

Ф. И. Висмонт, В. В. Лобанова*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь***УЧАСТИЕ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КУПФЕРА
В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА
У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Аннотация. Известно, что заболеваемость и смертность при регулярном употреблении алкогольных напитков связаны с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь на печень. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих об участии клеток Купфера (КК) и аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии.

Целью исследования было выяснение значимости аргиназы печени и КК в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

С использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода в опытах на крысах установлено, что хроническая этаноловая интоксикация приводит к снижению температуры тела, активности аргиназы печени и повышению уровня «средних молекул», $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме, степени токсичности крови, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также к увеличению продолжительности наркотического сна. В условиях угнетения аргиназы печени N° -гидрокси-нор-L-аргинином действие этанола сопровождается более значимым угнетением детоксикационной функции печени, повышением содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме, продуктов ПОЛ в крови и печени, понижением температуры тела. Депрессия КК гадолиния хлоридом ослабляет токсический эффект этанола на печень, а также приводит к развитию характерных изменений активности аргиназы печени, процессов детоксикации, ПОЛ и температуры тела у крыс с хронической этаноловой интоксикацией.

Ключевые слова: хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, аргиназа печени, перекисное окисление липидов, клетки Купфера

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Участие аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / Ф. И. Висмонт, В. В. Лобанова // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 3. – С. 15–21.

F. I. Vismont, V. V. Lobanova*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus***PARTICIPATION OF LIVER ARGINASE AND KUPFFER'S CELLS
IN THE PROCESSES OF DETOXICATION AND DEVELOPMENT OF THE OXYDATIVE STRESS
IN RATS WITH CHRONIC ETHANOL INTOXICATION**

Abstract. Alcohol pathology is one of the most important problems of modern medicine. It is known that a high rate of morbidity and mortality caused by a regular use of alcoholic beverages is associated with toxic effects of ethanol on the most important human organs, primarily liver. To date, a sufficient number of facts have been accumulated, indicating the significance of Kupffer's cells and liver arginase in the processes of life in normal and pathological conditions. The aim of the present investigation was to determine the liver arginase activity and the significance of Kupffer's cells in the processes of detoxication and development of the oxydative stress in rats with chronic ethanol intoxication.

In experiments on rats it was established that chronic ethanol intoxication is accompanied by a decrease in body temperature, liver arginase activity and by an increase in the level of «middle molecules», $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, lipide peroxidation products in plasma, the extent of blood toxicity, the activity of plasma alanineaminotransferase and aspartateaminotransferase, as well as in the duration of narcotic sleep. In the conditions of liver arginase depression by N° -hydroxy-nor-L-arginine, chronic alcoholization is accompanied by a more significant inhibition of the liver detoxication function, an increase in the content of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ in plasma, lipid peroxidation products in the blood and liver and by a decrease in body temperature. Inhibition of the activity of Kupffer's cells by gadolinium chloride reduces the toxic effect of ethanol on the liver, as well as on typical changes in the liver arginase activity, detoxification processes, and body temperature in rats with chronic ethanol intoxication.

Keywords: chronic ethanol intoxication, detoxification, lipide peroxidation products, liver arginase, Kupffer's cells

For citation: Vismont F. I., Lobanova V. V. Participation of liver arginase and Kupffer's cells in the processes of detoxication and development of the oxydative stress in rats with chronic ethanol intoxication. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 15–21 (in Russian).

Введение. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связаны с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь на печень [1], а гепатоциты и клетки Купфера (КК) играют важную роль в процессах детоксикации [2–4].

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты этанола, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитие оксидативного (окислительного) стресса вносят весомый вклад в поражение печени, вызванное действием этанола [1, 5].

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих об участии КК и аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [2, 6–8]. Выявлено, что активность аргиназы печени снижается при остром токсическом ее поражении [9], а также при острой алкогольной интоксикации [10]. Степень выраженности цитолитического синдрома, как показано рядом авторов, напрямую связана с реактивностью КК [2, 11]. Показана значимость КК в оксидативном стрессе [6] и особенно в избыточной продукции различных активных цитотоксических веществ, в частности монооксида азота (NO) [11, 12]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтетазы [12, 13], были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе NO, который играет важную роль в механизмах детоксикации, процессов ПОЛ и терморегуляции [11, 14].

