

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.36-002:546.172.6:616-036.12-099-092.9(043.3)

ЛОБАНОВА
Валерия Валерьевна

**РОЛЬ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОНООКСИДА АЗОТА
В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО
СТРЕССА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск 2026

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Губкин Сергей Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник государственного научного учреждения «Институт физиологии НАН Беларуси»

Официальные оппоненты: **Семененя Игорь Николаевич,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Цыркунов Владимир Максимович,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 29 октября 2026 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел.: 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 28 сентября 2026 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.02,
доктор медицинских наук, доцент



А.Г.Кадушкин

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии. Прогрессирует официально зарегистрированная заболеваемость алкоголизмом и у нас в республике [Разводовский Ю.Е., 2013, с. 81; Немцов А.В., 2014; Боброва А.Г., 2017, с. 173]. Злоупотребление алкогольными напитками, алкогольная зависимость и множественные нарушения регуляции и функционирования органов и систем, вызываемых острой и хронической алкогольной интоксикацией, приводят к сокращению продолжительности жизни, являются причиной роста заболеваемости и смертности населения. Проблема алкоголизма, алкогольной зависимости становится не только одной из актуальнейших проблем современной медицины, но и важнейшей государственной проблемой [Мордовский Э.А., Вязьмин А.Г., Соловьев А.Г., 2012, с. 60; Порада Н.Е. и др., 2019, с. 80–81; Добранова Д.С., 2022].

По настоящее время большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям алкоголизма [Петрова З.В., 2010; Бакулин И.Г., 2015; Конопля А.И. и др., 2015; Лелевич С.В., Лелевич В.В., 2024, с. 7–9]. При этиологической ясности проблемы патогенетическая ее сущность до сих пор остается неразрешенной, дискуссионным вопросом.

Биохимические проявления токсического действия этанола на организм сложны и многообразны. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты этанола, активация свободно-радикальных процессов, процессов ПОЛ вносят весомый вклад в повреждение печени, нарушение ее детоксикационной функции [Cederbaum A.I., 2001; Dey A., Cederbaum A.I., 2006, с. 556; Albano E., 2008]. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости активности аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [Mendez D. et al., 2006; Висмонт А.Ф., Лобанок Л.М., 2011]. Показано, что от функционального состояния печени зависит активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы [Kelly G.S., 2000, с. 306; Galton V.A., Hernandez A., 2023, с. 24], имеющих важное значение в процессах детоксикации [Висмонт Ф.И., Полевой А.В., 2012; Висмонт Ф.И., 2018, с. 7].

Рядом исследователей выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO), в процессах регуляции уровня которого имеет значение аргиназа печени [Висмонт Ф.И. и др., 2014]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для NO-синтазы [Hallemesch M. et al., 2002, с. 273; Lerzynski G., Suschek C.V., Kolb-Bachoten V., 2006, с. 300],

были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе NO, который имеет значимость в процессах детоксикации, ПОЛ и терморегуляции [Gerstberger R., 1999, с. 30; Scibior D., Czezot H., 2004, с. 321; Висмонт Ф.И., 2020, с. 21].

Принимая во внимание известные сведения о том, что употребление алкоголя в умеренных количествах не причиняет особого вреда, а чрезмерное его употребление на протяжении длительного периода может нанести серьезный ущерб здоровью, представлялось необходимым выяснение особенностей процессов детоксикации и развития оксидативного стресса при хронической этаноловой интоксикации (ХЭИ) различной тяжести и значимости аргиназы печени и NO в процессах их развития.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами

Исследование выполнено в рамках темы НИР кафедры патологической физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Изучение роли клеток Купфера и йодсодержащих гормонов в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации» (2016–2020 гг.; № государственной регистрации 20160475).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выяснить роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние ХЭИ различной тяжести на процессы детоксикации, ПОЛ в крови и печени и температуру тела у крыс.
2. Определить уровень нитратов/нитритов и йодсодержащих гормонов в плазме крови у животных в условиях ХЭИ различной тяжести.
3. Выяснить особенности процессов детоксикации и изменения уровня йодсодержащих гормонов и продуктов ПОЛ в крови и печени у крыс при ХЭИ различной тяжести в условиях угнетения активности аргиназы печени.
4. Выяснить особенности процессов детоксикации, изменения уровня йодсодержащих гормонов и продуктов ПОЛ в крови и печени у крыс при ХЭИ различной тяжести в условиях угнетения активности L-аргинин-NO системы.
5. Выяснить особенности изменения активности аргиназы печени, процессов детоксикации, ПОЛ, уровня нитратов/нитритов и трийодтиронина в крови у крыс при ХЭИ различной тяжести в условиях депрессии клеток Купфера гадолиния хлоридом.

6. Определить влияние гипо- и гипертиреоза на активность аргиназы и детоксикационной функции печени у крыс при ХЭИ различной тяжести.

Объект исследования – взрослые белые беспородные крысы (самцы), изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма).

Предмет исследования – активность аргиназы печени, процессы детоксикации, ПОЛ, уровень три- и тетраiodтиронина в плазме крови.

Методы исследования: физиологические, биохимические, фармакологические.

