтезу NO.

За результатами досліджень, при застосуванні L-аргініну-L-глутамату у тварин з гострим перитонітом спостерігалось зниження вмісту  $MCM_1$  і  $MCM_2$  у сироватці крові: на 35 і 37 % ( $p < 0,001$ , через 12 год), на 25 і 22 % ( $p < 0,001$ , через 24 год), на 49 і 55 % – ( $p < 0,001$ , через 48 год), порівняно з тваринами із ГП, які не отримували корекції. Препарат L-аргініну-L-глутамат зменшував інтенсивність метаболічної інтоксикації у піддослідних тварин та проявляв виражені детоксикуючі властивості, що підтверджують і інші дослідники [207]. Слід зазначити, що при введенні L-аргініну-L-глутамату тваринам з перитонітом відчутно зростав рівень сечовини у сироватці крові: на 16, 20, 29 % – ( $p < 0,001$ ) відповідно до групи тварин із ГП, яким не проводилась корекція. Зростання вмісту сечовини у сироватці крові щурів під впливом глутаргіну, на нашу думку, демонструє гіпоамоніємічну дію останнього, механізм якої полягає в активації зв'язування аміаку в орнітиновому циклі уреогенезу [9, 106, 151, 189]. Разом з цим, під впливом L-аргініну-L-глутамату відбувалось зменшення рівня еритроцитарного індексу інтоксикації у сироватці крові експериментальних тварин на 15 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з тваринами із ГП. Виходячи з того, що сорбційна активність еритроцитів є неспецифічною характеристикою ендогенної інтоксикації можна припустити, що даний препарат відновлює структуру і знижує проникливість мембран еритроцитів та є потужним цитопротектором, який володіє дезінтоксикуючою дією. Встановлено, що L-аргініну-L-глутамат при його попередньому введенні сприяв достовірному зниженню рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$  на 16 % , IL-1 $\beta$  на 25 % і IL-6 на 28 % та зростанню рівня протизапального цитокіну – IL-10 на

30 %. Глутаргін згладжував дисбаланс у системі цитокінів, що пояснює зменшення ступеня виразності запальних проявів і дозволяє стверджувати про наявність у застосованого препарату корекції імуномодельючих властивостей. Про подібні зміни знаходимо інформацію і у інших дослідників [312], які досліджували роль NO в його здатності зменшувати пошкодження печінки на моделі геморагічного шоку у тварин.

Рівень  $\text{NO}_2^-$  у сироватці крові піддослідних тварин з ГП через 48 год після моделювання патології під впливом L-аргініну-L-глутамату зростав у сироватці крові на 125 % та не відрізнявся від аналогічного показника в інтактних тварин. Це, ймовірно, пов'язано з наявністю в його складі L-аргініну – основного субстрату для синтезу NO. Підтвердження цьому знаходимо у роботах інших дослідників [122, 160]. Підвищення вмісту  $\text{NO}_2^-$  під впливом L-аргініну-L-глутамату спостерігалось і у гомогенатах печінки на 60, 86 і 130 % – ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів розвитку перитоніту. Одночасно у печінці спостерігалось зменшення вмісту ГПЛ через 12, 24 і 48 год на 17, 27 і 38 % ( $p < 0,001$ ) та вмісту ТБП: на 18 % – через 12 год, на 26 % – через 24 год, на 37 % – через 48 год ( $p < 0,001$ ), порівняно з тваринами із ГП без корекції. Це свідчило про інгібування процесів пероксидного окиснення ліпідів за введення L-аргініну-L-глутамату і знаходить підтвердження у результатах спостережень інших науковців [122, 123]. При застосуванні L-аргініну-L-глутамату (LALG) спостерігалось відновлення активності СОД і КТ (через 12 год – на 48 ( $p < 0,05$ ) та 45 % ( $p < 0,001$ ), 24 год – 81 ( $p < 0,01$ ) та 57 % ( $p < 0,001$ ), 48 год – 102 та 76 %,  $p < 0,001$ ) та зростання вмісту ВГ (на 29 %, 36 % та 55 % – ( $p < 0,001$ ) відповідно до термінів розвитку ГП).

Активність СДГ та ЦХО у тварин, яким вводили L-аргініну-L-глутамат, також зростала відповідно до стадії розвитку патологічного процесу: на 31 і 30 % (12 год), на 107 і 91 % (24 год), на 130 і 129 % (48 год) –  $p < 0,001$ . Таким чином, аргініновмісний препарат L-аргініну-L-глутамат при ГП сприяв відновленню показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та

функціонального стану мітохондрій на тлі зростаючого рівня  $\text{NO}_2^-$  у печінці, що певною мірою, завдячує його здатності активізувати синтез оксиду азоту, що підтверджувалось зростанням вмісту стабільного метаболіту останнього у печінці і узгоджується з дослідженнями інших науковців [122, 160].

Подібна динаміка змін досліджуваних показників спостерігалась й у гомогенатах нирок при застосуванні L-аргініну-L-глутамату у тварин з ГП. Так, вміст  $\text{NO}_2^-$  зростав на 122 % в нирках, порівняно з серією тварин з ГП, що, як зазначалось вище, може бути пов'язано із відновленням синтезу оксиду азоту за рахунок постачання NO-синтази субстратом [122, 136].

У цій серії дослідів у гомогенатах нирок відмічено зниження вмісту ГПЛ та ТБП відповідно на 34 і 31 %, порівняно із групою тварин із ГП, що пов'язують із дією LALG знижувати інтенсивність процесів ПОЛ, завдяки своїй здатності стимулювати синтез NO, вступати в реакцію із супероксидним аніон-радикалом і слугувати пасткою для синглетного кисню і гідроксильного радикалу [35], та відновлювати активність АОС, про що свідчить зростання активності антиоксидантних ферментів: СОД і КТ у нирковій тканині на 91 і 61 %. Відмічено підвищення вмісту ВГ на 46 %, порівняно з відповідним показником у тварин із перитонітом без корекції через 48 годин експерименту. Порівнюючи отримані результати, можна сказати, що введення L-аргініну-L-глутамату супроводжувалось пригніченням процесів ПОЛ та відновленням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи: СОД, КТ, ВГ. Дані досліджень підтверджують результати спостережень інших авторів і можуть бути свідченням антиоксидантної активності L-аргініну-L-глутамату [99, 122, 136].

Зростання активності мітохондріальних ферментів під впливом LALG свідчило про відновлення у гепато- та нефроцитах процесів синтезу макроергічних сполук та підтверджує позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату на стан печінки і нирок при ГП. Так, активність СДГ та ЦХО у тварин, яким вводили LALG, зростала відповідно до стадії розвитку

патологічного процесу: у гомогенатах нирок на 114 і 116 % (48 год,  $p < 0,001$ ), порівняно з групою тварин із ГП, що вказує, на нашу думку, на спроможність препарату зв'язувати токсичні речовини, зменшувати прояви оксидативного стресу, відновлювати цілісність клітинних та субклітинних мембран, покращувати енергозабезпечення і функціонування ферментних систем. Зазначені зміни узгоджуються з результатами інших дослідників, які з'ясовували вплив L-аргініну в концентраціях 10 і 20 мг/л на процеси тканинного дихання *in vitro* [65] та досліджували зміни функціонального стану мітохондрій щурів з різною резистентністю до гіпоксії за умов різних шляхів надходження відновлених еквівалентів у дихальний ланцюг мітохондрій під впливом зміни стану NO-ергічної ланки регуляції [125].

Таким чином, введення L-аргініну-L-глутамату при ГП супроводжувалось пригніченням процесів ліпопероксидації, відновленням активності антиоксидантної системи у печінці та нирках на тлі зростання вмісту  $\text{NO}_2^-$ . Позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату на стан внутрішніх органів при гострому перитоніті завдячував зниженню активності пероксидного окиснення ліпідів, зменшенню проявів "метаболічної інтоксикації". Гепато- і нефропротекторна дія L-аргініну-L-глутамату при гострому перитоніті, в тому числі, реалізувалась завдяки його складовій L-аргініну та здійснювалась через систему оксиду азоту.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу селективного інгібітора індукбельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину (AG) на стан печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті. Встановлено, що введення селективного блокатора iNOS аміногуанідину супроводжувалось зниженням виживання піддослідних тварин на 25 %, що ймовірно пов'язане із блокуванням індукбельної ізоформи NO-синтази. Про зменшення рівня виживання експериментальних тварин, яким перед моделюванням патології попередньо вводили блокатор NO-синтази вказують і інші науковці [80, 164]. Застосування аміногуанідину приводить до зростання вмісту у сироватці крові молекул середньої маси  $\text{MCM}_1$  і  $\text{MCM}_2$  (на

15 %,  $p < 0,001$  та 12 %,  $p < 0,01$ ) через 48 год після моделювання експерименту та зростання рівня сечовини на 36 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з групою патології. При введенні аміногуанідину спостерігалось збільшення концентрації ФНП- $\alpha$  на 4 % та ІЛ-6 на 11 % (48 год), порівняно із показниками тварин з ГП. Зростання ендогенної інтоксикації відбувалось на тлі подальшого прогресування процесів пероксидного окиснення ліпідів та гальмування синтезу оксиду азоту.

Встановлено, що при введенні аміногуанідину  $\text{NO}_2^-$  був нижчим на 30 % ( $p < 0,001$ ) у сироватці крові, на 31 % ( $p < 0,001$ ) – у печінці і на 27 % ( $p < 0,001$ ) – у нирках, порівняно з тваринами з ГП, що, ймовірно, пов'язано із порушенням процесів синтезу NO. Пригнічення процесів синтезу оксиду азоту на тлі застосування інгібіторів NO-синтази підтвердилось результатами досліджень інших науковців [135, 164, 214].

Ступінь активації процесів переокиснення мембранних ліпідів у цій серії дослідів був вищим у порівнянні з тваринами з ГП. Зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  супроводжувалось накопиченням у гомогенатах органів продуктів пероксидної деградації ліпідних компонентів гепато- і нефроцитів. Так, вміст ГПЛ та ТБК зростав у печінці на 18 і 14 % та у гомогенатах нирок збільшувався на 16 і 11 % порівняно із показниками групи тварин з ГП, відповідно до термінів експерименту. За даними деяких дослідників [45, 135], такі зміни при введенні інгібіторів синтезу NO можуть бути обумовлені зменшенням спряженості дихання та фосфорилування, що, у свою чергу, викликало посилення активності процесів ПОЛ. Дані досліджень про прогресування під впливом блокаторів NOS проявів оксидативного стресу знайшли підтвердження у роботах інших дослідників [150, 216].

При застосуванні AG встановлене достовірне зниження активності ферментів антиоксидантного захисту відносно таких показників у групі тварин з експериментальним ГП. Так, активність СОД достовірно зменшувалась у гомогенатах печінки та нирок – на 24 і 19 %, КТ – на 28 і 22 %, порівняно з ГП. Одночасно спостерігалось виснаження пулу ВГ, вміст



якого знижувався на 23 % (печінка) і 18 % (нирки). Пригнічення активності антиоксидантних ферментів та одночасне зменшення рівня відновленого глутатіону на тлі введення селективного інгібітора індукцибельної ізоформи NO-синтази – аміногуанідину пов'язують із дією препарату блокувати індукцибельну NOS, що має відношення до продукції оксиду азоту і здатністю викликати розлади в прооксидантно-антиоксидантній системі.

Крім цього, на тлі застосування інгібітора NO-синтази відбувалось порушення функціонування електроннотранспортного ланцюга мітохондрій, що проявлялось зниженням активності СДГ та ЦХО у гомогенатах внутрішніх органів – на 25 ( $p < 0,001$ ) і 22 % ( $p < 0,001$ ) у печінці та на 18 ( $p < 0,001$ ) і 15 % ( $p < 0,01$ ) у нирках, порівняно з тваринами із ГП. Можна припустити, що пригнічення енергозабезпечувальних процесів у мітохондріях було ознакою наростання метаболічних порушень [149]. АГ при гострому експериментальному перитоніті сприяв подальшому прогресуванню у печінці та нирках процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниженню активності антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій, зростанню показників ендогенної інтоксикації.