Цель исследования – определить участие аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 218 взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180–220 г.

В связи с тем что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями энергетического и пластического обмена, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных [15]. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили на крысах путем ежедневного интрагастрального введения животным 30 %-ного раствора этанола (из расчета 3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела животного) в течение 60 сут. Селективную депрессию КК у животных вызывали путем внутрибрюшинного введения водного раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг [16]. Активность аргиназы в печени определяли спектрофотометрически [17]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^- / NO_2^-) [18].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку (Д. В. Парк, 1973). Содержание в крови СМ определяли методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиним с соавт. [19], СТК – способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [20]. О тяжести повреждения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови определяли колориметрически с помощью динитрофенилгидразинового метода.

Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом (M. Mihra, M. Uchiyama [21], В. А. Костюк [22] и В. L. Fletcher с соавт. [23] соответственно).

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Забор крови и ткани печени у животных производили за возможно минимальное время после декапитации. Последнюю

осуществляли через 1 ч после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. [24] и «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и иных научных целях» от 18.03.1986 г., ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г. [25].

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Statsoft (USA) Statistica 8.0, Microsoft Office Excell 2000, Graph Pad Prism4. Различия между двумя независимыми группами по количественным показателям, распределение которых статистически значимо не отличалось от нормального, анализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента в модификации Уэлча (Welch's test). Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($\bar{X} \pm S_x$), для качественных показателей – в виде процентов. Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$.

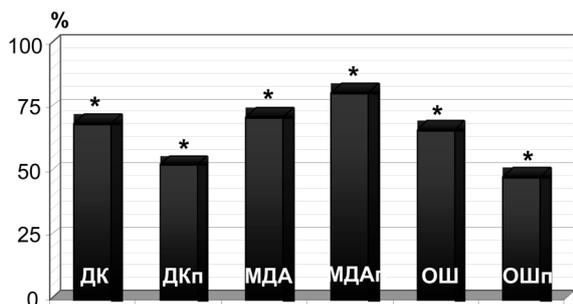
Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах установлено, что ежедневное интрагастральное введение животным водного раствора этанола в течение 60 сут приводит к выраженным изменениям температуры тела, детоксикации, активности аргиназы печени, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и активности трансаминаз в плазме крови. Ректальная температура через 60 сут от начала эксперимента снижалась на $1,1 \pm 0,14$ °C ($p < 0,05$, $n = 20$).

В ходе исследования установлено, что длительное интрагастральное введение этанола приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 57,8 % ($p < 0,05$, $n = 10$), уровня СМ в плазме крови на 38,5 % ($p < 0,05$, $n = 10$) и увеличением ПНС на 24,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контроле (ежедневное интрагастральное введение физраствора в течение 2 мес., $n = 10$) составило соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин. Активность аргиназы печени в этих условиях снижалась на 54,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составляла $2,5 \pm 0,27$ мкмоль мочевины/г сырой ткани·ч. Установлено, что хроническая алкоголизация приводит к снижению в плазме крови концентрации общего белка до $56,6 \pm 1,5$ г/л (на 12,2 %, $p < 0,05$, $n = 8$). Содержание альбуминов снижалось до $13,5 \pm 1,1$ г/л (на 28,7 %, $p < 0,05$, $n = 8$). Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови у алкоголизованных животных повышалась по сравнению с соответствующим контролем на 488,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 196,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составляла $2,71 \pm 0,13$ и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно.

Обнаружено, что действие этанола в организме у животных в течение 60 сут сопровождается повышением в плазме крови уровней ДК, МДА и ОШ на 39,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$), 58,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 50,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$), МДА – на 36,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$), ОШ – на 23,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$). У крыс контрольной группы (физраствор интрагастрально ежедневно в течение 60 сут, $n = 8$) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляло соответственно $0,59 \pm 0,051$ D₂₃₃/мл, $0,71 \pm 0,058$ мкмоль/мл и $5,4 \pm 0,52$ ЕД/мл, а в печени – $14,5 \pm 1,38$ D₂₃₃/г ткани, $17,1 \pm 0,71$ мкмоль/г ткани и $136,4 \pm 13,5$ ЕД/г ткани.