Научная новизна

Получена ранее не известная информация о значимости аргиназы печени и NO в патогенезе хронической алкогольной интоксикации. На экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации установлено, что в изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом различной тяжести, участвуют аргиназа печени и NO. Впервые показано, что направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации этанолом зависят от тяжести хронической алкогольной интоксикации, что позволяет рассматривать аргиназу печени как потенциальный биомаркер прогрессирования и тяжести хронической алкогольной интоксикации.

Полученные новые экспериментальные данные, которые свидетельствуют о компенсаторно-приспособительной роли активности аргиназы печени в патогенезе хронической этаноловой интоксикации, открывают новый аспект участия аргиназы печени в патогенезе алкогольной патологии, могут иметь прикладное значение для практической медицины. Они обосновывают необходимость коррекции активности аргиназы печени и процессов детоксикации с целью минимизации гепатотоксического действия этанола, а также повышению устойчивости организма к длительной этаноловой интоксикации.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая алкоголизация крыс этанолом приводит к изменениям активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови, направленность и выраженность которых зависит от тяжести хронической этаноловой интоксикации. Хроническая интоксикация крыс этанолом, вызванная интрагастральным ежедневным его введением в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней, приводит к снижению активности аргиназы, детоксикационной функции печени, температуры тела, уровня трийодтиронина в плазме крови и повышению в ней уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, продуктов ПОЛ и активности АлАТ и АсАТ. Интрагастральное введение животным этанола в дозе 1,0 г/кг массы

тела в течение двух месяцев приводит к повышению активности аргиназы печени, процессов детоксикации и уровня трийодтиронина в плазме крови, без статистически значимого изменения температуры тела, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и активности АлАТ и АсАТ в плазме крови.

2. Характер и выраженность изменений процессов детоксикации, ПОЛ в крови и печени и уровня трийодтиронина в плазме крови при хронической этаноловой интоксикации различной тяжести зависят от активности аргиназы печени. Действие в организме ингибитора аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинина способствует развитию характерных изменений в процессах детоксикации (повышению уровня «средних молекул», степени токсичности крови и продолжительности наркотического сна), ПОЛ (повышению уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа) и снижению концентрации трийодтиронина в плазме крови при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней и ослабляет их развитие на действие этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней.

3. Активность L-аргинин-NO системы имеет значение в развитии изменений детоксикационной функции печени, ПОЛ в крови и печени и активности трансаминаз в плазме крови при хронической алкоголизации, вызванной этанолом и выраженность которых зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Развитие характерных изменений в процессах детоксикации и ПОЛ в условиях действия в организме ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^G -нитро-L-аргинина сопровождается менее выраженным повышением степени токсичности крови, продолжительности наркотического сна, уровня «средних молекул», диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа и менее значимым снижением уровня трийодтиронина в плазме крови при хронической алкоголизации, вызываемой этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней. Интрагастральное введение животным этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение двух месяцев в условиях угнетения активности NO-синтазы не приводит к повышению активности процессов детоксикации и уровня трийодтиронина в плазме крови.

4. Выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкогольной интоксикации, вызванной интрагастральным введением этанола, зависит от уровня трийодтиронина в плазме крови. Хроническая алкогольная интоксикация, вызываемая ежедневным интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение двух месяцев у гипертиреоидных животных, сопровождается более выраженным угнетением активности аргиназы, детоксикационной функции печени, повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови и не приводит

к понижению температуры тела. У гипотиреоидных животных введение этанола в аналогичной дозе в течение 60 дней сопровождается менее значимым угнетением активности аргиназы печени, процессов детоксикации и менее выраженным повышением содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель и задачи сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Диссертантом лично выполнен аналитический обзор литературы, проведены эксперименты, физиологические и биохимические исследования, статистический анализ данных. Основные научные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах и научных сборниках материалов конференций. Данные об участии аргиназы печени и клеток Купфера в регуляции детоксикационной функции печени, температуры тела и развитии оксидативного стресса при хронической этаноловой интоксикации представлены в статьях и материалах конференций [3–А – 6–А; 10–А; 12–А; 24–А – 26–А; 28–А; 33–А – 35–А], вклад диссертанта – 95%; о значимости NO в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса при длительной интоксикации этанолом [1–А; 2–А; 11–А; 14–А; 22–А – 24–А; 29–А; 31–А; 32–А] – 90%; о значимости активности аргиназы печени в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести [7–А – 9–А; 13–А; 15–А; 18–А – 21–А; 25–А; 27–А] – 95%; об участии аргиназы печени и NO в процессах детоксикации у гипо- и гипертиреоидных крыс [16–А – 18–А; 30–А] – 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2020, 2021); научных сессиях БГМУ (Минск, 2018–2025); Республиканской научной конференции «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций» (Минск, 2017, 2022); III научно-практической конференции «От экспериментальной и клинической патофизиологии до достижений современной медицины и фармации» (Харьков, 2021); дистанционных научно-практических конференциях студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 2021, 2023); VI, VII, IX Всероссийских межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2019, 2020, 2022); Международных молодёжных форумах «Неделя науки», (Ставрополь, 2021,

2022); сателлитных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине» (Минск, 2021, 2022); Республиканской научно-практической конференции молодых учёных «Современные достижения молодых учёных в медицине» (Гродно, 2021); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Современная патология: опыт, проблемы, перспективы» (Самара, 2021, 2023); VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022); Международных научных конференциях «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (Минск, 2018, 2024, 2025).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, биохимии, психиатрии и наркологии Гродненского государственного медицинского университета, кафедрах патологической физиологии, психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, кафедрах патологической физиологии, психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом ФПК и ПК Белорусского государственного медицинского университета, кафедре нормальной и патологической физиологии Гомельского государственного медицинского университета.