У групі тварин, яким з метою корекції вводили препарат рекомбінантної супероксиддисмутази, спостерігалось достовірне зниження вмісту у сироватці крові молекул середньої маси відносно таких показників у групі тварин з експериментальним ГП: МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> на 22 і 16 % (через 12 год), на 36 і 30 % (через 24 год), на 41 і 34 % (через 48 год,  $p < 0,001$ ) та зниження вмісту сечовини на 7 і 16 % і зростання на 9 % відповідно до термінів розвитку захворювання. У групі тварин, які отримували препарат SODres, зменшувався еритроцитарний індекс інтоксикації на 26 % (через 48 год,  $p < 0,001$ ), порівняно з тваринами із перитонітом без корекції. Отримані нами результати узгоджуються із даними літератури, які підтверджують, що у розвитку даної патології задіяні численні патогенетичні механізми, які супроводжуються активацією процесів ПОЛ та зниженням активності системи АОЗ, що, у свою чергу, призводять до розвитку уражень внутрішніх

органів [192, 201]. При введенні SODrec з метою корекції через 12, 24 і 48 год після моделювання гострого перитоніту відбувалось зниження рівня показників ендогенної інтоксикації. Можна припустити, що позитивний вплив SODrec реалізувався за рахунок нейтралізації супероксидного аніон-радикалу з наступним зменшенням утворення пероксинітриду [110].

У сироватці крові експериментальних тварин з ГП, яким вводили SODrec, через 48 год розвитку патології встановлено достовірне зниження рівнів прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 – на 23 ( $p < 0,001$ ), 40 ( $p < 0,01$ ) та 45 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Рівень IL-10, навпаки, зростав на 58 % ( $p < 0,001$ ). Відомо, що TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 виступають важливими медіаторами у виникненні системної запальної відповіді при дії ушкоджуючих факторів, що в результаті і зумовлює розвиток поліорганної недостатності при ГП [88, 180]. Проведеними дослідженнями у щурів із гострим перитонітом було встановлено достовірне підвищення рівня прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і IL-6) у сироватці крові, що свідчить про наявність запалення у піддослідних тварин і відображає активність запального процесу. Рекомбінантна супероксиддисмутаза позитивно впливає на баланс цитокінів у сироватці крові щурів при ГП, що можна розглядати як її можливу здатність до пригнічення процесів запалення. Разом з тим, слід зазначити, що патогенетичні аспекти ролі цитокінів при ГП залишаються до кінця не вивченими, але визначення їх концентрацій у сироватці крові щурів із даною патологією має наукове-практичне значення і пошуки у цьому напрямку необхідно продовжувати, що дозволить підвищити ефективність діагностики та якість лікування перитоніту.

При введенні SODrec тваринам з ГП відбувалось достовірне зменшення рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у сироватці крові на 11, 14, 14 % ( $p < 0,01$ ); у печінці на 12 ( $p < 0,05$ ), 15 ( $p < 0,01$ ), 17 % ( $p < 0,05$ ), та у нирках на 8, 11 і 13 % ( $p < 0,05$ ) на 12, 24 і 48 год розвитку перитоніту. На тлі зменшення синтезу оксиду азоту при ГП спостерігалось пригнічення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів. Так, через 12, 24 і 48 год перитоніту у гомогенатах печінки та нирок

відмічалось зниження вмісту ГПЛ у печінці – на 23 ( $p < 0,001$ ), 32 ( $p < 0,01$ ), 40 % ( $p < 0,001$ ) та у нирках – на 13 ( $p < 0,05$ ), 28 ( $p < 0,001$ ) і 36 % ( $p < 0,001$ ) і ТБП – у печінці на 21, 30 і 35 % ( $p < 0,001$ ) і у нирках на 15 ( $p < 0,01$ ), 26 ( $p < 0,001$ ) і 33 % ( $p < 0,001$ ), порівняно із ГП. Одночасно зростала активність СОД – на 53, 96 і 110 % ( $p < 0,001$ ) (у печінці) та 51, 88 і 97 % ( $p < 0,001$ ) (у нирках) і активність КТ – на 22, 30, 73 % ( $p < 0,001$ ) (у печінці) та 16, 23, 70 % ( $p < 0,001$ ) (у нирках) відповідно до термінів перитоніту. Спостерігалось зростання вмісту ВГ у печінці та нирках на 35, 41, 56 % та на 26, 35, 51 %. Відзначалось зростання активності СДГ – на 16, 38, 64 % (у печінці) і на 11, 35, 47 % (у нирках); активності ЦХО – на 11, 33, 43 % (у печінці) і на 8, 20, 22 % (у нирках) через 12, 24 і 48 год експерименту. Як відомо, при запаленні зростає інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення. Активні форми кисню сприяють цитолітичним та імунокомплексним процесам, підсилюючи деструкцію мембранних фосфоліпідів, роз'єднуючи тканинне дихання та окислювальне фосфорилування. Системі генерації активних форм кисню протистоїть ендогенна антиокислювальна система, представлена ферментами-антиоксидантами, а також неферментативним ланцюгом. На сьогодні відомо, що оксид азоту – це єдина молекула, яка конкурує із супероксиддисмутазою за супероксидний аніон-радикал ( $O_2^-$ ), відповідно збільшення резервів СОД перешкоджає утворенню нового, потужного оксиданта – пероксинітриду ( $ONOO^-$ ) [110, 237]. Отримані нами дані свідчать, що SODres при його лікувально-профілактичному введенні зменшує ступінь ураження внутрішніх органів піддослідних тварин із ГП, проявляючи цитопротекторну дію на печінку та нирки тварин, забезпечує регуляцію інтенсивності вільнорадикального окиснення, спрямовану на стабілізацію мембранних структур клітини, зменшує вираженість і тривалість ендотоксикозу та ступінь пошкодження внутрішніх органів. Ці позитивні ефекти рексоду, ймовірно, реалізуються через зниження рівня супероксидного аніон-радикалу, що є важливим механізмом захисту від АФК.

Наступним етапом досліджень було з'ясування особливостей впливу L-аргініну-L-глутамату і препарату рекомбінантної супероксиддисмутази – рексоду при комбінованому їх застосуванні на стан внутрішніх органів (печінки та нирок) при гострому перитоніті. В процесі експериментів ми встановили, що при комбінованому застосуванні LALG та препарату SODrec при ГП відбувалось зниження рівня показників ендогенної інтоксикації і зростання синтезу оксиду азоту, вмісту сечовини та IL-10 у сироватці крові. Про це свідчило зниження у сироватці крові, у порівнянні з тваринами з ГП (48 год після моделювання експерименту), кількості MCM<sub>1</sub> і MCM<sub>2</sub> на 52 і 65 % (p<0,001), еритроцитарного індексу інтоксикації – на 34 % (p<0,001), достовірне зниження рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів – ФНП-α на 27 % (p<0,001), IL-1β на 52 % (p<0,001) і IL-6 на 55 % (p<0,001) та зростання рівня протизапального цитокіну – IL-10 на 75 % (p<0,001). Однак показники у цій групі тварин відрізнялись від аналогічних показників при окремому введенні L-аргініну-L-глутамату. Відмічено достовірне зниження рівня MCM<sub>1</sub> і MCM<sub>2</sub> у сироватці крові при комбінованому застосуванні LALG і SODrec, що було на 23 і 48 % нижче, ніж при монопризначенні LALG. Спостерігалось зниження у сироватці крові еритроцитарного індексу інтоксикації на 23 % (p<0,001) порівняно із показниками у групі тварин з ГП, які окремо отримували LALG. Водночас відбувалось зниження рівня у сироватці крові ФНП-α на 13 % (p<0,01), IL-1β на 36 % (p<0,001) і IL-6 на 38 % (p<0,001) та зростання рівня протизапального цитокіну – IL-10 на 34 % (p<0,01), порівняно із показниками тварин з ГП, яким вводили лише L-аргініну-L-глутамат.

Одночасно зростав у сироватці крові вміст сечовини на 33 % (порівняно з ГП) та 6 % (порівняно з ГП + LALG), а також зростав рівень NO<sub>2</sub><sup>-</sup> на 137 % (p<0,001) (порівняно з ГП) та на 5 % (порівняно з ГП + LALG).

Через 48 год експерименту поєднане застосування LALG і SODrec сприяло зниженню активності ПОЛ і супроводжувалось зменшенням у печінці: рівнів ГПЛ (на 48 %) і ТБП (на 45 %) та у нирках: ГПЛ (на 36 %),

ТБП (на 38 %), порівняно із групою тварин з ГП без корекції. Зниження вмісту ГПЛ (у печінці – на 13 %, у нирках – на 4 %) та ТБК-активних продуктів (у печінці – на 17 %, у нирках – на 10 %) більшою мірою проявлялось у групі щурів, які комбіновано отримували LALG та SODrec.

Отримані нами результати можна пояснити тим, що препарат рекомбінантної супероксиддисмутази при ГП знижував рівень супероксидного аніон-радикала, що було важливим механізмом захисту від активних форм кисню, зменшував вираження і тривалість ендотоксикозу та ступінь пошкодження внутрішніх органів.

При застосуванні тваринам LALG в комбінації з SODrec при ГП (48 год) встановлено зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у гомогенатах печінки на 141 %, що був вищим на 6 % у цій серії дослідів, порівняно з показниками у тварин з перитонітом, які отримували LALG. За комбінованого застосування L-аргініну-L-глутамату та рексоду встановлено зростання рівня  $\text{NO}_2^-$  у нирках на 139 %, порівняно з ГП, що був на 8 % вище, ніж рівень  $\text{NO}_2^-$  у тканині нирок тварин з ГП, які отримували LALG.

Результати досліджень показують, що при поєднаному застосуванні LALG і SODrec відбувалось відновлення ферментативної активності антиоксидантної системи: активність СОД та КТ зростала – на 119 та 81 % у гомогенатах печінки і на 112 та 78 % у гомогенатах нирок порівняно із показниками тварин з ГП без корекції. Однак ступінь активності ферментів АОЗ у III досліджуваний термін (48 год) був вищим у тканині печінки (СОД – на 12 % та КТ – на 7 % ) та нирок (СОД – на 11 % та КТ – на 10 % ) цієї серії дослідів, порівняно із показниками групи тварин, які отримували LALG. Поряд з цим, вищевказані зміни супроводжувались зростанням кількості ВГ у печінці – на 67 % та у нирках – на 56 % порівняно з групою тварин з експериментальним перитонітом і достовірно була вищою на 10 % (печінка) та на 7 % (нирки) при поєднаному застосуванні LALG і SODrec, ніж при окремому введенні LALG.

Разом з тим, результати досліджень показують, що на тлі поєданого застосування LALG і SODrec активність мітохондріальних ферментів СДГ і ЦХО зростала (у печінці – на 132 і 131 %, у нирках – на 125 і 128 %) і була вищою (у печінці – на 5 % та 15 %, у нирках – на 5 % та 6 %), ніж у серії тварин, які отримували LALG, що вказувало на відновлення процесів мітохондріального дихання. Отже, за умов даної патології при поєданому застосуванні LALG і SODrec проявили цитопротекторну дію на печінку та нирки піддослідних тварин. Це здійснювалось за рахунок постачання екзогенної активної форми СОД і зниження рівня супероксидного аніон-радикалу ( $O_2^-$ ) та відновлення синтезу NO, що знаходить підтвердження у раніше проведених експериментальних дослідженнях [167, 219, 221].

Таким чином, відмічений більш виражений позитивний вплив на стан печінки та нирок при поєданому застосуванні L-аргініну-L-глутамату і препарату рекомбінантної супероксиддисмутази за умов гострого перитоніту, ніж при їх окремому використанні, певною мірою завдячує їх здатності за такої комбінації активізувати синтез NO, гальмувати процеси пероксидного окиснення ліпідів на тлі відновлення активності і вмісту компонентів системи антиоксидантного захисту.