Выявлено, что в условиях хронической этаноловой интоксикации в плазме крови животных изменяется концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – конечных продуктов деградации NO [13, 18]. Интрагастральное введение этанола через 60 сут алкоголизации приводило к повышению уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови крыс до $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л (на 79,1 %, $p < 0,01$, $n = 8$).

В опытах на алкоголизованных крысах установлено, что угнетение КК GdCl₃ ослабляет развитие характерных изменений активности аргиназы, детоксикационной функции печени, содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных, а также температуры тела на действие этанола. Так, температура тела у крыс, которым предварительно, за 12 ч до интрагастрального введения этанола, внутривентриально вводили 1,0 мл физраствора (1 раз в неделю в течение 60 сут), снижалась на 1,0 °C ($p < 0,05$, $n = 10$) по сравнению с контрольными животными (введение физраствора интрагастрально и внутривентриально), а у животных, которым до алкоголизации пред-



Изменение (в % по отношению к контролю) содержания ДК, МДА и ОШ в плазме крови и печени у крыс с хронической этаноловой интоксикацией в условиях депрессии КК ($GdCl_3$). * – изменения достоверны ($p < 0,05$) по отношению к контролю ($GdCl_3$ 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю и физраствор интрагастрально ежедневно в течение 60 сут ($n = 8$)); n – число животных

Changes (% with respect to control) in the content of diene conjugates (ДК), malonic dialdehyde (МДА), and Schiff bases (ОШ) in the blood of plasma and the liver of rats with chronic ethanol intoxication in the stress conditions of Kupfer's cells ($GdCl_3$). * – changes are reliable ($p < 0,05$) with respect to control ($GdCl_3$ 10 mg/kg abdominally once a week and normal saline intragastrally daily during 60 days ($n = 8$)); n – number of animals

брюшинно ингибитор КК $GdCl_3$ (10 мг/кг), сопровождается менее выраженными изменениями содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных (см. рисунок), а также менее значимым повышением уровней АлАТ, АсАТ, NO_3^-/NO_2^- в плазме крови и температуры тела.

Так, концентрация ДК в печени опытных животных была на 49,2 % ($p < 0,05$, $n = 8$), а в плазме крови на 35,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) меньше, чем у животных контрольной группы (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$). Содержание МДА в печени в этих условиях было меньше на 24,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а в плазме крови – на 29,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$).

Уровни ОШ в печени и в плазме крови были ниже на 52,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 34,1 % ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно. Активность АлАТ, АсАТ и уровень NO_3^-/NO_2^- в плазме крови у животных опытной группы ($n = 9$) по сравнению с контрольными (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$) были ниже на 65,5 % ($p < 0,05$), 42,3 % ($p < 0,05$) и 45,8 % ($p < 0,05$) и составили $1,21 \pm 0,05$ мккат/л, $1,07 \pm 0,10$ мккат/л и $5,05 \pm 0,53$ мкМоль/л соответственно. Отмечалось снижение температуры тела на $0,5 \pm 0,12$ °C ($p < 0,05$).

Установлено, что ежедневное внутривнутрибрюшинное введение в течение 2 недель крысам ингибитора аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия) в дозе 10 мг/кг [26] статистически значимо не сказывалось на температуре тела и приводило к снижению активности аргиназы печени на 70,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$). В условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA действие этанола сопровождалось более значимым угнетением детоксикационной функции печени, повышением содержания NO_3^-/NO_2^- в плазме и продуктов ПОЛ в крови и печени, понижением температуры тела. Температура тела у крыс, подвергшихся хронической этаноловой интоксикации, снижалась на $1,2 \pm 0,16$ ($p < 0,01$, $n = 12$), а в условиях действия nor-NOHA – на $1,6 \pm 0,13$ °C ($p < 0,05$, $n = 8$). В плазме крови крыс с хронической алкогольной интоксикацией ($n = 8$), получавших nor-NOHA, содержание NO_3^-/NO_2^- , ДК и МДА по сравнению с их уровнем в контрольной группе животных (алкоголизация и внутривнутрибрюшинное введение физраствора, $n = 8$) было выше на 47,1 % ($p < 0,05$), 35,1 % ($p < 0,05$) и 29,8 % ($p < 0,05$) соответственно.