Опубликованность результатов

Основные результаты и положения диссертации изложены в 35 научных публикациях: 15 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих ч. 1 п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (7,25 авторских листа); 13 статей в сборниках материалов международных научных конференций (5,06 авторских листа); 7 тезисов докладов и материалов международных и республиканских съездов, симпозиумов, конференций (0,83 авторских листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах и включает: оглавление, перечень сокращений и условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов собственных исследований (3 главы), анализ и обобщение полученных результатов, заключение, список использованных источников, приложений. Библиографический список включает 305 использованных источников литературы (126 на русском и 179 на иностранном языках); список публикаций соискателя – 35 работ. Работа иллюстрирована 2 рисунками и включает 25 таблиц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 375 взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180–220 г. Животные до постановки экспериментов получали полноценный корм и воду без ограничений и в течение недели адаптировались к условиям вивария. Опыты проводились в строго определенное время (8–12 часов утра).

Модель ХЭИ воспроизводили на животных путем ежедневного интрагастрального (и/г) введения этанола. Одна группа животных получала ежедневно и/г 10%, а другая – 30% водный раствор этанола (из расчета 1,0 г и 3,5 г 92% этанола на кг массы тела животного, соответственно) в течение 60 дней. Селективную депрессию клеток Купфера (КК) вызывали у животных внутрибрюшинным введением водного раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 60 дней. Экспериментальный гипертиреоз у животных воспроизводили при помощи синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine, «Berlin Chemie», Германия). Препарат вводили в полость желудка на 1%-ном крахмальном растворе ежедневно в течение 60 дней в дозе 30 мкг/кг. Для создания модели гипотиреоза использовали тиреостатик мерказолил (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам и/г ежедневно в течение 60 дней. Уровень в плазме крови три- (T_3) и тетрайодтиронина (T_4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [Geyer J.W., Dabich D., 1971], а продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) [Moshage H. et al., 1995].

С целью выяснения значимости аргиназы печени и NO в изучаемых процессах использовали ингибитор аргиназы N^G -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия) и неселективный блокатор NO-синтазы – метиловый эфир N^G -нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). Nor-NOHA в дозе 10,0 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно (в/бр) ежедневно в течение 60 дней за 12 часов до введения этанола. L-NAME в дозе 25,0 мг/кг вводили ежедневно в/бр за 30 мин до и/г введения животным этанола в течение 60 дней.

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, в/бр) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили

методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Моиним с соавт. (1989), СТК способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О тяжести повреждения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом (В.С. Камышников, 2009, с. 303–306). Активность процессов перекисного окисления липидов (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 (1978), В.А. Костюка и др. (1984) и В.L. Fletcher et al. (1973) соответственно. Содержание α -токоферола (α -ТК) в крови и ткани печени определяли флуоресцентным методом (Р.Ч. Черняускене и соавт., 1984). Для определения активности каталазы (КТ) в биологических средах применяли колориметрический метод М.А. Королюка и др. (1988, с. 16–19).

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации, которую выполняли через один час после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Эксперименты на крысах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Инструкции о порядке обращения с лабораторными животными, утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения и Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь (№ 164/124 от 02.12.2024 г.).

Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представлялись в виде среднего арифметического и средней ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при p менее 0,05.

Результаты собственных исследований

Особенности изменения активности аргиназы печени, процессов детоксикации и ПОЛ у крыс с ХЭИ различной тяжести

Опыты, выполненные на крысах, показали, что ежедневное и/г введение животным 30 % водного раствора этанола (из расчета 3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) в течение 60 дней приводит к выраженным изменениям активности аргиназы печени, процессов ПОЛ, трансаминаз, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, йодсодержащих гормонов в плазме крови и температуры тела. Введение этанола вызывало у крыс уже через 20 дней от начала эксперимента снижение температуры тела на $0,8^\circ\text{C}$ ($p<0,001$; $n=20$), а через 60 дней ректальная температура снижалась на $1,1^\circ\text{C}$ ($p<0,001$; $n=20$). Смертность животных через 60 дней ежедневной алкоголизации этанолом составила 17,5 %.

Активность аргиназы печени через 60 дней после ежедневного и/г введения животным 30 % водного раствора этанола снижалась на 54,4 % ($p<0,05$; $n=8$) и составляла $2,5 \pm 0,28$ мкмоль мочевины/г сырой ткани·час. В этих условиях имело место повышение в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ на 90,7 % ($n=7$) до $11,6 \pm 1,38$ мкмоль/л и снижение уровня T_3 на 62,2 % ($p<0,05$; $n=8$), в то время как концентрация T_4 достоверно не изменялась по сравнению с контролем (ежедневное и/г введение физраствора в течение 60 дней). Содержание T_3 и T_4 в плазме крови животных контрольной группы K_1 ($n=8$) составило $3,7 \pm 0,25$ нмоль/л и $72,2 \pm 3,35$ нмоль/л соответственно.

