

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-099-092.4:616.36-002:661.722:612.127.4:159.944.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-375-380>

Поступила в редакцию 17.01.2022

Received 17.01.2022

В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОНООКСИДА АЗОТА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ

Аннотация. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии. А как известно, заболеваемость и смертность при регулярном употреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь на печень. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени и монооксида азота (NO) в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии.

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

В опытах на крысах с использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода было установлено, что в изменении детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвуют аргиназа печени и монооксид азота. Направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Под влиянием ежедневного интрагастрального введения в течение 60 дней 30 %-ного водного раствора этанола (3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела) у животных в условиях развития окислительного стресса угнетается активность аргиназы и детоксикационной функции печени, а введение 10 %-ного водного раствора этанола (1,0 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела) в течение 2 мес. приводит к повышению активности аргиназы печени и процессов детоксикации. Действие в организме блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина ослабляет, а ингибитора аргиназы N^o-гидрокси-нор-L-аргинина способствует развитию характерных изменений в процессах детоксикации и перекисного окисления липидов в печени при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг в течение 60 дней.

Ключевые слова: хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, аргиназа печени, перекисное окисление липидов, монооксид азота

Для цитирования: Лобанова, В. В. Значимость активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 375–380. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-375-380>

Valeria V. Lobanova, Frantishek I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

SIGNIFICANCE OF THE LIVER ARGINASE ACTIVITY AND NITROGEN MONOXIDE IN THE DETOXIFICATION PROCESSES AND DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN RATS UNDER ALCOHOLIC INTOXICATION OF DIFFERENT SEVERITY

Abstract. Modern medicine faces the problem of the steady growth of alcoholic pathology. And as you know, morbidity and mortality with regular consumption of alcoholic beverages is associated with the toxic effects of ethanol on the most important human organs and, first of all, the liver. To date, a sufficient number of facts have accumulated indicating the importance of liver arginase and nitrogen monoxide (NO) in vital processes in health and disease.

The aim of the study was to elucidate the significance of liver arginase activity and nitrogen monoxide in the detoxification processes and the development of oxidative stress in rats with chronic ethanol intoxication of different severity.

In experiments on rats using modern physiological, biochemical research methods and a pharmacological approach, it was found that liver arginase and nitrogen monoxide participate in changes in liver detoxification function and the development of oxidative stress induced by chronic ethanol intoxication. The direction and severity of changes in arginase activity and liver detoxification function during chronic alcoholism depends on the severity of chronic alcohol intoxication. Under the influence of daily intragastric administration for 60 days, a 30 % aqueous solution of ethanol (3.5 g 92 % ethanol per kg

of body weight) in animals under conditions of development of oxidative stress inhibited the activity of liver arginase and detoxification function but and the introduction of a 10 % aqueous solution of ethanol (1.0 g 92 % ethanol per kg of body weight) within 2 months leads to an increase in the activity of liver arginase and detoxification processes. The action in the body of the NO-synthase blocker methyl ester N^G-nitro-L-arginine weakens, and the arginase inhibitor N^ω-hydroxy-nor-L-arginine contributes to the development of characteristic changes in the processes of detoxification and lipid peroxidation in the liver during chronic alcohol intoxication caused by intragastric the introduction of ethanol at a dose of 3.5 g/kg for 60 days.

Keywords: chronic ethanol intoxication, detoxification, liver arginase, lipid peroxidation, nitrogen monoxide

For citation: Lobanova V. V., Vismont F. I. Significance of the liver arginase activity and nitrogen monoxide in the detoxification processes and development of oxidative stress in rats under alcoholic intoxication of different severity. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 375–380 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-4-375-380>

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].

Биохимические проявления токсического действия этанола на организм сложны и многообразны. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты, активация свободнорадикальных процессов, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вносят весомый вклад в повреждение печени, вызываемое этанолом [2–4]. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [5–7]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для NO-синтазы [8, 9], были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе монооксида азота (NO), который играет важную роль в процессах жизнедеятельности, в частности в механизмах детоксикации [10]. Однако исследования с целью выяснения значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации у крыс при хронической алкоголизации различной тяжести не проводились.

Цель исследования – выяснить значимость активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести.