На протилежність цьому, позитивні ефекти на стан печінки та нирок при застосуванні L-аргініну-L-глутамату в комбінації з аміногуанідином були меншими, порівняно з результатами, отриманими при введенні лише L-аргініну-L-глутамату, що може бути зумовлене блокадою процесу утворення ендogenous оксиду азоту.

Зокрема, при комбінації тваринам з ГП L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину відбувалось зниження рівня ендogenous інтоксикації, про що свідчило достовірне зменшення вмісту  $MCM_1$  і  $MCM_2$  у сироватці крові на 20 і 15 %. Відмічено також зростання рівня сечовини у сироватці крові (на 15 %), порівняно із ГП. Проте, порівнюючи показники у серії, де використовувалося поєднання L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину, з аналогічними даними у групі тварин, які окремо одержували L-аргініну-L-

глутамат, встановлено, що при комбінації LALG і AG у сироватці крові зростання вмісту  $MCM_1$  і  $MCM_2$  (на 38 і 19 %) було істотнішим, ніж при монокорекції LALG і свідчить про наростання ендогенної інтоксикації. Вміст сечовини у сироватці при поєднаному застосуванні LALG і AG був достовірно нижчим на 17 % відповідно, ніж рівень при окремому введенні LALG. Під впливом комбінації LALG і AG у щурів відбувалось збільшення рівня  $NO_2^-$  у сироватці крові відповідно на 32 %, порівняно з ГП, проте рівень  $NO_2^-$  у сироватці крові був нижче на 36 % ( $p < 0,001$ ), порівняно із групою тварин, які отримували тільки LALG.

Одночасно відмічено, що комбінування вказаних агентів призводило до зниження вмісту ГПЛ та ТБП – на 14 і 21 % (печінка) та на 12 і 16 % (нирки) порівняно із ГП, проте у тварин даної серії досліджень вміст ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки був вищим на 8 і 19 % ( $p < 0,05$ ), ніж у групі тварин, які отримували LALG. Слід відзначити, що ступінь активації процесів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенатах нирок був вищим при комбінованому застосуванні LALG і AG (ГПЛ на – 24 %, ТБП на – 26 %,  $p < 0,001$ ), порівняно з тваринами, які отримували тільки L-аргініну-L-глутамат.

При поєднаному застосуванні препаратів рівень нітрит-аніону зростав у гомогенатах печінки (на 35 %) та нирок (на 27 %) порівняно із ГП. Проте, рівень нітрит-аніону при застосуванні LALG і AG був нижчим на 23 % (у печінці) та на 35 % (у нирках) ( $p < 0,001$ ) рівня  $NO_2^-$  – при монотерапії LALG.

Під впливом LALG і AG зросла активність СОД у печінці – на 58 % та у нирках – на 45 %. Відбувалось подальше збільшення активності каталази у гомогенатах печінки та нирок (на 25 і 20 %). Вміст ВГ у печінці та нирках при введенні LALG і AG також достовірно збільшувався на 21 і 14 % порівняно із показниками тварин з ГП. Активність ферментів системи АОЗ у печінці та нирках піддослідних тварин, яким для корекції стану вводили комбінацію L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину була нижчою

активності СОД і КТ (у тканині печінки – на 26 % і 30 %,  $p < 0,001$ ; у гомогенатах нирок – на 32 % і 29 %,  $p < 0,001$ ), ніж у групі тварин з ГП, які отримували тільки LALG. За комбінованого застосування LALG та AG активність СДГ у досліджуваних серіях зростала відповідно на 31 % (печінка) та 18 % (нирки) порівняно з показниками тварин з перитонітом. Рівень ЦХО при поєднаному застосуванні L-аргініну-L-глутамату та аміногуанідину збільшувався у печінці та нирках на 34 і 15 % порівняно з показниками групи щурів з експериментальним перитонітом, відповідно до термінів дослідження. Відновлення функціональної активності мембранозв'язаних ензимів мітохондрій проявлялось збільшенням активності СДГ та ЦХО у гомогенатах органів на тлі комбінованого застосування LALG і AG, проте вираженою меншою мірою, ніж при окремому застосуванні LALG. На фоні поєднаного застосування LALG і AG активність мітохондріальних ферментів у печінці (СДГ – на 40 % та ЦХО – на 41 %) та нирках (СДГ – на 44 % та ЦХО – на 48 %) була нижчою ніж, активність аналогічних ферментів мітохондрій у групі тварин з ГП, яким вводили окремо LALG.

Таким чином, зменшення ступеня гепато- і нефропротекторної дії L-аргініну-L-глутамату при його комбінованому застосуванні з аміногуанідином може свідчити, що у механізмах позитивного впливу L-аргініну-L-глутамату на стан печінки та нирок при гострому перитоніті відіграють важливу роль не лише його антиоксидантні властивості, але й здатність стимулювати синтез оксиду азоту. Встановлення важливої ролі L-аргініну-L-глутамату і препарату рекомбінантної супероксиддисмутази в реалізації гепато- і нефропротекторних ефектів при гострому перитоніті обґрунтовує перспективу подальшого пошуку і вивчення сполук – активаторів синтезу оксиду азоту та ферментів антирадикального захисту, здатних зменшувати прояви ураження внутрішніх органів при перитоніті та покращувати перебіг даної патології.



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні ролі системи L-аргінін – NO у патогенезі ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті та доведенні позитивного впливу попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну-L-глутамату і рекомбінантної супероксиддисмутази при їх роздільному та комбінованому застосуванні на порушення метаболічних процесів за умов змодельованої патології.

1. Ураження печінки та нирок при гострому перитоніті наростає від 12-ої до 48-ої години патологічного процесу і попри активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, зменшення активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи, пригнічення енергозабезпечувальних процесів у мітохондріях печінки та нирок, збільшення у сироватці крові вмісту молекул середньої маси і прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, супроводжується зниженням вмісту нітрит-аніону (у сироватці крові – на 20, 39 і 45 %, у печінці – на 25, 43 % і 47 %, у нирках – на 18, 34 і 41 % відповідно на 12, 24 і 48 год спостереження стосовно контрольної групи).

2. L-аргініну-L-глутамат при гострому перитоніті пропорційно терміну його застосування сприяє відновленню вихідного співвідношення компонентів системи прооксиданти-антиоксиданти, активності ферментів мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, зниженню рівня ендогенної інтоксикації, що відбувається на тлі зростання вмісту нітрит-аніону (на 48-й годині експерименту у сироватці крові – на 125 %, у печінці – на 130 %, у нирках – на 122 %,  $p < 0,001$ ), IL-10 (на 30 %,  $p < 0,05$ ) та зменшення рівнів ФНП- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 – відповідно на 16 % ( $p < 0,001$ ), 25 % ( $p < 0,05$ ) і 28 % ( $p < 0,001$ ) відповідно), порівняно із показниками тварин із гострим перитонітом без корекції.

3. Інгібітор індукбельної синтази оксиду азоту аміногуанідин при гострому перитоніті спричиняє через 48 годин подальше прогресування у печінці та нирках пероксидного окиснення ліпідів, зниження активності супероксиддисмутази, каталази та вмісту відновленого глутатіону, сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, зростання концентрації молекул середньої маси сироватки крові, рівня прозапальних цитокінів, і зниженню вмісту нітрит-аніону (у сироватці крові – на 30 %, у печінці – на 31 %, у нирках – на 27 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з групою тварин з гострим перитонітом без корекції.

4. Рекombінантна супероксиддисмутаза при гострому перитоніті на 48-му год експерименту сприяє зменшенню вмісту показників пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних продуктів у печінці – на 35 % ( $p < 0,001$ ), у нирках – на 33 % ( $p < 0,001$ ), зростанню активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи та активності ферментів мітохондрій, зниженню рівня показників ендогенної інтоксикації на тлі зменшення концентрації ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 (відповідно на 23, 40 та 45 %,  $p < 0,001$ ), зростання вмісту ІЛ-10 (на 58 %,  $p < 0,001$ ) і зменшення рівня нітрит-аніону у сироватці крові на 14 % ( $p < 0,01$ ).

5. Позитивний вплив L-аргініну-L-глутамату та рекombінантної супероксиддисмутази на стан печінки та нирок при гострому перитоніті зростає при їх комбінованому застосуванні, що підтверджується зниженням на 48 год спостереження показників пероксидного окиснення ліпідів, підвищенням активності супероксиддисмутази, каталази, вмісту відновленого глутатіону та ферментів тканинного дихання, зниженням рівнів у сироватці крові молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, ФНП- $\alpha$  (на 27 %,  $p < 0,001$ ), ІЛ-1 $\beta$  (на 52 %,  $p < 0,001$ ), ІЛ-6 (на 55 %,  $p < 0,001$ ) та зростанням рівня ІЛ-10 (на 75 %,  $p < 0,001$ ) і нітрит-аніону на 137 % ( $p < 0,001$ ).

6. При комбінованому застосуванні за умов змодельованого гострого перитоніту L-аргініну-L-глутамату з аміногуанідином відбувається нівелювання позитивного впливу аргініновмісного препарату на показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та активність мітохондріальних ферментів у печінці та нирках, що підтверджує важливу роль активації синтезу оксиду азоту у механізмах захисної дії L-аргініну-L-глутамату при цьому патологічному процесі.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения послеоперационного перитонита и их решение в условиях современной клиники / Р. Б. Мумладзе, И. Т. Васильев, В. И. Якушин [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2008. – № 5. – С. 46-52.
2. Алиева Э. А. Сорбционная способность угольно-минерального адсорбента УМ-5 и его влияние на моторику кишечника в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита / Э. А. Алиева // *Клінічна хірургія*. – 2008. – № 9. – С. 14-16.
3. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
4. Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 4 (24). – С. 121-127.
5. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // *Журнал АМН України*. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 339-351.
6. Ашрафов Р. А. Изменения ультраструктур клеток печени и кишечника в динамике развития перитонита и возможности их коррекции / Р. А. Ашрафов // *Харківська хірургічна школа*. – 2003. – № 2. – С. 19-22.
7. Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / О. Я. Бабак // *Ліки України*. – 2008. – № 2 (118). – С. 96-101.
8. Бабак О. Я. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида / О. Я. Бабак, Н. В. Ярмыш, Г. Ю. Панченко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 5 (31). – С. 76-84.
9. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-88.

10. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (74) – XI/XII. – С. 43-48.
11. Бенедикт В. В. Гострий поширений перитоніт. Деякі аспекти прогнозування перебігу і лікування / В. В. Бенедикт // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 84-89.
12. Бенедикт В. В. Деякі патогенетичні аспекти абдомінального сепсису і можливі шляхи їх корекції після операції у хворих на гострий розповсюджений перитоніт / В. В. Бенедикт // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 67-70.
13. Биологическая активность оксида азота в механизмах опухолевого роста / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, Т. В. Корнеенко [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 66-82.
14. Білоокий В. В. Кореляційні зв'язки між показниками біохімічного дослідження крові за умов I-II ступенів тяжкості перебігу гострого флегмонозного холециститу, ускладненого місцевим перитонітом / В. В. Білоокий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 7-10.
15. Білоокий В. В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6, -4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 36-40.
16. Бойко В. В. Можливості методів окисної детоксикації у лікуванні хворих на сепсис / В. В. Бойко, Ю. І. Козін, В. В. Ганічев // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 17-20.
17. Брискин Б. С. Энтеросорбция пектинсодержащим препаратом в лечении перитонита / Б. С. Брискин, Д. А. Демидов // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 14-19.
18. Бродовський С. П. Показники пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці щурів за експериментального перитоніту / С. П. Бродовський // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 100-101.

19. Василик В. М. Вплив корвітину на функціональну активність сурфактанту легень білих щурів з каловим перитонітом / В. М. Василик // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 23-24.

20. Василюк М. Д. Сепсис при гнійних процесах та синдромі діабетичної стопи / М. Д. Василюк, С. М. Василюк // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 52-54.