Выявлено, что ежедневное и/г введение животным 30 % водного раствора этанола в течение 30 и 60 дней приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 42,7 % ($p<0,05$; $n=8$) и 57,7 % ($p<0,05$; $n=10$), уровня СМ в плазме крови на 25,0 % ($p<0,05$; $n=8$) и 39,1 % ($p<0,05$; $n=10$) и увеличением ПНС на 20,5 % ($p<0,05$; $n=10$) и 23,7 % ($p<0,05$; $n=12$) соответственно. Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе животных (ежедневное и/г введение физраствора в течение одного и двух месяцев, $n=10$) составили соответственно $0,72 \pm 0,011$ г/л, $1,5 \pm 0,13$ ед., $25,4 \pm 2,32$ мин и $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед., $27,8 \pm 3,22$ мин.

Обнаружено, что действие этанола (3,5 г/кг массы тела) в организме у животных ($n=8$) в течение 60 дней сопровождается повышением в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 39,0 % ($p<0,05$), 59,2 % ($p<0,05$) и 50,0 % ($p<0,05$) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,0 % ($p<0,05$), МДА на 36,3 % ($p<0,05$) и ОШ на 23,3 % ($p<0,05$). У крыс контрольной группы (физраствор и/г ежедневно 60 дней, $n=8$) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляло соответственно $0,59 \pm 0,051$ D_{233} /мл, $0,71 \pm 0,058$ мкмоль/мл и $5,4 \pm 0,52$ ЕД/мл, а в печени $14,5 \pm 1,38$ D_{233} /г.ткани, $17,1 \pm 0,71$ мкмоль/г.ткани и $136,4 \pm 13,5$ ЕД/г.ткани. В этих условиях

концентрация α -ТФ как в плазме крови, так и в печени снижалась на 51,9 % ($n=8$; $p<0,05$) и 31,2 % ($n=8$; $p<0,05$) соответственно. В то же время активность КТ была повышена в печени (на 27,7 % ($n=8$; $p<0,05$)), но не в плазме крови.

Хроническая алкоголизация животных этанолом в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней приводила к повышению активности аргиназы на 33,8 % ($p<0,05$, $n=9$), содержания T_3 на 21,6 % ($p<0,05$, $n=8$) и не сопровождалась достоверными изменениями уровня NO_3^-/NO_2^- , T_4 в плазме крови и температуры тела. Интоксикация животных этанолом в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 30 и 60 дней приводила к повышению, по сравнению с животными контрольной группы, детоксикационной функции печени. СТК понижалась на 32,0 % ($p<0,05$; $n=10$) и 27,7 % ($p<0,05$; $n=10$), уровень СМ в плазме крови на 25,0 % ($p<0,05$; $n=10$) и 20,3 % ($p<0,05$; $n=10$), а ПНС на 26,8 % ($p<0,05$; $n=10$) и 20,9 % ($p<0,05$; $n=10$) соответственно. Хроническая алкоголизация животных этанолом в этой дозе в течение 60 дней не сопровождалась достоверными изменениями содержания продуктов ПОЛ в крови и печени у животных по сравнению с соответствующим контролем, хотя и имелась тенденция к их повышению.

Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови алкоголизированных животных через 60 дней после введения 30 % водного раствора этанола повышалась по сравнению с соответствующим контролем (ежедневное однократное и/г введение физраствора в течение 60 дней) на 487,0 % ($p<0,05$; $n=8$) и 173,4 % ($p<0,05$; $n=8$) и составляла $2,70 \pm 0,08$ и $1,75 \pm 0,05$ мккат/л соответственно. Активность АлАТ и АсАТ в крови у крыс, которым в течение 60 дней и/г вводили этанол в дозе 1,0 г/кг массы тела достоверно не изменялась по сравнению с соответствующим контролем, хотя и имелась тенденция к повышению.

Участие аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и ПОЛ у крыс с ХЭИ различной тяжести

Обнаружено, что в условиях депрессии аргиназы печени N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинином (nor-NOHA) в дозе 10 мг/кг, действие этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела сопровождается более значимым угнетением активности аргиназы, детоксикационной функции печени и тенденцией к дальнейшему снижению температуры тела. Активность аргиназы печени у животных опытной группы была ниже на 56,0 % ($p<0,05$, $n=8$) по сравнению с животными контрольной группы, получивших физраствор внутривентрально и этанол и/г ежедневно в дозе 3,5 г/кг в течение 60 дней. У таких животных значения содержания СМ в плазме крови, СТК и ПНС были выше по сравнению с животными, которым ежедневно в течение 60 дней вводили физраствор в/бр и этанол и/г на 29,2 % ($p<0,05$; $n=8$), 21,5 % ($p<0,05$; $n=8$) и 34,7 % ($p<0,05$; $n=8$)

соответственно. В этих условиях имело место более значительное повышение в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (на 65,5 %, $n=8$; $p<0,05$).