Выявлено, что ежедневное внутривнутрибрюшинное введение в течение 60 сут в организм крыс ($n = 8$) блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G -нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США) в дозе 25 мг/кг (дозе, не влияющей на температуру тела) не приводит к достоверному изменению содержания основных продуктов ПОЛ в крови и печени.

варительно внутривнутрибрюшинно вводили $GdCl_3$ (10 мг/кг), – на 0,5 °C ($p < 0,05$, $n = 20$). Выявлено, что у алкоголизованных животных в условиях депрессии КК значения основных показателей печеночной детоксикации (уровень СМ в плазме крови, степень ее токсичности) были меньше по сравнению с контрольными (физраствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 сут и этанол интрагастрально ежедневно в течение 2 мес.) на 25,2 % ($p < 0,05$, $n = 9$) и 28,5 % ($p < 0,05$, $n = 9$) соответственно. ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась по сравнению контролем на 27,1 % ($p < 0,05$, $n = 9$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс в контроле (этанол интрагастрально ежедневно и физраствор внутривнутрибрюшинно 1 раз в неделю в течение 60 сут, $n = 7$) составило $1,13 \pm 0,029$ г/л, $2,8 \pm 0,32$ ед. и $35,4 \pm 3,68$ мин соответственно.

Установлено, что хроническая алкогольная интоксикация у крыс, которым предварительно, за 12 ч до интрагастрального введения этанола, вводили 1 раз в неделю в течение 60 сут внутривнутрибрюшинно ингибитор КК $GdCl_3$ (10 мг/кг), сопровождается менее выраженными изменениями содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных (см. рисунок), а также менее значимым повышением уровней АлАТ, АсАТ, NO_3^-/NO_2^- в плазме крови и температуры тела.

Устаноўлена, што дзейства этанола ў умовах падварытальнай (за 30 мін да ітрагастральнага ввядзення жывотным этанола ў тэчэнне 60 сут) ін'екцыі ў арганізм жывотным L-NAME вядзе к менш выражэннаму, чым у жывотных кантрольнай групы, угнетенню працэсаў дэтэксикацыі. ПНС, узровень СМ ў плазме крыві і СТК у крыс опытнай групы, падвергшыхся хронічнай алкаголізацыі, па сраўненню с аналагічнымі паказатэлямі ў жывотных кантрольнай групы (внутрыбрышнне ввядзенне фізраствора і хронічная алкаголізацыя, $n = 8$) былі ніжэ на 27,1 % ($p < 0,05$, $n = 9$), 48,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) і 24,2 % ($p < 0,05$, $n = 8$) саотвэтствэнна, а сардэжанне альбуміна і абащага белака – вышэ на 19,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$) і 12,7 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Актыўнасць АлАТ і АсАТ плазмы крыві крыс, падвергшыхся хронічнай алкаголізацыі ў умовах дзейства ў арганізме жывотных бלאкара NO-сінтетазы, была ніжэ, чым у жывотных кантрольнай групы, на 37,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) і 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$) саотвэтствэнна, а сардэжанне $\text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ – на 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Абнаружэна, што хронічная этанолавая інтэксикацыя ў крыс ($n = 9$), падварытальна палучышых L-NAME, па сраўненню с таковай ў жывотных кантрольнай групы прыводзіт к менш значыму павышэнню узрвня ДК, а іменна к умэншэнню калічэства ДК ў печені на 39,2 % ($p < 0,05$), а ў плазме крыві – на 28,6 % ($p < 0,05$). Канцэнтраванне МДА ў печені ў гэтых умовах сніжалася на 27,6 % ($p < 0,05$), ў плазме крыві – на 30,3 % ($p < 0,05$). Узровень ОШ сніжалася ў печені і ў плазме крыві саотвэтствэнна на 50,5 % ($p < 0,05$) і 36,7 % ($p < 0,05$).