21. Виваль М. Вплив рексоду на показники функціонального стану печінки та нирок при гострому перитоніті / М. Виваль, В. Черняшова // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 13-15 квіт. 2010 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2010. – С. 279.

22. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В. В. Безруков, Н. В. Сикало, О. К. Кульчицький [та ін.] // Журнал АМН України.– 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128-135.

23. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на морфофункциональное состояние печени при экспериментальном желчном перитоните / Э. А. Петросян, А. У. Байрамкулов, С. В. Варданян [и др.] // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, вып. 2. – С. 35-39.

24. Влияние комплексного применения натрия гипохлорита и  $\alpha$ -токоферола на состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном желчном перитоните / Э. А. Петросян, В. И. Сергиенко, А. А. Сухинин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 391-394.

25. Влияние хронического введения аминогуанидина на реактивность легочных сосудов у крыс с монокроталиновой моделью легочной гипертензии / А. П. Бонарцев, А. В. Славуцкая, А. Б. Постников [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 7. – С. 908-915.

26. Волчик І. В. Гепатозахисна активність глутаргіну *in vitro* / І. В. Волчик, Л. М. Малоштан // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 46-49.

27. Вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 на показники цитокінів у хворих із різним ступенем тяжкості і перебігу гострого абдомінального сепсису / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, І. В. Чепіль [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 1. – С. 40-44.

28. Выбор хирургической тактики лечения разлитого перитонита / И. А. Мизиев, М. М. Мисроков, О. Ю. Дабагов [и др.] // Анналы хирургии. – 2008. – № 6. – С. 45-48.

29. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.

30. Гаджиев Н. Дж. Клинико-лабораторная оценка эффективности системной и местной озонотерапии в комплексном лечении острого распространенного перитонита / Н. Дж. Гаджиев, М. Н. Тарвердиев // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 4 (31). – С. 15-19.

31. Галузинська Л. В. Вивчення антиексудативної активності локорину на моделі гострого перитоніту у щурів / Л. В. Галузинська // Клінічна фармація. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 52-54.

32. Гамзатов Х. А. Сравнительная оценка методов прогнозирования исходов острого перитонита / Х. А. Гамзатов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 4. – С. 28-30.

33. Геруш О. В. Роль ендотеліального чинника релаксації – оксиду азоту (N<sub>2</sub>O) у механізмі дії тіотриазоліну на нирки / О. В. Геруш, О. Ю. Дудчак, І. В. Геруш // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 57-59.

34. Глутаргин в комплексной терапии больных хроническим токсическим гепатитом / Т. И. Вахтина, Н. М. Черникова, Е. С. Оленицкая [и др.] // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 31-33.

35. Глутаргін – механізм реалізації антитоксичних фармакологічних властивостей при гострих і хронічних ураженнях печінки / Ю. В. Меркулова, Л. О. Чайка, О. Н. Гомон [та ін.] // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 91-98.

36. Гоженко А. І. Вплив глутаргіну на діяльність нирок білих щурів за

умов тривалого введення іфосфаміду / А. І. Гоженко, М. В. Трусова // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 2 (94). – С. 9-12.

37. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок / А. І. Гоженко // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 96.

38. Гоженко А. І. Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азоту в щурів / А. І. Гоженко, Н. І. Куксань, І. В. Погоріла // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 65-68.

39. Гольдштейн Н. И. Применение газофазного супероксида  $O_2^-$  в клинике / Н. И. Гольдштейн // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 49-53.

40. Гончар О. О. Антиоксидантні ефекти глутаргіну за умов переривчастої та гострої гіпоксичної гіпоксії / О. О. Гончар, Н. Н. Стешенко // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 109-111.

41. Горенштейн М. Л. Статуспротезирование при интенсивной терапии терминальной стадии перитонита / М. Л. Горенштейн // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 3 (30). – С. 130-132.

42. Грачев С. В. Роль белков крови в начальной стадии патогенеза эндотоксического шока / С. В. Грачев, И. Р. Прохоренко, С. В. Прохоренко // Молекулярная медицина. – 2004. – № 1. – С. 20-25.

43. Гринчук Ф. В. Динаміка біохімічних показників окисно-відновної системи крові щурів за умов перитоніту та його розвитку на тлі поєднаної патології / Ф. В. Гринчук // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 43-48.

44. Гринчук Ф. В. Динаміка вмісту деяких цитокінів плазми крові щурів за умов перитоніту та його розвитку на тлі поєднаної патології / Ф. В. Гринчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 23-27.

45. Гриців О. Вплив аміногуанідину на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої монооксидом вуглецю / О. Гриців, Ю. Казмірук // VIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих



учених, 10-12 трав. 2004 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2004. – С. 136.

46. Гриців О. Вплив глютаргїну на прояви оксидативного стресу при хронїчній гіпоксичній гіпоксії / О. Гриців // VIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, 10-12 трав. 2004 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2004. – С. 135.

47. Грїднєв О. Є. Перекисне окиснення ліпїдів і печінка / О. Є. Грїднєв // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80-82.

48. Громашевська Л. Л. Метаболїчна інтоксикація у патогенезї та діагностиці патологічних процесів / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3-13.

49. Громова А. Ю. Полиморфизм генів семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3-12.

50. Гусак И. В. Коррекция печеночной и энтеральной недостаточности в комплексном лечении больных с послеоперационным гнойным перитонитом / И. В. Гусак, Ю. В. Иванова, А. В. Москаленко // Український медичний альманах – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 178-179.

51. Дацко Т. В. Експериментальний токсичний гепатит – морфологічна картина та особливості патоморфозу при застосуванні модуляторів синтезу оксиду азоту / Т. В. Дацко, О. М. Олещук, Ю. М. Орел // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : збір. мат. конф., 17 червн. 2010 р. тези докл. – Тернопіль, 2010. – С. 141-142.

52. Дейкало І. М. Імунокорекція в комплексному лікуванні хворих на гострий абдомїнальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, М. Б. Соколик // Шпитальна хїрургія. – 2010. – № 4. – С. 27-30.

53. Дейкало І. М. Ронколейкін в комплексному хїрургїчному лікуванні хворих на гострий абдомїнальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : збір. мат. конф., 17 червн. 2010 р. – Тернопіль, 2010. – С. 60-61.

54. Деримедвідь Л. В. Експериментальне обґрунтування застосування

препаратів супероксиддисмутази при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед наук: спец. 14.03.05 “Фармакологія” / Л. В. Деримедвідь. – К., 2006. – 36 с.

55. Деримедвідь Л. В. Ефективність препаратів СОД різного походження при експериментальному перитоніті / Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 2004. – № 5-6. – С. 64-68.

56. Деримедвідь Л. В. Кардіопротекторна дія препаратів СОД при експериментальному міокардиті / Л. В. Деримедвідь // Вісник фармації. – 2000. – № 4 (24). – С. 47-50.

57. Деримедвідь Л. В. Фармакологічне дослідження кардіопротекторної дії супероксиддисмутаза різного походження / Л. В. Деримедвідь // Вісник фармації. – 2001. – № 3 (27). – С. 142.

58. Дзюбановський І. Я. Динаміка активності антиоксидантної системи у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 38-40.

59. Дзюбановський І. Я. Роль синдрому ентеральної недостатності у розвитку абдомінального сепсису в хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 71-73.

60. Дзюбановський І. Я. Хірургічні аспекти лікування хворих на гострий перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 193-196.

61. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту у клінічній практиці / Т. В. Звягіна, І. М. Дьяков, О. О. Губанова [и др.] // Ліки. – 2002. – № 3-4. – С. 55-59.

62. Досвід лікування перитоніту різного генезу / Ю. М. Саюк, М. Є. Кравчук, Ю. В. Завіднюк [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 183-185.

63. Дослідження впливу системи L-аргінін / NO на функціональний стан

еритроцитів в нормі та за умов стрептозотоцинового діабету / Т. В. Буслик, А. В. Похла, Н. І. Климишин [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 1 (47). – С. 29-33.

64. Ендогенна інтоксикація при гострому перитоніті та його лікування / В. О. Кавин, Ю. Л. Попович, Н. Є. Ковальчук [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 49-51.

65. Ефекти L-аргініну на тканинне дихання печінки щурів / Є. М. Решетнік, Т. М. Говоруха, В. І. Носар [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 4 (додаток 1). – С. 231.

66. 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.

67. Загребельная И. В. Применение оксида азота в медицинской практике / И. В. Загребельная // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 100-104.

68. Застосування препарату “глутаргін” в комплексному лікуванні хворих на сальмонельоз / О. Я. Пришляк, О. П. Бойчук, В. Ф. Пюрик [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”. – 2007. – вип. 31. – С. 35-37.

69. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота/ Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 2. – С. 25-33.

70. Заяць Л. М. Оцінка ролі ендотеліну-1 та оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції при фізичних навантаженнях високої та помірної інтенсивності / Л. М. Заяць, І. Б. Кремінська, З. М. Ящишин // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 55-57.

71. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П. Г. Кравчун, А. Ю. Титова [и др.] // Український медичний

часопис. – 2009. – № 6 (74). – XI-XII. – С. 49-53.

72. Зубарев П. Н. Способы завершения операции при перитоните / П. Н. Зубарев, Н. М. Врублевский, В. Н. Данилин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 6. – С. 110-113.

73. Іванюшко Н. В. Стан системи оксид азоту – NO-синтаза у хворих на тяжкі токсико-алергічні дерматози / Н. В. Іванюшко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 2. – С. 86-89.

74. Кавин В. О. Зміни еритроноу у хворих на гострий перитоніт та їх лікування / В. О. Кавин // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 101-102.

75. Кавин В. О. Лікування хворих з гострим перитонітом та показники тяжкості їх стану / В. О. Кавин // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4-5. – С. 15-16.

76. Карташевська Р. А. Порівняння ефективності засобів, що містять СОД, при модельному вильовоагіниті / Р. А. Карташевська, С. М. Дроговоз, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 2001. – № 3-4. – С. 54-58.

77. 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 // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43-45.

78. Клименко Ю. А. Патогенетичне значення порушення функції метал-металобілкових систем в розвитку ендогенної інтоксикації в хворих при перитоніті / Ю. А. Клименко // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 3. – С. 30-33.

79. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики / В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 15-29.

80. Козлов И. А. Метиленовый синий как ингибитор гиперпродукции эндогенного оксида азота при коррекции постперфузионной сосудистой недостаточности / И. А. Козлов, В. Н. Попцов, А. В. Алферов // Вестник интенсивной терапии. Клиническая патофизиология. – 2002. – № 4. – С. 7-12.

81. Колесник Ю. М. Эффекты NO в иммунной системе: NO и тимус /

Ю. М. Колесник, А. М. Камышный, А. В. Абрамов // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 2 (35). – С. 5-11.

82. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3-19.

83. Королева Л. Р. Современные гепатопротекторы / Л. Р. Королева // Клиническая фармакология и лекарственные средства. – 2005. – № 2. – С. 35-37.

84. Кошельник О. Л. Морфологічні маркери гострого запалення підшлункової залози щурів із L-аргінін-індукованим панкреатитом і його медикаментозною корекцією / О. Л. Кошельник // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 1 (7). – С. 29-33.

85. Кравченко Н. А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярмыш // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 82-89.

86. Криворучко И. А. Роль оксида азота и перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального острого панкреатита / И. А. Криворучко, А. А. Федорович // Клінічна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 58-62.

87. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.

88. Критерії цитокінового статусу при комбінованій терапії експериментального стрептококового сепсису / А. Я. Циганенко, А. Ф. Яковцова, М. М. Мішина [та ін.] // Врачебная практика. – 2006. – № 6. – С. 97-100.

89. Круглова О. В. Вплив глутаргіну на показники перекисного окислення ліпідів та рівень “середніх” молекул у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі дисбіозу кишечника / О. В. Круглова // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 6. – С. 80-81.