Выявлено также, что действие этанола (3,5 г/кг массы тела) в организме у животных ($n=8$), получивших *por*-NOHA, сопровождается более значимым повышением, по сравнению с животными контрольной группы (физраствор в/бр ежедневно и хроническая алкоголизация в течение 60 дней), в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 56,0 % ($p<0,05$), 81,1 % ($p<0,05$) и 72,6 % ($p<0,05$). В печени содержание ДК возрастало на 44,7 % ($p<0,05$), МДА на 61,3 % ($p<0,05$) и ОШ на 39,7 % ($p<0,05$) соответственно. Содержание α -ТФ в печени и плазме крови было ниже на 24,4 % ($p<0,05$, $n=8$) и 33,3 % ($p<0,05$, $n=8$) соответственно. Активность КТ в печени и плазме крови достоверно не изменялась, хотя и отмечалась тенденция к ее снижению. В этих условиях активность АлАТ и АсАТ в плазме крови возрастала по сравнению с животными контрольной группы (*por*-NOHA ежедневно в/бр и физраствор и/г ежедневно в течение 60 дней) на 46,6 % ($p<0,05$; $n=7$) и 51,4 % ($p<0,05$; $n=7$) и которая составляла $3,43 \pm 0,208$ и $2,24 \pm 0,179$ мккатал/л соответственно.

Действие этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в организме животных ($n=8$) в течение 60 дней, получавших *por*-NOHA? сопровождалось снижением активности аргиназы на 79,1% и повышением содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови на 57,1 % ($p<0,05$; $n=8$) по сравнению с животными контрольной группы (физраствор в/бр и этанол в дозе 1,0 г/кг и/г ежедневно в течение 60 дней). Хроническая алкоголизация животных этанолом в указанной дозе в течение 60 дней в условиях депрессии аргиназы печени *por*-NOHA не сопровождалась достоверными изменениями температуры тела, активности АлАТ и АсАТ в плазме крови, в процессах ПОЛ в крови и печени животных по сравнению с соответствующим контролем, хотя и имела тенденция к их повышению.

Обнаружено, что действе этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в организме животных, получавших *por*-NOHA, сопровождается более значимым снижением уровня T_3 в плазме крови и температуры тела. Так концентрация T_3 и T_4 в плазме крови у крыс с хронической алкогольной интоксикацией (в/бр введение физраствора ежедневно и и/г введение 30 % раствора этанола в течение 60 дней) составляла $1,0 \pm 0,13$ нмоль/л ($n=8$) и $50,7 \pm 5,86$ нмоль/л ($n=8$), а у животных, которым за 12 часов до введения этанола ежедневно в течение 8 недель в/бр вводился водный раствор *por*-NOHA, составляла $0,6 \pm 0,14$ нмоль/л ($n=9$) и $51,3 \pm 4,18$ нмоль/л ($n=9$). Температура тела у крыс ($n=9$), подвергшихся хронической алкоголизации 30 % этанолом в этих условиях была на 0,5 °C ниже, чем у животных контрольной группы (физраствор в/бр и этанол и/г 60 дней) и составляла $36,0 \pm 0,12$ °C.

Опыты показали, что хроническая алкогольная интоксикация у крыс (n=8), которым предварительно, за 12 час до и/г введения этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела, вводили ежедневно в течение 60 дней внутрибрюшинно ингибитор аргиназы nor-NOHA , сопровождается менее значимым (на 12,9 % по отношению к контрольной группе животных, получивших физраствор внутрибрюшинно один раз в день в течение 60 дней и этанол и/г ежедневно в течение двух месяцев) повышением уровня T_3 в плазме крови.

Ежедневное и/г введение этанола в указанной дозе в течение двух месяцев у гипертиреоидных животных приводило к более выраженным изменениям в процессах ПОЛ, более выраженному угнетению активности аргиназы, детоксикационной функции печени, повышению активности АлАТ и АсАТ, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови и не сопровождалось повышением температуры тела. Алкоголизация гипотиреоидных животных этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение двух месяцев сопровождалась менее значимым угнетением активности аргиназы печени, процессов ПОЛ, детоксикации и более выраженным повышением содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови.

Выявлено, что интоксикация этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней у крыс, которым предварительно, за 12 ч до и/г введения этанола вводили один раз в неделю в течение 60 сут в/бр ингибитор клеток Купфера GdCl_3 (10 мг/кг), сопровождается менее выраженными изменениями активности аргиназы печени, процессов детоксикации и содержания продуктов ПОЛ в крови и печени животных, а также менее значимым повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, активности АлАТ и АсАТ в плазме крови и температуры тела. Так, активность аргиназы печени у опытных животных по сравнению с животными контрольной группы (физраствор в/бр 1 раз в неделю в течение 60 дней и этанол и/г ежедневно в дозе 3,5 г/кг, 60 дней) была выше на 28,6 % ($p<0,05$, $n=8$) и составляла $3,6 \pm 0,24$ мкмоль мочевины/г сырой ткани. Концентрация ДК в печени опытных животных была на 49,5 % ($p<0,05$, $n=8$), а в плазме крови на 33,0 % ($p<0,05$, $n=8$) меньше, чем у животных контрольной группы ($n=8$). Содержание МДА в печени в этих условиях было меньше на 21,2 % ($p<0,05$, $n=8$), а в плазме крови на 29,5 % ($p<0,05$, $n=8$). Уровень ОШ был ниже в печени и в плазме крови соответственно на 62,2 % ($p<0,05$, $n=8$) и 34,5 % ($p<0,05$, $n=8$). Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови у опытных животных ($n = 8$) по сравнению с контрольными была ниже на 53,0 % ($p<0,05$) и 29,7 % ($p<0,05$) соответственно. Снижение температуры тела составляло $0,5 \pm 0,12$ °C. Угнетение КК GdCl_3 также ослабляло развитие характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня T_3 и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови и температуры тела на действие этанола в дозе 3,5 г/кг ежедневно в течение

60 дней. У алкоголизованных животных в условиях депрессии КК уровень СМ в плазме крови и СТК были меньше по сравнению с контрольными (физраствор в/бр и этанол в дозе 3,5 г/кг и/г ежедневно 60 дней) на 25,0 % ($p<0,05$, $n=8$) и 28,6 % ($p<0,05$, $n=8$) соответственно. ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась по сравнению контролем на 26,9 % ($p<0,05$, $n=9$). Действие этанола у крыс ($n=8$) в этих условиях приводило к менее значимому (на 45,0 %, $p<0,05$, $n=8$) повышению уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови животных, который составлял $9,4 \pm 0,39$ мкмоль/л.