Задачи исследования:

изучить влияние хронической этаноловой интоксикации различной тяжести на процессы детоксикации, ПОЛ в крови и печени и на температуру тела у крыс;

определить уровень нитратов/нитритов в плазме крови экспериментальных животных в условиях хронической этаноловой интоксикации различной тяжести;

выяснить особенности процессов детоксикации и ПОЛ в крови и печени крыс при хронической этаноловой интоксикации различной тяжести в условиях угнетения активности аргиназы печени;

выяснить особенности процессов детоксикации и ПОЛ в крови и печени крыс при хронической этаноловой интоксикации различной тяжести в условиях угнетения активности L-аргинин-NO системы.

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

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили на животных путем интрагастрального введения этанола. Одна группа животных получала ежедневно интрагастрально 10 %-ный водный раствор этанола, а другая – 30 %-ный (из расчета 1,0 и 3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела животного соответственно) в течение 60 дней. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [11]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO₃⁻/NO₂⁻) [12].

О детоксикационной функции печени, процессах детоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутривнутрибрюшинно) оценивали по времени

нахождения животных в положении на боку. Содержание в крови СМ оценивали с помощью метода кислотного-этанольного осаждения, разработанного В. М. Моиним с соавт. [13], а для определения СТК использовали способ, предложенный О. А. Радьковой с соавт. [14]. 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 [15].

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 М. Mihara, М. Uchiyama [16] в модификации В. А. Костюка с соавт. [17] и В. L. Fletcher с соавт. [18] соответственно.

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Декапитацию производили через 1 ч после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах выявлено, что ежедневное интрагастральное введение животным 30 %-ного водного раствора этанола (3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела) в течение 60 дней приводило 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 23,8 % ($p < 0,05$, $n = 12$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе животных (ежедневное интрагастральное введение физраствора в течение 2 мес., $n = 10$) составили 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. Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови 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. Ректальная температура снижалась (через 60 дней от начала эксперимента) на $1,1 \pm 0,14$ °С ($p < 0,05$, $n = 20$). Интрагастральное введение крысам ($n = 8$) этанола через 60 дней алкоголизации приводило к повышению в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (конечных продуктов деградации NO) на 79,1 % ($p < 0,01$) – до $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л.

Опыты показали, что в этих условиях в крови и печени крыс повышается содержание продуктов ПОЛ по сравнению с таковым у животных контрольной группы. Обнаружено, что действие этанола (3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела) в организме животных ($n = 8$) в течение 60 дней сопровождается повышением в плазме крови уровней ДК, МДА и ОШ на 38,9 % ($p < 0,05$), 59,1 % ($p < 0,05$) и 50,7 % ($p < 0,05$) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,3 % ($p < 0,05$), МДА – на 36,3 % ($p < 0,05$), ОШ – на 23,3 % ($p < 0,05$). У крыс контрольной группы (физраствор интрагастрально ежедневно 60 дней, $n = 8$) содержания 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.

Хроническая алкоголизация животных этанолом в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней приводила к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени и не сопровождалась достоверными изменениями температуры тела и уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови. При этом СТК понижалась на 27,1 % ($p < 0,05$, $n = 9$), уровень СМ в плазме крови – на 19,7 % ($p < 0,05$, $n = 9$), а ПНС – на 20,8 % ($p < 0,05$, $n = 10$). Активность аргиназы печени в этих условиях повышалась на 30,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) – до $6,0 \pm 0,51$ мкмоль мочевины/г сырой ткани·ч. Содержание продуктов ПОЛ, активность АлАТ и АсАТ в крови алкоголизованных животных достоверно не изменялись по сравнению с соответствующим контролем, хотя имели тенденцию к повышению.

Обнаружено, что в условиях депрессии аргиназы печени, вызванной ежедневным внутрибрюшинным введением в течение 2 мес. крысам ($n = 10$) ингибитора аргиназы N^ω-гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия) в дозе 10 мг/кг, действие этанола (в дозе 3,5 г/кг массы тела) сопровождается более значимым угнетением процессов детоксикации и более выраженным повышением уровня NO₃⁻/NO₂⁻ в плазме, а также содержания продуктов ПОЛ в крови и печени.