90. Кузнецов В. А. Молекулы средней массы до и после детоксикации у

больных с перитонитом / В. А. Кузнецов, В. Г. Чуприн, А. Ю. Анисимов // Хирургия. – 1993. – № 9. – С. 12-16.

91. Кузнецов А. Я. Хірургічний сепсис: проблема сьогодення та її перспективи / А. Я. Кузнецов // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 6-11.

92. Курбонов К. М. Послеоперационный билиарный перитонит / К. М. Курбонов, Н. М. Даминова, Н. Д. Мухиддинов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 4. – С. 77-80

93. Курбонов К. М. Эндотелиальная недостаточность при послеоперационном желчном перитоните / К. М. Курбонов, Н. М. Даминова, Х. Ю. Шарипов // Анналы хирургии. – 2008. – № 3. – С. 66-69.

94. Куровська В. О. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічно-реперфузійних ушкодженнях головного мозку / В. О. Куровська, В. П. Пішак, С. С. Ткачук // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 143-149.

95. Куценко Т. О. Вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази при різних режимах введення / Т. О. Куценко, С. М. Дроговоз, Н. І. Прокопишак // Вісник фармації. – 2003. – № 3 (35). – С. 74-76.

96. Лазарев С. М. Роль цитокинов в розвитку и лечении перитонита / С. М. Лазарев, Х. А. Гамзатов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 5. – С. 109-113.

97. Лазебник Л. Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4-11.

98. Лещинський Т. П. Ефективність комбінації анеміну та глутаргіну в комплексі медичної реабілітації вагітних із залізодефіцитними анеміями на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи / Т. П. Лещинський // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 5. – С. 81-82.

99. Лебедева Т. А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т. А. Лебедева // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74-77.

100. Лебедева Т. Вплив попередника та блокатора синтезу оксиду азоту на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з адреналіновою міокардіодистрофією / Т. Лебедева // VIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, 10-12 трав. 2004 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2004. – С. 142.

101. Лебедева Т. Експериментальне дослідження впливу блокатора індукцибельної NO-синтетази аміногуанідину на метаболічні процеси в серці при його гострому гіпоксичному пошкодженні / Т. Лебедева, О. Марців // VIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, 10-12 трав. 2004 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2004. – С. 143.

102. Максимович Н. Є. Степень окислительного стресса головного мозга крыс при ишемии / реперфузии в условиях коррекции L-аргинин-NO системы / Н. Є. Максимович, В. В. Зинчук, Д. А. Маслаков // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 4. – С. 385-393.

103. Максимович Я. С. Роль ізоформ синтази оксиду азоту в ульцерогенезі / Я. С. Максимович, О. В. Дробінська, Л. І. Остапченко // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 134-138.

104. Малахов В. А. Система оксида азота при церебральном ишемическом инсульте: некоторые патогенетические аспекты / В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя // Український медичний часопис. – 2007. – № 2 (58). – III-IV. – С. 97-100.

105. Марков Х. М. L-аргинин-оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87-95.

106. Матяш В. І. Терапевтичні аспекти застосування глутаргіну (короткий огляд літературних даних) / В. І. Матяш // Сучасні інфекції. – 2007. – № 3. – С. 56-59.

107. Меркулова Ю. В. Влияние L-глутамата-L-аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка // Фармаком. – 1998. – № 5. – С. 34-39.

108. Метаболіти оксиду азоту та супероксиддисмутаза при

ювенільному ревматоїдному артриті / О. Р. Боярчук, О. З. Яремчук, І. Д. Микуляк [та ін.] // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : науково-практична конференція, 17 червн. 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2010. – С. 93-94.

109. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

110. Милякова М. Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода / М. Н. Милякова, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 2. – С. 130-137.

111. Міщук В. В. Вплив внутрішньоочеревинного введення дезмістину на морфофункціональний стан очеревини при експериментальному перитоніті / В. В. Міщук, Б. В. Шутка // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 60-64.

112. Міщук В. В. Вплив інтраопераційної санації черевної порожнини дезмістином на мікрофлору перитонеального ексудату при розлитому перитоніті / В. В. Міщук // Шпитальна хірургія. – 2009. – № 1. – С. 74-76.

113. Морфометрическая характеристика почек при перитоните / И. О. Тинькова, А. И. Щеголев, О. Д. Мишнев [и др.] // Урология. – 2005. – № 2. – С. 7-9.

114. Мухин И. В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) / И. В. Мухин, В. Ю. Николенко, Г. А. Игнатенко // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 41-45.

115. Нарушение “окислительного” метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая, Н. В. Рязанцева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 12. – С. 10-14.

116. Новак В. Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність: патофізіологічні та клінічні аспекти проблеми (огляд літератури) / В. Л. Новак, О. М. Оборін // Журнал АМН



України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263-275.

117. Обґрунтування доцільності комбінування антиоксиданта – супероксиддисмутази і мембранопротектора – глюкозаміну в терапії запальних захворювань / Т. О. Куценко, С. М. Дроговоз, Л. В. Деримедвідь [та ін.] // Вісник фармації. – 2001. – № 1 (25). – С. 50-53.

118. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов, И. Н. Пасечник [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4-7.

119. Окрут И. Е. Параметры окислительного стресса в оценке степени тяжести больных с перитонитом / И. Е. Окрут, К. Н. Конторщикова, А. П. Баврина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 10. – С. 51.

120. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.

121. Олещук О. М. Глутаргін як попередник синтезу оксиду азоту за умов ураження печінки / О. М. Олещук // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : 3-я науково-практична конференція, 1-2 жовт. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 126.

122. Олещук О. М. Застосування модуляторів синтезу оксиду азоту при токсичному і холестатичному ураженнях печінки в експерименті / О. М. Олещук // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 51-54.

123. Олещук О. М. Модуляція системи оксиду азоту при ураженнях печінки / О. М. Олещук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №5 (24). – С. 229.

124. Олещук О. М. Протективна роль оксиду азоту в пристосуванні печінки до ішемії / О. М. Олещук, К. А. Посохова // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 169-170.

125. Особливості окиснення НАД- та ФАД-залежних субстратів дихального ланцюга мітохондрій під впливом екзогенного L-аргініну та N<sup>w</sup>-нітро-L-аргініну у щурів з різною резистентністю до гіпоксії / О. Іккерт, Н. Кургалюк, Г. Ткаченко [та ін.] // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2002. – Вип. 31. – С. 225-232.

126. Особливості стану глутатіонової системи печінки щурів з гострим експериментальним перитонітом за умови дії гіпербаричної оксигенації та даларгіну / А. І. Ковтун, І. Ф. Мецишен, В. М. Коновчук [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 126-127.

127. Охотин В. Е. Значение нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтаз в гистофизиологии сердечной мышцы / В. Е. Охотин, А. В. Шуклин // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 1. – С. 7-17.

128. Оценка региональной микроциркуляции кишечника при воспалительных заболеваниях матки и ее придатков, осложненных разлитым перитонитом / С. Ф. Багненко, Б. В. Аракелян, Н. Н. Рухляда [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 27-31.

129. Оценка состояния эндогенной интоксикации при развитии экспериментального желчного перитонита / Э. А. Петросян, В. И. Оноприев, П. Л. Повиляева [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 4. – С. 28-30.

130. Павлов О. О. До питання діагностичної значущості дисфункції цитокінового каскаду у пацієнтів із гострою абдомінальною патологією / О. О. Павлов // Харківська хірургічна школа. – 2008. – Т. 4, № 31. – С. 97-99.

131. Петров В. Л. Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита / В. Л. Петров, В. С. Пауков // Архив патологии. – 1992. – Т. 54, № 1. – С. 30-36.

132. Петухов В. А. Эндотоксиновая агрессия и дисфункция эндотелия при синдроме кишечной недостаточности в экстренной хирургии органов брюшной полости: причинно-следственные взаимосвязи / В. А. Петухов, Д. А. Сон, А. В. Миронов // Анналы хирургии. – 2006. – № 5. – С. 27-33.

133. Пікас О. Б. Роль оксиду азоту (II) і гіпоксії в розвитку фіброзно-кавернозного туберкульозу легень / О. Б. Пікас // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 63-66.

134. Пішак В. П. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок / В. П. Пішак, В. В. Білоокій, Ю. Є. Роговий // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 172-176.

135. Плосканич Л. Й. Вплив блокаторів синтезу оксиду азоту на стан печінки при її ішемічно-реперфузійному пошкодженні в експерименті / Л. Й. Плосканич // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 31-34.

136. Плосканич Л. Й. Ефективність L-аргініну-L-глутамату у попередженні ішемічно-реперфузійного ураження печінки / Л. Й. Плосканич // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 77-80.

137. Плосканич Л. Й. Патогенез ураження печінки при її ішемії-реперфузії, залученість системи оксиду азоту / Л. Й. Плосканич, К. А. Посохова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 138.

138. Плоткин Л. Л. Клиническое значение маркеров воспаления у больных с абдоминальным сепсисом / Л. Л. Плоткин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 2. – С. 40-43.

139. Подачин П. В. Распространенный перитонит: проблемы и перспективы этапных методов хирургического лечения / П. В. Подачин // Анналы хирургии. – 2004. – № 2. – С. 5-13.

140. Показники антиоксидантної системи еритроцитів крові потенційних реципієнтів і донорів печінки / В. А. Дєєв, Т. Я. Чурілова, І. О. Швадчин [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2008. – № 4 (46). – С. 19-22.

141. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.

142. Полянський І. Ю. Деякі аспекти патогенезу кишкової

недостатності при перитоніті / І. Ю. Полянський, Я. Ю. Войтів // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 12-15.

143. Полянський І. Ю. Ефективність перитонеосорбції при експериментальному панкреатогенному перитоніті / І. Ю. Полянський, О. Г. Харабара // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 39-43.

144. Полянський І. Ю. Лікувальна тактика у хворих на гострий перитоніт / І. Ю. Полянський // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 2 – С. 12-14.

145. Пономаренко О. А. Вплив глютаргіну на стан слизової оболонки шлунка при експериментальному ульцерогенезі у щурів / О. А. Пономаренко // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 57-59.

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

147. Порівняльна оцінка впливу тіотриазоліну, PBN, N-ацетилцистеїну на ушкоджуючу дію нітрозуючого стресу *in vitro* / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур [та ін.] // Ліки. – 2007. – № 3-4. – С. 69-75.

148. Порохнавець Х. І. Зміна концентрації оксиду азоту в гепатоцитах щурів на фоні стресу / Х. І. Порохнавець, Л. Є. Порохнавець, А. С. Кость // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 137.

149. Порушення функції мітохондрій у розвитку патологічних процесів / М. П. Судаков, С. Б. Нікіфоров, В. А. Дєєв [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 4 (42). – С. 69-76.

150. 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 // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 185-190.

151. Посохова К. А. Вплив L-аргініну та глютаргіну на прояви гіпоксичної та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом / К. А. Посохова, О. В. Гриців // Ліки. – 2005. – № 1-2. – С. 27-31.

152. Посохова К. А. Вплив аміногуанідину на метаболічні процеси у печінці та нирках при гострому експериментальному перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 2. – С. 52-54.

153. Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.

154. Посохова К. А. Вплив глутаргіну та пірацетаму на перебіг експериментальної циркуляторно-гемічної гіпоксії / К. А. Посохова, В. В. Ніколаєва // Ліки. – 2003. – № 5-6. – С. 42-45.

155. Посохова К. А. Вплив попередника та блокатора синтезу оксиду азоту на стан нирок за умов експериментального перитоніту / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : 3-я науково-практична конференція, 1-2 жовт. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 129.

156. Посохова К. А. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на рівень про- і протизапальних цитокінів при експериментальному перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : XXIX Всеукраїнська науково-практична конференція, 15 березн. 2012 р. : матеріали конф. – Харків, 2012. – С. 129.

157. Посохова К. А. Вплив рексоду та аміногуанідину на патогенетичні ланки ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 137.