Установлено, что действие в организме GdCl_3 ослабляет развитие характерных изменений в активности аргиназы печени, процессах детоксикации, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и трийодтиронина в плазме крови и температуры тела при хронической алкоголизации, вызванной и/г введением этанола и в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней.

Участие L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации и ПОЛ у крыс с ХЭИ различной тяжести

Опыты показали, что введение в организм крыс ($n=9$) блокатора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг за 30 мин до введения этанола в течение 60 дней ослабляет токсическое действие этанола (в дозе 3,5 г/кг массы тела) на печень. Действие этанола в указанной дозе у крыс в условиях предварительной инъекции L-NAME по сравнению с контрольной группой животных (в/бр введение физраствора и хроническая алкоголизация) сопровождалось менее выраженным снижением температуры тела и менее значимыми изменениями процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс ($n=9$), подвергшихся хронической алкоголизации в условиях депрессии NO-синтазы L-NAME, по сравнению с животными контрольной группы были ниже на 28,1 % ($p<0,05$), 38,9 % ($p<0,05$) и 32,2 % ($p<0,05$) соответственно. Уровень T_3 и T_4 в плазме крови у крыс, подвергнутых хронической алкоголизации этанолом в указанной дозе в условиях действия в организме L-NAME, по сравнению с животными контрольной группы был выше на 80,2 % ($p<0,05$; $n=8$) и 61,7 % ($p<0,05$; $n=8$) соответственно.

Действие этанола (3,5 г/кг массы тела) в организме у животных ($n=7$), получавших L-NAME, сопровождалось менее значимым повышением, по сравнению с животными контрольной группы, в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 19,8 % ($p<0,05$), 23,0 % ($p<0,05$) и 27,4 % ($p<0,05$) соответственно. В печени содержание ДК было меньше на 23,7 % ($p<0,05$), МДА – на 35,8 % ($p<0,05$) и ОШ – на 43,1 % ($p<0,05$). Содержание α -ТФ в плазме крови и печени крыс в этих условиях по отношению к его уровню у животных контрольной группы (физраствор в/бр и этанол 3,5 г/кг и/г ежедневно 60 дней) возрастало на 42,5 % ($p<0,05$, $n=10$) и 45,8 % ($p<0,05$,

n=10) соответственно. Активность КТ в плазме крови и печени достоверно не отличалась, хотя и отмечалась тенденция к ее снижению. Активность АлАТ и АсАТ плазмы крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела, в этих условиях по сравнению с животными контрольной группы была ниже соответственно на 37,6 % ($p<0,05$; $n=7$) и 42,1 % ($p<0,05$; $n=7$), а содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – на 58,8 % ($p<0,05$; $n=8$).

Введение в организм L-NAME ослабляло развитие характерных изменений детоксикационной функции печени на действие этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела. Хроническая алкоголизация животных этанолом в этой дозе в течение 60 дней в условиях предварительного введения животным L-NAME сопровождалась также менее значимым повышением в плазме крови уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (на 33,3 %; $n=7$), уровня T_3 на 27,3 % ($p<0,05$, $n=8$) и не приводила к изменению активности трансаминаз в плазме крови и температуры тела по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе животных (физраствор в/бр и этанол и/г, ежедневно в дозе 1,0 г/кг массы тела).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Хроническая этаноловая интоксикация крыс различной тяжести приводит к изменениям активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина и нитратов/нитритов в плазме крови, направленность и выраженность которых зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Длительная интоксикация крыс этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней приводит к снижению температуры тела, активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина в плазме крови и повышению в ней уровня нитратов/нитритов, продуктов ПОЛ и активности АлАТ и АсАТ. Интрагастральное введение животным этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение двух месяцев приводит к повышению активности аргиназы печени, процессов детоксикации, уровня трийодтиронина и к снижению содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови [4–А; 6–А; 9–А; 11–А – 13–А; 15–А; 17–А; 19–А; 21–А; 24–А; 26–А; 27–А; 34–А].

2. Активность аргиназы печени имеет важное значение для протекания процессов детоксикации, перекисного окисления липидов и формирования тиреоидного статуса организма при хронической алкоголизации. Системное действие в организме ингибитора аргиназы nor-NOHA способствует развитию характерных изменений в процессах детоксикации (повышению

уровня СМ, СТК и ПНС), ПОЛ (повышению уровня ДК, МДА и ОШ), активности АлАТ и АсАТ и уровня трийодтиронина в плазме крови при длительной алкогольной интоксикации, вызываемой интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней и ослабляет выраженность изменений в исследуемых процессах на действие этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней [6–А; 11–А; 12–А; 15–А; 24–А; 25–А; 28–А; 33–А].