Установлено, что у алкоголизованных животных в условиях угнетения аргиназы печени nor-NOHA значения основных показателей печеночной детоксикации (СМ в плазме крови, степень ее токсичности, ПНС) были выше по сравнению с контрольными (физраствор внутрибрюшинно 1 раз в день в течение 60 дней и этанол интрагастрально ежедневно в течение 2 мес.) на 29,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$), 21,6 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 34,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно. Обнаружено также, что действие этанола (3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела) в организме у животных ($n = 7$), получивших nor-NOHA, сопровождается повышением (по сравнению с животными контрольной группы) в плазме крови уровней ДК, МДА и ОШ на 56,0 % ($p < 0,05$), 81,1 % ($p < 0,05$) и 72,6 % ($p < 0,05$) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 44,7 % ($p < 0,05$), МДА – на 61,3 % ($p < 0,05$), ОШ – на 39,7 % ($p < 0,05$). У крыс контрольной группы (физраствор интрагастрально ежедневно в течение 60 дней и хроническая алкоголизация) ($n = 8$) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляло $0,91 \pm 0,062$ ΔД233/мл, $1,22 \pm 0,091$ мкМоль/мл и $8,4 \pm 0,69$ ЕД/мл, а в ткани печени – $19,0 \pm 1,63$ ΔД233/г ткани, $24,0 \pm 0,93$ мкМоль/г ткани $164,3 \pm 15,6$ ЕД/г ткани соответственно.

Выявлено, что действие в организме крыс ($n = 9$) блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина фирмы ACROS ORGANICS (США) (ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 60 дней) в дозе 25 мг/кг ослабляет токсическое действие этанола (в дозе 3,5 г/кг массы тела) на печень. Установлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной инъекции L-NAME (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 сут) по сравнению с контрольной группой животных (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация) сопровождалось менее выраженными изменениями процессов детоксикации и содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных, а также менее значимым повышением уровней АлАТ, АсАТ и NO₃⁻/NO₂⁻ в плазме крови. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у крыс ($n = 9$), подвергшихся хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы были ниже на 24,6 % ($p < 0,05$), 31,8 % ($p < 0,05$) и 29,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Активность АлАТ и АсАТ плазмы крови крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях блокады в организме животных NO-синтазы, по сравнению с животными контрольной группы была ниже соответственно на 37,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а содержание NO₃⁻/NO₂⁻ – на 59,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$).

Обнаружено, что количество ДК в печени при хронической этаноловой интоксикации (3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела ежедневно в течение 60 дней) у крыс ($n = 8$), предварительно получивших L-NAME, по сравнению с животными контрольной группы было меньше на 38,5 % ($p < 0,05$), а в плазме крови – на 29,7 % ($p < 0,05$). Концентрация МДА в печени в этих условиях снижалась на 22,5 % ($p < 0,05$), в плазме крови – на 30,3 % ($p < 0,05$). Уровень ОШ снижался в печени и в плазме крови соответственно на 50,5 % ($p < 0,05$) и 36,9 % ($p < 0,05$).

Заключение. В изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвует аргиназа печени и монооксид азота. Направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Под влиянием ежедневного интрагастрального введения в течение 60 дней этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела животных в условиях развития окислительного стресса угнетается активность аргиназы и детоксикационной функции печени, а введение этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 2 мес. приводит к повышению активности аргиназы печени и процессов детоксикации. Действие в организме блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина ослабляет, а ингибитора аргиназы N^ω-гидрокси-нор-L-аргинина способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов ПОЛ