158. Посохова К. А. Експериментальне дослідження властивостей L-аргініну та глутаргіну за умов ендogenous інтоксикації при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендogenous інтоксикацій : науково-практична конференція, 13-14 жовт. 2009 р. : матеріали конф. – Чернівці, 2009. – С. 134.

159. Посохова К. А. Ефективність L-аргініну та глутаргіну при адреналіновому ушкодженні міокарда в експерименті / К. А. Посохова, Т. А. Лебедева // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 44-48.

160. Посохова К. А. Ефективність L-аргініну, глутаргіну та глутамінової кислоти при експериментальному ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки / К. А. Посохова, Л. Й. Плосканич // Ліки. – 2005. – № 3-4. – С. 56-60.

161. Посохова К. А. Ефективність глутаргіну при ішемічно-реперфузійному пошкодженні печінки / К. А. Посохова, Л. Й. Плосканич, О. М. Олещук // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 159.

162. Посохова К. А. Ефективність глутаргіну при ушкодженні печінки та нирок на тлі гострого експериментального перитоніту / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Сучасний стан та перспективи розвитку доказової медицини у вітчизняній охороні здоров'я : Всеукраїнська науково-практична конференція, 28-29 трав. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 61-62.

163. Посохова К. А. Особливості впливу аміногуанідину на метаболічні процеси у печінці при гострому експериментальному перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова, А. С. Вольська // Довкілля і здоров'я : мат. всеукр. наук.-прак. конф., 24-25 квіт. 2009 р. : Всеукраїнська науково-практична конференція, 24-25 квіт. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 90-91.

164. Посохова К. А. Роль системи оксиду азоту в патогенезі гепато- та нефропатії при цукровому діабеті та можливості їх ефективної фармакокорекції / К. А. Посохова, О. О. Чернухіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 262-263.

165. Посохова К. А. Стан печінки і нирок при гострому експериментальному панкреатиті та застосуванні препарату супероксиддисмутази / К. А. Посохова, О. З. Яремчук // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 30-33.

166. Посохова К. А. Стан печінки при гострому панкреатиті та

призначенні L-аргініну і рексоду / К. А. Посохова, О. З. Яремчук // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 165.

167. Посохова К. А. Ураження нирок при гострому експериментальному перитоніті та його корекція глютаргіном і рексодом / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 45-50.

168. Посохова К. А. Ураження печінки при гострому експериментальному перитоніті та шляхи його фармакокорекції / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Українські медичні вісті. – 2009. – Т. 8. – С. 212-213.

169. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении больных распространенным перитонитом / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, А. М. Яцын [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. – № 1. – С. 56-58.

170. Проблемы лечения перитонита / А. В. Костырной, О. Ч. Хаджиев, Д. В. Шестопапов [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 6. – С. 27-29.

171. Прогноз тяжкості перебігу і наслідку гострого розлитого перитоніту / С. С. Селіванов, Р. В. Бондарев, В. І. Бондарев [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 4. – С. 18-20.

172. Продукция белков теплового шока, цитокинов и оксида азота при токсическом стрессе / Е. Г. Новоселова, О. В. Глушкова, Д. А. Черенков [и др.] // Биохимия. – 2006. – Т. 71, № 4. – С. 471-480.

173. Ранние признаки печеночной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / В. К. Гусак, О. И. Миминошвили, Е. А. Ракша-Слюсарева [и др.] // Клінічна хірургія. – 2002. – № 5-6. – С. 9.

174. Ранні маркери печінкової дисфункції та її корекція у хворих на гострий поширений перитоніт / І. М. Шевчук, А. О. Клименко, Ю. А. Клименко [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 20-24.

175. Рівень прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) і кортизолу в сироватці крові хворих з невідкладною хірургічною патологією тонкого та товстого кишечника / Л. Є. Лаповець, О. О. Ястремська, О. Б. Матвійчук [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 4 (42). – С. 30-33.

176. Роль NO-залежних механізмів мітохондріального енергозабезпечення у формуванні гострого стресорного впливу / О. В. Іккерт, Н. М. Кургалюк, Г. М. Ткаченко [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 41.

177. Роль оксида азота в регуляції роботи міокарда цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде / В. П. Реутов, Е. А. Гоженко, В. Е. Охотин [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 4 (10). – С. 89-112.

178. Роль оксиду азоту у підвищеній чутливості мітохондріальної пори до відкривання кальцієм у серці старих щурів / Г. Л. Вавілова, О. В. Рудик, С. В. Тимошук [та ін.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 4 (10). – С. 124-127.

179. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І. С. Чекман, Н. О. Дацюк, О. М. Лук'янова [и др.] // Ліки України. – 2008. – № 6 (122). – С. 76-81.

180. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хоменко [и др.] // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 22-27.

181. Рьдловская А. В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология / А. В. Рьдловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4-10.

182. Сапаций А. Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань / А. Л. Сапаций, І. Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. – № 6 (122). – С. 82-86.

183. Саричев Л. П. Лабораторна діагностика уросепсису / Л. П. Саричев // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 96-101.

184. Ситнік Д. А. Лікування післяопераційного перитоніту після первинної санації при гострій абдомінальній патології / Д. А. Ситнік // Вісник



Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 162-164.

185. CuZn-супероксиддисмутаза, включенная в гидрогель из карбоксиметилцеллюлозы, обладает высокой стабильностью и способствует заживлению ран / А. Шуменго, С. Лампони, Р. Барбучи [и др.] // Биохимия. – 2006. – Т. 71, вып. 12. – С. 1627-1632.

186. Скибчик В. А. Оксид азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу / В. А. Скибчик // Український медичний часопис. – 2007. – № 4 (60). – VII / VIII. – С. 72-78.

187. Склярів О. Я. Роль NOS-синтазної системи та процесів ліпопероксидації в цитопротекторних механізмах за ульцерогенного коліту / О. Я. Склярів, Н. Б. Панасюк, О. Р. Джура // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 38-45.

188. Скурту С. Д. Функціональні зміни нирок в умовах перитоніту, методи корекції / С. Д. Скурту, С. П. Бродовський // “Хист” Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2009. – вип. 11. – С. 115.

189. Смердова Л. М. Роль оксиду азоту, амонію та сечовини в механізмі цитотоксичної дії N-нітрозодиметиламіну (НДМА) / Л. М. Смердова // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 81.

190. Современная иммунотерапия в комплексном лечении больных хирургическим сепсисом / Е. А. Решетников, Г. А. Баранов, М. В. Чуванов [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 7. – С. 11-14.

191. Современные критерии и методология диагностики сепсиса / Н. В. Кабанова, Е. А. Чебалина, Г. В. Головина [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 68-71.

192. Соломаха А. А. Современные теоретические аспекты эндогенной интоксикации / А. А. Соломаха // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 4. – С. 21-23.

193. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
194. Состояние водно-электролитного, липидного, белкового обмена и состояния плазматических мембран клеток при экспериментальном желчном перитоните / Э. А. Петросян, В. И. Сергиенко, Л. В. Горбов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 1. – С. 25-27.
195. Спіженко Ю. П. Попередні підсумки і перспективи наукових досліджень медичних аспектів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС вчених Міністерства охорони здоров'я України / Ю. П. Спіженко, Л. Г. Розенфельд, В. М. Мельник // Український радіобіологічний журнал. – 1993. – № 1. – С. 8-11.
196. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В. В. Оськина, К. И. Чекалина, Н. И. Габриэлян [та ін.] // Лабораторное дело. – 1987. – № 2. – С. 23-25.
197. Стан антиоксидантного захисту та системи L-аргінін-оксид азоту у крові хворих на урогенітальний хламідіоз / Г. К. Кондакова, О. В. Єрмошенко, К. О. Калекіна [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 52-56.
198. Стан системи антиоксидантного захисту і процесів ліпопероксидації у мітохондріях щурів за умов зміни функціонального стану NO-ергічної ланки регуляції / О. Іккерт, Н. Кургалюк, Г. Ткаченко [та ін.] // Вісник Львівського університету, серія біологічна. – 2002. – вип. 29. – С. 157-164.
199. Староконь П. М. Применение рекомбинантной супероксид-дисмутазы в комплексном лечении больных острым панкреатитом / П. М. Староконь, Н. В. Дмитриев, В. В. Масляков // Анналы хирургии. – 2006. – № 6. – С. 28-30.
200. Структура и активность ингибиторов NO-синтаз, специфичных к L-аргининсвязывающему центру (обзор) / С. Я. Проскуряков,

А. Г. Коноплянников, В. Г. Скворцов [и др.] // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 1. – С. 14-32.

201. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики хірургічного лікування перитоніту / Ю. Б. Куцик, В. П. Федоренко, Ю. І. Шаваров [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 92-97.

202. Сучасні можливості підвищення ефективності лікування хірургічного сепсису / Ф. І. Гюльмамедов, О. М. Нестеренко, П. Ф. Гюльмамедов [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 28-31.

203. Тараканов А. В. Динамика перекисного окисления липидов у больных гнойным перитонитом аппендикулярного происхождения / А. В. Тараканов, С. Х. Луспикаян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 4. – С. 32-36.

204. Телепанов Д. Н. Морфофункциональные изменения в почках при перитоните / Д. Н. Телепанов, В. Е. Милюков // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С. 13-16.

205. Телепанов Д. Н. О почечной патологии у больных с перитонитом / Д. Н. Телепанов, В. Е. Милюков // Анналы хирургии. – 2008. – № 6. – С. 14-16.

206. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 3-16.

207. Удовіка Н. О. Вплив комбінації глутаргіну та циклоферону на стан гепатобіліарної системи, рівень циркулюючих імунних комплексів та “середніх молекул” у жінок з хронічною уrogenітальною інфекцією, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви / Н. О. Удовіка, С. О. Стрижаков // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 34-38.

208. Федосьина Е. А. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика / Е. А. Федосьина,

М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 2. – С. 4-9.

209. Хара М. Р. Оксид азоту та серцево-судинна система (огляд літератури) / М. Р. Хара // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1. – С. 14-20.

210. Хара М. Р. Роль метаболічних порушень у патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами / М. Р. Хара // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 11-18.

211. Хирургический сепсис. Часть I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 3. – С. 101-107.

212. Ходосовский М. Н. К механизму протекторного влияния L-аргинина на печень при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 40-42.

213. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.

214. Чернухіна О. Вплив N-нітро-L-аргініну на метаболічні процеси та структурні зміни у печінці та нирках при експериментальному цукровому діабеті / О. Чернухіна // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, 27-29 квіт. 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2009. – С. 37.

215. Чернухіна О. О. Роль системи оксиду азоту у патогенезі ураження нирок при цукровому діабеті / О. О. Чернухіна // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 97-100.

216. Чернухіна О. О. Фармакологічна корекція системи L-аргінін-оксид азоту на стан печінки при цукровому діабеті / О. О. Чернухіна // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 47-50.

217. Черняшова В. Активність сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази у печінці та нирках при гострому перитоніті та призначенні глютаргіну й аміногуанідину / В. Черняшова, Н. Хамедюк // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квіт. 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2011. – С. 377.

218. Черняшова В. В. Вміст цитокінів у сироватці крові тварин при гострому перитоніті та призначенні глютаргіну і рексоду / В. В. Черняшова, К. А. Посохова // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : VI Всеукраїнська науково-практична конференція, 10-11 лист. 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 405-406.

219. Черняшова В. В. Вплив глютаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), част. 3. – С. 159-162.

220. Черняшова В. В. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті / В. В. Черняшова // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 156.

221. Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті / В. В. Черняшова // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 4 (49). – С. 49-53.

222. Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : VIII науково-практична конференція студентів та молодих вчених, 14-16 квіт. 2010 р. : матеріали конф. – Ужгород, 2010. – С. 144-145.

223. Черняшова В. В. Динаміка вмісту цитокінів у крові при гострому експериментальному перитоніті та призначенні L-аргініну-L-глутамату /

В. В. Черняшова, К. А. Посохова // Український науково-медичний молодіжний журнал. Спеціальний випуск. – 2011. – № 4. – С. 96.