3. Активность L-аргинин-NO системы определяет выраженность изменений в процессах детоксикации, ПОЛ и уровня трийодтиронина в плазме крови при хронической алкоголизации. Действие в организме блокатора NO-синтазы L-NAME ослабляет развитие характерных изменений в процессах детоксикации (повышение уровня СМ, СТК и ПНС), ПОЛ (повышение уровня ДК, МДА и ОШ) и уровня трийодтиронина (понижение) в плазме крови при хронической алкоголизации, вызываемой интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней. Интрагастральное введение животным этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение двух месяцев в условиях угнетения активности L-аргинин-NO системы не приводит к повышению активности процессов детоксикации и уровня трийодтиронина в плазме крови [3–А; 5–А; 10–А; 14–А; 16–А; 22–А; 23–А; 30–А; 31–А; 32–А].

4. Уровень трийодтиронина в плазме крови сказывается на активности аргиназы и детоксикационной функции печени, а также процессов ПОЛ при хронической алкогольной интоксикации у крыс, вызванной интрагастральным введением этанола. Гипертиреозидизм, вызываемый введением в организм животных трийодтиронина, который сопровождается повышением активности аргиназы печени и процессов детоксикации, способствует угнетению аргиназы, детоксикационной функции печени и ее токсическому повреждению у животных, подвергнутых интрагастральному введению этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней [1–А; 2–А; 8–А; 25–А; 27–А; 30–А].

5. Активность клеток Купфера является одним из факторов, определяющих изменение активности аргиназы печени, процессы детоксикации и уровень трийодтиронина в плазме крови крыс при хронической этаноловой интоксикации животных различной тяжести. Хроническая алкогольная интоксикация, вызванная интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение двух месяцев у животных в условиях депрессии купферовских клеток $GdCl_3$, приводит к менее значимому повышению уровня NO_3^-/NO_2^- , активности АлАт и АсАТ в плазме крови и не столь выраженному снижению активности аргиназы, детоксикационной функции печени и температуры тела. Действие в организме

GdCl₃ ослабляет развитие характерных изменений активности аргиназы печени, процессов детоксикации, уровня NO₃⁻/NO₂⁻ и трийодтиронина в плазме крови при хронической алкоголизации, вызванной интрагастральным введением этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней [3–А – 7–А; 11–А; 15–А; 16–А; 18–А; 20–А; 21–А; 28–А – 30–А; 34–А; 35–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Полученные новые данные о значимости активности аргиназы печени в протекании процессов детоксикации и ПОЛ в ней при длительной этаноловой интоксикации различной тяжести расширяют представления о патогенезе алкогольной патологии. Они послужат научным обоснованием для разработки новых эффективных подходов к коррекции этих процессов, повышению устойчивости организма к повреждающему действию этанола путем применения фармакологических веществ, способных направленно изменять активность аргиназы и детоксикационную функцию печени.

2. Выявленная взаимосвязь между процессами детоксикации и активностью аргиназы печени, клеток Купфера, L-аргинин-NO системы и их значимость в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в условиях токсического повреждения печени, вызванного длительной интоксикацией этанолом, открывает перспективы для разработки новых эффективных способов повышения резистентности организма к его повреждающему действию, поддержания жизнедеятельности у пациентов с патологией печени.

3. Результаты проведенного экспериментального исследования могут иметь прикладное значение в лабораторной диагностике. Выявленные разнонаправленные сдвиги активности аргиназы, детоксикационной функции печени (содержания ДК в плазме крови и СТК) и уровня NO₃⁻/NO₂⁻ в крови при длительной этаноловой интоксикации различной тяжести могут быть использованы в качестве диагностического критерия, свидетельствующего о прогрессировании и тяжести токсического повреждения печени алкоголем.

4. Основные результаты научных исследований и выводы, сделанные на их основе, используются в учебном процессе на кафедре биологической химии ГрГМУ, патологической физиологии, а также психиатрии и наркологии в БГМУ, ВГМУ, ГГМУ и ГрГМУ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе в вузах медицинского и биологического профиля.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1–А. Лобанова, В.В. Об участии монооксид азота в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и температуру тела у крыс / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2014. – Т. 58, № 5. – С. 98–102.

2–А. Лобанова, В.В. О значимости взаимосвязи и взаимодействия аргиназы и L-аргинин-NO системы печени в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и температуры тела / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 88–91.

3–А. Висмонт, Ф.И. Об участии клеток Купфера и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса в печени при хронической этаноловой интоксикации / Ф.И. Висмонт, В.В. Лобанова, А.Н. Глебов // Медицинский журнал. – 2016. – № 4 (58). – С. 76–79.

4–А. Висмонт, Ф.И. Об участии аргиназы печени и клеток Купфера в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации / Ф.И. Висмонт, В.В. Лобанова // Медицинский журнал. – 2017. – № 1 (59). – С. 48–51.

5–А. Висмонт, Ф.И. Роль клеток Купфера и L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкоголизации / Ф.И. Висмонт, В.В. Лобанова // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2017. – № 1. – С. 15–20.

6–А. 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 // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2017. – № 3. – С. 15–21.

7–А. Лобанова, В.В. Аб значнасці аргіназы печані і клетак Купфера ў працэсах дэтаксікацыі і фарміраванні тырэоіднага статусу ў пацукоў пры хранічнай этанолавай інтаксікацыі / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2019. – № 1 (67). – С. 68–72.