Выявлэнныя асабеннасці змяненняў дэтэксикацыянальнай функцыі печені і працэсаў ПОЛ ў крыві і печені, а такжэ узрвня $\text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ ў плазме крыві пры хронічнай алкагольнай інтэксикацыі как ў умовах функцыянальнай недастаточнасці КК, так і пры дэпрэсіі аргіназы печені далі аснованія прадпалажыць, што актыўнасць аргіназы печені і КК апрадэляюць выражэннасць працэсаў дэтэксикацыі і аксідатывнага стрэса пры хронічнай алкагольнай інтэксикацыі.

Учытываючы, што дэпрэсія КК GdCl_3 і угнетенне NO-сінтетазы L-NAME аслабляюць гепататэксикацкае дзейства этанола, а такжэ яго угнетаючае ўплыванне на працэсы дэтэксикацыі і актыўнасць працэсаў ПОЛ, былі аснованія палагаць, што прадукцыя КК NO ў умовах хронічнай алкаголізацыі сказываецца на патогенезе хронічнай алкагольнай інтэксикацыі.

Заклученне. Хронічная этанолавая інтэксикацыя ў крыс саправаджаецца сніжэннем тэмпературы тэла, актыўнасці аргіназы печені, увелічэннем ПНС і павышэннем узрвняў $\text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$, СМ, СТК, а такжэ актыўнасці АлАТ і АсАТ ў плазме крыві. В індукцыраваных хронічнай інтэксикацыяй этаналам змяненнях дэтэксикацыянальнай функцыі печені і тэмпературы тэла ўчаствуюць аргіназа печені і КК. Дзейства ў арганізме как інгібятара КК GdCl_3 , так і бלאкара NO-сінтетазы L-NAME аслабляе развіццэ характэрных змяненняў дэтэксикацыянальнай функцыі печені і тэмпературы тэла пры хронічнай алкагольнай інтэксикацыі, а дзейства інгібятара аргіназы ng-NOHA , напротыў, саправаджае іх развіццэ.

Спісак іспользаваных істочнікаў

1. Буко, В. У. Метабалічэскія паследствія алкагольнай інтэксикацыі / В. У. Буко, О. Я. Лукувская, А. М. Хоха; Нац. акад. навук Беларусі, Ін-т біохіміі. – Мінск: Беларус. навука, 2005. – 207 с.
2. Маянскі, Д. Н. Клеткі Купфера і паталогія печені / Д. Н. Маянскі // Паталогічэская фізіялогія і эксперыментальная медыцына. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
3. Вісамонт, Ф. І. О ролі клетак Купфера і гепатоцытаў ў механізмах рэалізацыі ўплыванія трыадтыроніна на працэсы дэтэксикацыі і рэгуляцыі тэмпературы тэла / Ф. І. Вісамонт, С. А. Артышкевіч // Беларус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 45–47.
4. Вісамонт, Ф. І. Роль клетак Купфера і α_1 -антытрыпсіна плазмы крыві ў рэгуляцыі дэтэксикацыянальнай функцыі печені, фарміраванні тыеаіднага статусу і тэрморэгуляцыі пры бактэрыяльнай эндатэксінэміі / Ф. І. Вісамонт, М. А. Глебов // Мед. журн. – 2013. – № 4 (46). – С. 54–57.
5. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms / C. Moncada [et al.] // Mol. Pharmacol. – 1994. – Vol. 46, N 4. – P. 786–791.
6. Kupffer cells function in thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat / G. Tapra [et al.] // Free Radic. Res. – 1997. – Vol. 26, N 3. – P. 267–279.
7. Вісамонт, Ф. І. Учасце клетак Купфера і гепатоцытаў ў фарміраванні тэрморэгуляцыйных рэакцыяў арганізма на дзейства эндатэксіна / Ф. І. Вісамонт, К. Н. Грышчэнка // Здравоахраненне. – 2001. – № 8. – С. 29–31.

8. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 2. – С. 83–87.
9. Mendez, J. D. Spermene increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats / J. D. Mendez, H. De Haro, V. A. Conejo // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P. 82–85.
10. Трапезникова, С. С. Активность аргиназы различных тканей крысы при алкогольной интоксикации / С. С. Трапезникова, В. М. Гуртовенко, Д. Г. Навасардянец // *Вопр. мед. химии.* – 1983. – Т. 29, № 4. – С. 95–98.
11. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
12. Hallemeesch, M. M. Reduced arginine availability and nitric oxide production / M. M. Hallemeesch, W. H. Lamers, N. E. Deutz // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21, N 4. – P. 273–279.
13. Scibior, D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czezcot // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
14. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature Control / R. Gerstberger // *News Physiol. Sci.* – 1999. – Vol. 14, N 2. – P. 30–36.
15. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г., № 163 // Полное собрание законодательства СССР. – Режим доступа: www.ussrdoc.com. – Дата доступа: 01.04.2012.
16. Volmar, B. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats / B. Volmar, D. Rettinger, G. A. Wanner // *Shock.* – 1996. – Vol. 6, N 6. – P. 434–441.
17. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* – 1971. – Vol. 39, N 2. – P. 412–417.
18. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage [et al.] // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41, N 6. – P. 892–896.
19. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Моин, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский // *Открытия. Изобретения. Промышленные образцы. Товарные знаки.* – 1987. – № 41. – С. 415.
20. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ б 01 № 1/28 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина // *Открытия. Изобретения. Промышленные образцы. Товарные знаки.* – 1985. – № 11. – С. 616.
21. Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Mihara, T. Uchiyama // *Analyt. Biochem.* – 1978. – Vol. 86, N 1. – P. 271–278.
22. Костюк, В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк // *Вопр. мед. химии.* – 1984. – № 4. – С. 125–127.
23. Fletcher, B. L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes / B. L. Fletcher, C. L. Dillard, A. L. Tappel // *Analyt. Biochem.* – 1973. – Vol. 52, N 1. – P. 1–9.
24. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: www.eur-lex.europa.eu. – Date of access: 21.05.2012.
25. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика = Good Laboratory Practice (GLP): ТКП 125–2008 (02040). – Введ. 01.05.2008. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 35 с. – (Технический кодекс установившейся практики).
26. Boucher, J. L. Selective inhibitors and substrates for arginases and nitric oxide syntheses / J. L. Boucher // *Fund. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18, N 1. – P. 5–15.

References

1. Buko V. U., Lukivskaya O. Ya., Chocha A. M. *Metabolic effects of alcohol intoxication*. National Academy of Sciences of Belarus, Institute of Biochemistry. Minsk, 2005. 207 p. (in Russian).
2. Maianskii, D. N. Kupffer cells and liver pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina* [Pathological Physiology and Experimental Medicine], 1985, no. 4, pp. 80–86. (in Russian).
3. Vismont F. I., Artyushkevich S. A. On the role of Kupffer cells and hepatocytes in the mechanisms of implementation of triiodothyronine influence on the processes of detoxification and regulation of body temperature. *Belorusskii meditsinskii zhurnal* [Belarusian Medical Journal], 2005, vol. 13, no. 3, pp. 45–47. (in Russian).
4. Vismont F. I., Glebov M. A. The role of Kupffer cells and α_1 -antitrypsin of blood plasma in the regulation of liver detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical Journal], 2013, no. 4, pp. 54–57. (in Russian).
5. Moncada C., Torres V., Varghese G., Albano E., Israel Y. Ethanol-derived immunoreactive species formed by free radical mechanisms. *Molecular Pharmacology*, 1994, vol. 46, no. 4, pp. 786–791.
6. Tapra G., Pepper I., Smok G., Videla L. A. Kupffer cells function in thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat. *Free Radical Research*, 1997, vol. 26, no. 3, pp. 267–279.
7. Vismont F. I., Grischenko K. N. Participation of hepatocytes and Kupffer cells in the formation of thermoregulatory reactions of the organism to the action of endotoxin. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2001, no. 8, pp. 29–31. (in Russian).