224. Черняшова В. В. Цитокиновий статус при гострому перитоніті та застосуванні глутаргіну і аміногуанідину / В. В. Черняшова, О. П. Трубчанін // Безпечність ліків і фактори небажаних ефектів фармакотерапії: науково-практична конференція, 21-22 жовт. 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2010. – С. 49-50.

225. Черняшова В. Вплив аміногуанідину на стан нирок за умов гострого експериментального перитоніту / В. Черняшова, І. Козак // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квіт. 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2007. – С. 230.

226. Черняшова В. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті / В. Черняшова // XI Ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених : Всеукраїнська науково-практична конференція, 10-12 травн. 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2007. – С. 279.

227. Чурпій І. К. Корекція печінкової недостатності у хворих на перитоніт / І. К. Чурпій // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 3 (55). – С. 34-37.

228. Чурпій І. К. Фактори ризику та прогнозування перебігу хірургічного лікування у хворих з перитонітом / І. К. Чурпій // Медична інформатика та інженерія. – 2010. – № 3. – С. 58-63.

229. Шахов К. В. Синдром ендогенної інтоксикації при апендикулярному перитоніті у дітей / К. В. Шахов // Клінічна хірургія. – 2000. – № 10. – С. 62-64.

230. Шевченко І. Т. Элементы вариационной статистики для медиков / І. Т. Шевченко, О. П. Богатов, Ф. П. Хрипта. – Київ: Здоров'я, 1970. – 107 с.

231. Шевчук О. О. Ефективність глутаргіну та ентеросгелю при гепатиті, індукованому антимікобактеріальними засобами / О. О. Шевчук // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення

лікарських препаратів : 3-я науково-практична конф., 1-2 жовт. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 135.

232. Шевчук О. О. Корекція гепатотоксичної дії протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів глютаргіном та ентеросгелем / О. О. Шевчук, К. А. Посохова // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : VI Всеукраїнська науково-практична конференція, 10-11 лист. 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 409-410.

233. Шимановский Н. Л. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных средств / Н. Л. Шимановский, К. С. Гуревич // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 104-107.

234. Шкрадюк А. В. Двухсторонний гнойный сальпингооворит как причина острой непроходимости кишечника и разлитого гнойного перитонита / А. В. Шкрадюк, Д. А. Чалбаш // Харківська хірургічна школа. – 2008. – № 3 (30). – С. 100-101.

235. Энтеропротекторная активность антиоксидантов в коррекции эндотоксикоза / Н. В. Аберяев, А. П. Власов, В. П. Власова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 78-79.

236. Яремчук О. З. Вплив аміногуанідину на стан печінки при гострому експериментальному панкреатиті / О. З. Яремчук // Довкілля і здоров'я : Всеукраїнська науково-практична конференція, 24-25 квіт. 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2009. – С. 132.

237. Яремчук О. З. Вплив рексоду на стан печінки та нирок при гострому панкреатиті / О. З. Яремчук // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), част. 3. – С. 237.

238. 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 // Український біохімічний журнал. – 2011. – Т. 83, № 4. – С. 57-66.

239. A role for nitric oxide-mediated peroxynitrite formation in a model of endotoxin-induced shock / S. Cuzzocrea, E. Mazzon, R. Di Paola [et al.] // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2006. – Vol. 319, № 1. – P. 73-81.

240. Al-Daghri N. M. The association of endothelial constitutive Nitric Oxide Synthase polymorphisms with family history of coronary heart disease in men / N. M. Al-Daghri // *Genetherapy and molecular biology*. – 2006. – Vol. 10. – P. 193-198.

241. Alderton W. K. Nitric oxide: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochemical journal*. – 2001. – Vol. 357. – P. 593-615.

242. Aminoacid profile and nitric oxide pathway in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: L-arginine depletion in acute peritonitis / H. Suh, T. Peresleni, N. Wadhwa [et al.] // *American journal of kidney disease*. – 1997. – Vol. 29, № 5. – P. 712-719.

243. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. David, J. Glogovski [et al.] // *Analytical biochemistry*. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

244. Arginine-enriched total parenteral nutrition improves survival in peritonitis by normalizing NFkappaB activation in peritoneal resident and exudative leukocytes / C. Ueno, K. Fukatsu, Y. Maeshima [et al.] // *Annals of surgery*. – 2010. – Vol. 251, № 5. – P. 959-965.

245. Association between nitric oxide and oxidative stress in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis / M. Duranay, F. M. Yilmaz, G. Yilmaz [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2007. – Vol. 67, № 6. – P. 654-660.

246. Barreales M. Spontaneous bacterial peritonitis / M. Barreales, F. Inmaculada // *Revista espanola de enfermedades digestivas*. – 2011. – Vol. 103, № 5. – P. 255-263.



247. Bateman R. M. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide / R. M. Bateman, M. D. Sharpe, C. G. Ellis // *Critical care*. – 2003. – Vol. 7, № 5. – P. 359-373.

248. Beneficial effects of inducible nitric oxide synthase inhibitor on reperfusion injury in pig liver / M. Isobe, T. Katsuramaki, K. Hirata [et al.] // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 68, № 6. – P. 803-813.

249. Bhattacharyya J. Mode of action of endotoxin: role of free radicals and antioxidants / J. Bhattacharyya, S. Biswas, A. G. Datta // *Current medicinal chemistry*. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 359-568.

250. Bian K. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases / K. Bian, M. F. Doursout, F. Murad // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 304-310.

251. Bredt D. S. Nitric oxide signaling in brain: potentiating the gain with YC-1 / D. S. Bredt // *Molecular pharmacology*. – 2003. – Vol. 63, № 6. – P. 1206-1208.

252. Carre J. F. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach / J. F. Carre, M. Singer // *Biochimica et biophysica acta*. – 2008. – Vol. 1777, № 7-8. – P. 763-771.

253. Ceydeli A. The septic abscess wall: a cytokine-generating organ associated with portal venous cytokinemia, hepatic outflow fibrosis, sinusoidal congestion, inflammatory cell sequestration, hepatocellular lipid deposition, and focal cell death / A. Ceydeli, M. R. Condon, J. H. Siegel // *Shock*. – 2003. – Vol. 20, № 1. – P. 74-84.

254. Dai F. The role of nitric oxide in tumour progression / F. Dai, K. Satoshi, K. J. Rakesh // *Nature reviews. Cancer*. – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 521-534.

255. Does pharmacological dose of parenteral arginine have beneficial effect in rats with sub-acute peritonitis? / H. C. Lo, S. C. Wu, Y. H. Wang [et al.] // *Pediatric surgery international*. – 2010. – Vol. 26, № 6. – P. 625-632.

256. Dose effects of chronically infused nitric oxide synthase inhibitor N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on anabolic response and arginine metabolism in rats with subacute peritonitis / C. C. Hsiao, C. H. Lee, L. Y. Tsao [et al.] // *Biological Pharmaceutical bulletin*. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 177-182.

257. Dzurik R. Nitric oxide modulation of metabolic and haemodynamic balance / R. Dzurik, V. Spustova, M. Gajdos // *Bratisl Lek Listy*. – 2005. – Vol. 106, № 8-9. – P. 252-256.

258. Early effects of laparotomy and laparoscopy on bacterial behavior and proinflammatory cytokines on bacterial peritonitis in rats I: *Escherichia coli* / B. Didem, B. Hüseyin, Y. Osman [et al.] // *Journal of pediatric surgery*. – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 1494-1501.

259. Effect of aminoguanidine on plasma nitric oxide by-products and blood flow during chronic peritoneal sepsis / K. J. Alden, S. J. Motew, A. C. Sharma [et al.] // *Shock*. – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 289-295.

260. Effects of nitric oxide on gastric ulceration induced by nicotine and cold-restraint stress / Q. Bo-Sheng, M. Qi-Bing, L. Liu [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 594-597.

261. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1959. – № 82. – P. 70-77.

262. Guzik T. J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T. J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // *Journal of physiology and pharmacology: official journal of the Polish Physiological Society*. – 2003. – Vol. 54, № 4. – P. 469-487.

263. Heinzen E. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-arginine in rats: model of stimulated neuronal nitric oxide synthesis / E. L. Heinzen, G. M. Pollack // *Brain Research*. – 2003. – Vol. 989, № 1. – P. 67-75.

264. Hon W. M. Nitric oxide in liver diseases? / W. M. Hon, K. H. Lee, H. E. Khoo // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2003. – Vol. 36, № 6. – P. 711-717.

265. Inflammatory macrophages, and not only neutrophils, die by apoptosis during acute peritonitis / E. Kolaczowska, A. Koziol, B. Plytycz [et al.] // *Immunobiology*. – 2010. – Vol. 215, № 6. – P. 492-504.

266. Inhibition of nitric oxide synthase reverses changes in peritoneal permeability in rat model of acute peritonitis / M-L. Ferrier, S. Combet, M. van Landschoot [et al.] // *Kidney international*. – 2001. – Vol. 60. – P. 2343-2350.

267. Inhibition of nitric oxide synthase reverses permeability changes in a mouse model of acute peritonitis / J. Ni, Y. Cnops, R. M. McLoughlin [et al.] // *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 511-514.

268. Intestinal and hepatic perfusion and metabolism in hypodynamic endotoxic shock. Effects of nitric oxide synthase inhibition / P. L. Dahm, J. Thorne, E. Myhre [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 56-63.

269. Korhonen R. Nitric oxide production and signaling in inflammation / R. Korhonen, A. Lahti, H. Kankaanranta // *Current drug targets. Inflammation and allergy*. – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 471-479.

270. Laroux F. S. Role of nitric oxide in inflammation / F. S. Laroux, K. P. Pavlick, I. N. Hines // *Acta physiological Scandinavica*. – 2001. – Vol. 173, № 1. – P. 113-118.

271. Li H. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system / H. Li, U. Förstermann // *Current pharmaceutical design*. – 2009. – Vol. 15. – P. 3133-3145.

272. Li H. Structure-function studies on nitric oxide synthases / H. Li, T. L. Poulos // *Journal of inorganic biochemistry*. – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 293-305.

273. Liver lipid peroxidation in experimental *Escherichia coli* peritonitis: the role of myeloperoxidase and nitric oxide inhibition / M. Demir, S. Sert, I. Kaleli [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 225-229.

274. Luiking Y. C. Exogenous arginine in sepsis / Y. C. Luiking, N. E. Deutz // *Critical care medicine*. – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. 557-563.
275. Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and proinflammatory protein expression / L. Connely, A. T. Jacobs, M. Palacios-Callender [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 29. – P. 26480-26487.
276. Mechanisms of polymicrobial sepsis-induced ileus / M. Overhaus, S. Togel, M. A. Pezzone [et al.] // *American journal physiology gastrointestinal liver physiology*. – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. 685-694.
277. Mice that lack endothelial nitric oxide synthase are protected against functional and structural modifications induced by acute peritonitis / J. Ni, P. Moulin, P. Gianello [et al.] // *Journal americal society of nephrology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 3205-3216.
278. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis / S. B. Abramson, M. Attur, A. R. Amin [et al.] // *Current rheumatology reports*. – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 535-541.
279. Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / J. Such, D. J. Hillebrand, C. Guarner [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2004. – Vol. 16, № 6. – P. 571-577.
280. Nitric oxide in experimental joint inflammation. Benefit or detriment? / S. M. Wahl, N. McCartney-Francis, J. Chan [et al.] // *Cells tissues organs*. – 2003. – Vol. 174, № 1-2. – P. 26-33.
281. Nitric oxide increases toxicity of hydrogen peroxide against rat liver endothelial cells and hepatocytes by inhibition of hydrogen peroxide degradation / U. Rauen, T. Li, I. Ioannidis [et al.] // *American journal of physiology. Cell physiology*. – 2007. – Vol. 292, № 4. – P. 1440-1449.
282. Nitric oxide metabolism / E. Kowalczyk, A. Kopff, M. Kopff [et al.] // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2006. – Vol. 59, № 11-12. – P. 889-893.