в крови и печени при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой интрагастральным введением 30 %-ного водного раствора этанола из расчета 3,5 г 92 %-ного этанола на 1 кг массы тела в течение 60 дней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Лукивская, А. М. Хоха. – Минск : Белорус. наука, 2005. – 207 с.
2. Albano, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage / E. Albano // Proc. Nutr. Soc. – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 278–290.
3. Bailey, S. M. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease / S. M. Bailey, C. C. Cunningham // Free Rad. Biol. Med. – 2002. – Vol. 32, N 1. – P. 11–16. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00769-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00769-9)
4. Cederbaum, A. I. Introduction-serial review: Alcohol, oxidative stress and cell injury / A. I. Cederbaum // Free Rad. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, N 12. – P. 1524–1526. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00741-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00741-9)
5. Méndez, J. D. Spermine increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats / J. D. Méndez, R. de Haro Hernández, V. A. Conejo // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 60, N 2. – P. 82–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2005.09.003>
6. 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. НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 2. – С. 83–87.
7. 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.
8. 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. <https://doi.org/10.1054/clnu.2002.0571>
9. Lorzynski, G. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle / G. Lorzynski, C. V. Suschek, V. Kolb-Bachoten // Nitric Oxide. – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>
10. 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.
11. 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. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
12. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage [et al.] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, N 6, pt. 1. – P. 892–896.
13. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. / В. М. Моин [и др.]. – № 4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.
14. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ б ОI № 1/28 / О. А. Радькова [и др.]. – № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. – 1985. – № 41. – С. 415.
15. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
16. Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Mihara, M. Uchiyama // Anal. Biochem. – 1978. – Vol. 86, N 1. – P. 271–278. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1)
17. Костюк, В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125–127.
18. Fletcher, B. L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues / B. L. Fletcher, C. L. Dillard, A. L. Tappel // Anal. Biochem. – 1973. – Vol. 52, N 1. – P. 1–9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(73\)90327-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(73)90327-8)

References

1. Buko V. U., Lukivskaya O. Ya., Khokha A. M. *Metabolic effects of alcohol intoxication*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2005. 207 p. (in Russian).
2. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2006, vol. 65, no. 3, pp. 278–290.
3. Bailey S. M., Cunningham C. C. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, vol. 32, no. 1, pp. 11–16. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00769-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00769-9)
4. Cederbaum A. I. Introduction-serial review: Alcohol, oxidative stress and cell injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, no. 31, no. 12, pp. 1524–1526. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00741-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00741-9)
5. Méndez J. D., de Haro Hernández R., Conejo V. A. Spermine increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats. *Biomedical Pharmacotherapy*, 2006, vol. 60, no. 2, pp. 82–85. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2005.09.003>

6. 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 Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2011, vol. 55, no. 2, pp. 83–87 (in Russian).
7. Trapeznikova S. S., Gurtovenko V. M., Navasardiyants D. G. Arginase activity of rat different tissues in alcohol intoxication. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1983, vol. 29, no. 4, pp. 95–98 (in Russian).
8. Hallemesch 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. <https://doi.org/10.1054/clnu.2002.0571>
9. Lerzynski G., Suschek C.V., Kolb-Bachoten V. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle. *Nitric Oxide*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>
10. Teylor B. S., Alarson L. Ch., Billiar T. R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biokhimiya* [Biochemistry], 1998, vol. 63, no. 7, pp. 905–923 (in Russian).
11. 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. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
12. 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, pt. 1, pp. 892–896.
13. Moin V. M., Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids. A. s. 1520445 SSSR, VRB F 01 no. 33/50. *Otkrytiya. Izobreteniya* [Discoveries. Inventions], 1987, no. 41. 415 p. (in Russian).
14. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. A method for determining the toxicity of biological fluids. A. s. 1146570 SSSR, MKI b O1 no. 1/28. *Otkrytiya. Izobreteniya* [Discoveries. Inventions], 1985, no. 11. 616 p. (in Russian).
15. Kamyshnikov V. S. *Handbook of Clinical Biochemical Research and Laboratory Diagnostics. 2nd ed.* Moscow, MEDpress-inform Publ., 2004. 911 p. (in Russian).
16. Mihara M., Uchiyama T. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 1978, vol. 86, no. 1, pp. 271–278. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90342-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90342-1)
17. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Lunets E. F. Spectrophotometric determination of diene conjugates. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1984, no. 4, pp. 125–127 (in Russian).
18. Fletcher B. L., Dillard C. L., Tappel A. L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues. *Analytical Biochemistry*, 1973, vol. 52, no. 1, pp. 1–9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(73\)90327-8](https://doi.org/10.1016/0003-2697(73)90327-8)

Информация об авторах

Лобанова Валерия Валерьевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

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

Information about the authors

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

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