8. Vismont A. F., Lobanok L. M. The role of arginase in liver detoxification process and its participation in the mechanisms of regulation of body temperature with bacterial endotoxemia. *Doklady Natsyyonal'noi akademii nauk Belarusi* = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus, 2011, vol. 55, no. 2, pp. 83–87. (in Russian).
9. Mendez J. D., De Haro H., Conejo V. A. Spermine increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats. *Biomedical Pharmacotherapy*, 2006, vol. 6, no. 2, pp. 82–85.
10. Trapeznikova S. S., Gurtovenko V. M., Navasardiants D. G. Arginase activity of rat different tissues in alcohol intoxication. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Questions of Medical Chemistry], 1983, vol. 29, no. 4, pp. 95–98. (in Russian).
11. Teylor B. S., Alarson L. Kh., Billiar T. R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biokhimiia* [Biochemistry], 1998, vol. 63, no. 7, pp. 905–923. (in Russian).
12. Hallemeesch M. M., Lamers W. H., Deutz N. E. Reduced arginine availability and nitric oxide production. *Clinical Nutrition*, 2002, vol. 21, no. 4, pp. 273–279.
13. Scibior D., Czeczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2004, vol. 58, pp. 321–332.
14. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control. *News in Physiological Sciences*, 1999, vol. 14, no. 2, pp. 30–36.
15. On the norms of feeding laboratory animals and producers: the order of the Ministry of Health of the USSR of March 10, 1966, no. 163. *Polnoe sobranie zakonodatel'stva SSSR* [Complete Collection of legislation of the USSR]. Available at: <http://www.ussrdoc.com> (accessed 01.04.2012). (in Russian).
16. Volmar B., Rettinger D., Wanner G. A. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats. *Shock*, 1996, vol. 6, no. 6, pp. 434–441.
17. Geyer J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 1971, vol. 39, no. 2, pp. 412–417.
18. Moshage H., Kok B., Huizenga J. R., Jansen P. L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, 1995, vol. 41, no. 6, pp. 892–896.
19. Moin V. M., Nikolaychik V. V., Kirkovskii V. V. The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids: copyright certificate 1520445 USSR, VRB F 01, no. 33/50. *Otkrytiia. Izobreteniia. Promyshlennye obratzsy. Tovarnye znaki* [Discoveries. Inventions. Industrial designs. Trademarks], 1987, no. 41, p. 415. (in Russian).
20. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N. A method for determining the toxicity of biological fluids: copyright certificate 1146570 USSR, MKI b Ol, no. 1/28. *Otkrytiya. Izobreteniya. Promyshlennye obratzsy. Tovarnye znaki* [Discoveries. Inventions. Industrial designs. Trademarks], 1985, no. 11, p. 616. (in Russian).
21. Mihara M., Uchiyama T. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 1978, vol. 86, no. 1, pp. 271–278.
22. Kostyuk V. A. Spectrophotometric determination of diene conjugates. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Questions of Medical Chemistry], 1984, no. 4, pp. 125–127. (in Russian).
23. Fletcher B. L., Dillard C. L., Tappel A. L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes. *Analytical Biochemistry*, 1973, vol. 52, no. 1, pp. 1–9.
24. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Available at: <http://www.eur-lex.europa.eu> (accessed 21.05.2012).
25. Good Laboratory Practice (GLP), TCP 125–2008 (02040), Technical Code of Good Practice. Minsk, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2008. 35 p. (in Russian)
26. Boucher J. L. Selective inhibitors and substrates for arginases and nitric oxide synthases. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2004, vol. 18, no. 1, pp. 5–15.

Информация об авторах

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Лобанова Валерия Валерьевна – соискатель кафедры патологической физиологии. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Valeria V. Lobanova – Applicant of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.