283. Nitric oxide production by human peritoneal mesothelial cells / A. Davenport, R. L. Fernando, R. Robson [et al.] // *The international journal of artificial organs*. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 15-23.

284. Nitric oxide production during cerebral ischemia and reperfusion in eNOS- and nNOS-knockout mice / Y. Ito, T. Ohkubo, Y. Asano [et al.] // *Current neurovascular research*. – 2010. – Vol. 7. – P. 23-31.

285. Nitric oxide synthase isoforms play distinct roles during acute peritonitis / J. Ni, R. M. McLoughlin, A. Brodovitch [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 86-96.

286. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases insight from genetically modified mice / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji [et al.] // *Circulation journal*. – 2009. – Vol. 73. – P. 986-993.

287. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants / V. M. Victor, J. V. Esplugues, A. Hernandez-Mijares [et al.] // *Infectious disorders drug targets*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 1871-5265.

288. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiological reviews*. – 2007. – Vol. 87. – P. 315-424.

289. Parratt J. R. Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia / J. R. Parratt // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 41. – P. 31-39.

290. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji [et al.] // *Pharmacology therapeutics*. – 2010. – Vol. 128, № 3. – P. 499-508.

291. Perdomo Coral G. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis / G. Coral Perdomo, A. Alves de Mattos // *Canadian journal of gastroenterology*. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 187-190.

292. Peritonitis in childhood: clinical relevance of cytokines in the peritoneal exudate / F. M. Haecker, E. FASTER-KAN, C. Manasse [et al.] // *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery*. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 94-99.

293. Plotkin L. L. Diagnosis of hepatic failure at the patients with abdominal sepsis / L. L. Plotkin // *Surgery*. – 2007. – № 12. – P. 30-33.

294. Protective role of the L-arginine-nitric oxide synthase pathway on preservation injury after rat liver transplantation / D. A. Geller, S. H. Chia, Y. Takahashi [et al.] // *Journal Parenter Enteral Nutrition*. – 2001. – Vol. 25, № 3. – P. 142-147.

295. Protti A. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure / A. Protti, M. Singer // *Critical care*. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 228.

296. Ray G. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis / G. Ray, S. A. Husain // *Indian journal of experimental biology*. – 2002. – Vol. 40, № 11. – P. 1213-1232.

297. Reade M. C. Of mice and men (and rats): implications of species and stimulus differences for the interpretation of studies of nitric oxide in sepsis / M. C. Reade, J. D. Young // *British journal of anaesthesia*. – 2003. – Vol. 90, № 2. – P. 115-121.

298. Renal dysfunction after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence and risk factors / E. S. Jung, J. S. Lee, M. H. Kim [et al.] // *The Korean journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 401-407.

299. Ricciardolo F. L. M. Multiple roles of nitric oxide in the airways / F. L. M. Ricciardolo // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 175-182.

300. Ring A. The hepatic microvascular responses to sepsis / A. Ring, W. Stremmel // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2000. – Vol. 26, № 5. – P. 589-594.

301. Role of nitric oxide and antioxidant enzymes in the pathogenesis of oral cancer / J. B. Patel, F. D. Shan, S. N. Shukla [et al.] // *Journal of cancer research and therapeutics*. – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 247-253.
302. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis / J. A. Lorente, L. Landin, E. Renes [et al.] // *Critical care medicine*. – 1993. – Vol. 21, № 5. – P. 759-767.
303. Runyon B. A. Insight into the very early events in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis / B. A. Runyon // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 782-784.
304. Sepsis: an arginine deficiency state? / Y. C. Luiking, M. Poeze, C. H. Dejong [et al.] // *Critical care medicine*. – 2004. – Vol. 32, № 10. – P. 2135-2145.
305. Sharma J. N. Role of nitric oxide in inflammatory diseases / J. N. Sharma, A. Al-Omran, S. S. Parvathy // *Inflammopharmacology*. – 2007. – Vol. 15, № 6. – P. 252-259.
306. Sharma S. P. Nitric oxide and the kidney / S. P. Sharma // *Indian journal of nephrology*. – 2004. – Vol. 14. – P. 77-84.
307. Shimokawa H. Nitric oxide synthase in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice / H. Shimokawa, M. Tsutsui // *European journal of physiology*. – 2010. – Vol. 459, № 6. – P. 959-967.
308. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure / M. Singer // *Critical care medicine*. – 2007. – Vol. 35, № 9. – P. 441-448.
309. Sodium as the major mediator of NO-induced cell death in cultured hepatocytes / F. Petrat, T. Li, N. Dehne [et al.] // *Life sciences*. – 2006. – Vol. 79, № 17. – P. 1606-1615.
310. Strauss E. Spontaneous bacterial peritonitis / E. Strauss, W. R. Caly // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2003. – Vol. 36, № 6. – P. 711-717.

311. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / L. Ruiz-del-Arbol, J. Urman, J. Fernandez [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38, № 5. – P. 1210-1218.

312. The attenuation of hemorrhage-induced liver injury by exogenous nitric oxide, L-arginine, and inhibition of inducible nitric oxide synthase / R. Anaya-Prado, L. H. Toledo-Pereyra, R. F. Guo [et al.] // *Journal investigation surgery*. – 2003. – Vol. 16, № 5. – P. 247-261.

313. The role of nitric oxide in experimental cerulein induced pancreatitis / H. U. Soon, D. K. Yong, D. K. Chang [et al.] // *Journal of Korean Medical Sciences*. – 2003. – Vol. 18. – P. 520-526.

314. Tiwari M. M. Inducible nitric oxide synthase and apoptosis in murine proximal tubule epithelial cells / M. M. Tiwari, K. J. Messer, P. R. Mayeux // *Toxicological sciences*. – 2006. – Vol. 91, № 2. – P. 493-500.

315. Tsikas D. Analysis of the L-Arginine/Nitric Oxide pathway: the unique role of mass spectrometry / D. Tsikas // *Current pharmaceutical analysis*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 15-30.

316. Turchi John J. Nitric oxide and cisplatin resistance: NO easy answers / John J. Turchi // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – Vol. 103, № 12. – P. 4337-4338.

317. Yasa M. Vasoprotective effects of nitric oxide in atherosclerosis / M. Yasa, S. Türkseven // *Journal of pharmacology sciences*. – 2005. – Vol. 30. – P. 41-53.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
член кор. НАМН, проф. М.Р. Гжегоцький  
« 27 » жовтня 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В. В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з міжн. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексод), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
д-р мед. н., професор,  
Заслужений працівник освіти України,  
академік АН ВШ України



M.S. Peregha



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор Івано-Франківського національного  
медичного університету  
проф. Ерстенюк Г.М.  
2011 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В.В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.
  - Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з міжн. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145.
  - Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексад), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету
5. **Включено:** У лекційний курс і практичне заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
професор, д-р мед. наук

Л.М. Заяць

“ЗАТВЕРДЖУЮ”  
 Перший проректор Тернопільського державного  
 медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
 проф. І.Р. Мисюла  
 “09” березня 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В. В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.
  - Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутазу на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з міжн. уч. студ. та мод. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145.
  - Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу (рексод), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами “Патологічна фізіологія печінки”, “Патологічна фізіологія нирок”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології  
 професор, д-р мед. н.



M. P. Hara

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. проректора з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету

доц. І.В. Геруш  
"19" *Геруш* 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
  2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В.В. Черняшова.
  3. **Джерела інформації:**  
1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексолу на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.
- У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексол), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
  5. **Включено:** У лекційний курс і практичне заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
  6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
  7. **Термін впровадження:** 2011 р.
  8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
  9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
професор, д-р мед. наук



Ю.С. Роговий



"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
Перший проректор ДЗ "Дніпропетровської  
медичної академії Міністерства охорони здоров'я  
України"



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заслад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології та клінічної фармакології. Аспірант без відриву від виробництва - В.В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**

1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. - 2009. - Т. 13. № 1. - С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутазу на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал - прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. - IV., 2010. - С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2009. - Т. 9, вип. 4(28), част. 3. - С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення - глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гешто- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу (рексод), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.

4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДЗ "Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України".
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології ДЗ "Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України".
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
д-р мед. наук

Г.В. Довгаль



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічної фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В. В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**

1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутазу на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього: мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р.: тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.

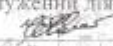
У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу (рексод), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.

4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
д. мед.н., професор,  
заслужений діяч науки і техніки України

Н.К. Казімірко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
РЕКТОР

Запорізького державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України  
 Ю.М. Колесник  
"17"  2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експерименті, льоному перитоніті.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В.В. Черняшова.

3. **Джерела інформації:**

1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутазу на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоуду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4 (28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу (рексоуд), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.

4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету

5. **Включено:** У лекційний курс і практичне заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".

6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.

7. **Термін впровадження:** 2011 р.

8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету

9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Звідувач кафедри патологічної фізіології, ректор,  
професор, д.мед.н., заслужений діяч науки і техніки України  Ю.М. Колесник



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Перший проректор Кримського державного  
 медичного університету ім. С.І. Георгієвського  
 проф. О.О. Припуло  
 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДПЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В.В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.
  - Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145.
  - Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексол), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
 професор, д-р мед. наук

А.В. Кубишкін



"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Проректор з навчальної роботи Одеського  
 національного медичного університету  
 проф. Ю.І. Бажора  
 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В.В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107. 2) Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутазу на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з між. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145. 3) Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові). Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутазу (рексод), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичне заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту у розвитку даного патологічного процесу.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносяться.

Завідувач кафедри загальної та клінічної  
 патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького,  
 професор, д-р мед. наук

 М.М. Пустовойт

"ЗАТВЕРДЖУЮ"  
 Перший проректор ВДНЗ України «Української медичної  
 стоматологічної академії»  
 проф. В.М. Бобирьон  
 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив стимулятора синтезу оксиду азоту та препарату рекомбінантної супероксиддисмутази на патогенетичні ланки ураження печінки та нирок при гострому експериментальному перитоніті.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського", кафедра фармакології з клінічною фармакологією. Аспірант без відриву від виробництва – В. В. Черняшова.
3. **Джерела інформації:**
  - Посохова К. А. Вплив глутаргіну на стан печінки при гострому перитоніті / К. А. Посохова, В. В. Черняшова // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 102-107.
  - Черняшова В. В. Вплив рекомбінантної супероксиддисмутази на стан нирок при гострому перитоніті / В. В. Черняшова // Науковий потенціал – прогрес медицини майбутнього : мат. VIII наук.-прак. конф. з міжн. уч. студ. та мол. вчен., 14-16 квіт. 2010 р. : тези докл. – IV., 2010. – С. 144-145.
  - Черняшова В. В. Вплив глутаргіну та рексоду на стан печінки тварин з гострим експериментальним перитонітом / В. В. Черняшова // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 4(28), част. 3. – С. 159-162.

У патогенезі ураження печінки та нирок при гострому перитоніті відіграє роль пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, а попередник його утворення – глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) відновлює пригнічене при гострому перитоніті утворення оксиду азоту, проявляє гепато- та нефропротекторну активність (відновлює показники систем прооксиданти/антиоксиданти, мітохондріального транспорту електронів у печінці та нирках, вміст біохімічних маркерів ураження цих органів у сироватці крові) Патогенетично обґрунтованим є використання при цій патології препарату рекомбінантної супероксиддисмутази (рексад), який здатний знизити вираженість вільнорадикальних реакцій та попередити процеси надмірної ліпопероксидації, шляхом активної нейтралізації супероксидного аніон-радикалу.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Включено:** У лекційний курс і практичні заняття за темами "Патологічна фізіологія печінки", "Патологічна фізіологія нирок".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи В. В. Черняшової : навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про патогенетичні механізми ураження внутрішніх органів при гострому перитоніті та роль системи оксиду азоту : розвитку даного патологічного процесу та в процесі фармакологічної корекції.
7. **Термін впровадження:** 2011 р.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної фізіології,  
 професор, д-р мед. наук



V.O. Kostenko