8–А. Lobanova, V.V. Interaction of liver arginase and L-arginine-no system in the processes of detoxification, lipid peroxidation and formation of thyroid status in rats with chronic ethanol intoxication / V.V. Lobanova, F.I. Vismont // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 409–416.

9–А. Лобанова, В.В. Значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса

у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт, С. В. Губкин // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 1. – С. 76–82.

10–А. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2022. – № 2(79). – С. 87–90.

11–А. 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 // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 375–380.

Статьи в научных сборниках

12–А. Висмонт, Ф.И. О значимости клеток Купфера и L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации и развитии оксидативного стресса у крыс при хронической алкоголизации / Ф.И. Висмонт, В.В. Лобанова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рец. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 186–190.

13–А. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт / БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – Вып. 8. – С. 225–230.

14–А. Лобанова, В.В. О значимости взаимосвязи и взаимодействия аргиназы и L-аргинин-NO системы печени в регуляции ее детоксикационной функции при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт / БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 298–304.

15–А. Лобанова, В.В. О значимости активности аргиназы печени и L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела у крыс при хронической алкоголизации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С.П. Рубниковича, В.А. Филонюка. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 421–426.

Статьи в сборниках материалов конференций

16–А. Лобанова, В.В. Монооксид азота и перекисное окисление липидов как факторы реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации у крыс / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.В. Зинчук, В.В. Лелевич. – Гродно, 2016. – С. 107–109. – 1 CD-ROM.

17–А. Лобанова, В.В. О значимости монооксида азота в процессах детоксикации и регуляции температуры тела у гипертиреоидных крыс / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 нояб. 2018 г. / А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 280–283. – 1 CD-ROM.

18–А. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова / Молодежь и медицинская наука : ст. VI Всерос. межвуз. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Тверь, 22 нояб. 2019 г. / Твер. гос. мед. ун-т ; редкол.: М. Н. Калинин [и др.]. – Тверь, 2019. – С. 217–221.

19–А. Лобанова, В.В. О значимости аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и формирования тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова / Инновации в медицине и фармации – 2019 : материалы дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А.В. Сикорского, В.Я. Хрыщановича. – Минск, 2019. – С. 527–531.

20–А. Лобанова, В.В. О значимости аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Владикавказ, 12–14 дек. 2019 г. – Владикавказ, 2019. – С. 114–116.

21–А. Лобанова, В.В. О значимости аргиназы и L-аргинин-NO системы печени в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт / Молодежь и медицинская наука : материалы VII Всерос. межвуз. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Тверь, 5 дек. 2019 г. / Твер. гос. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Чичановская [и др.]. – Тверь, 2020. – С. 398–403.

22–А. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации у крыс в условиях алкогольной интоксикации разной степени тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2021 : сб. материалов VIII Респ.

науч.-практ. конф. с междунар. участием, 26 нояб. 2021 г. / редкол.: Е.Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 154–157. – 1 CD-ROM.

23–А. Лобанова, В.В. Влияние хронической алкоголизации на активность аргиназы печени, процессы детоксикации и образования монооксида азота у крыс / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Неделя науки 2021 : материалы Междунар. молодёжного форума / под ред. В.Н. Мажарова. – Ставрополь, 2021. – С. 502–504.

24–А. 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 // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы : сб. материалов II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова, Т.А. Федориной. – Самара, 2021. – С. 359–363.

25–А. Лобанова, В.В. Значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Фундаментальная наука в современной медицине – 2022 : материалы науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Минск, февраль-март 2022 г. / под ред. С. П. Рубниковича [и др.]. – Минск, 2022. – С. 202–206. – 1 CD-ROM.

26–А. Лобанова, В.В. О значимости активности аргиназы печени в процессах детоксикации у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17–18 мая 2022 г. – Екатеринбург, 2022. – С. 1521–1525. – 1 CD-ROM.

27–А. Лобанова, В.В. Значимость активности аргиназы печени, L-аргинин-NO системы и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы : сб. материалов III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова, Т.А. Федориной. – Самара, 2023. – С. 228–232.

28–А. Лобанова, В.В. Особенности и механизмы изменения детоксикационной функции печени у крыс с хронической этаноловой интоксикацией различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Инновации в медицине и фармации 2023 : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, сент.-окт. 2023 г. / под ред. С.П. Рубниковича, В.А. Филонюка. – Минск, 2023. – С. 586–590. – 1 CD-ROM.

Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций

29–А. Лобанова, В.В. О значимости клеток Купфера и монооксида азота в процессах детоксикации у крыс при хронической алкоголизации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Новости медико-биологических наук. – 2018. – № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 12 окт. 2018 г.]. – С. 59–60.

30–А. Висмонт, Ф.И. Об участии аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и терморегуляции у гипо- и гипертиреоидных крыс / Ф.И. Висмонт, В.В. Лобанова // Новости медико-биологических наук. – 2018. – № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. конф., Минск, Респ. Беларусь, 12 окт. 2018 г.]. – С. 112–113.

31–А. Лобанова, В.В. Значимость активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доповідей IV наук.-прак. інтернет-конф. з міжнар. участю (18 листопада 2021 р.). – Харків, 2021. – С. 181–183.

32–А. Лобанова, В.В. Об участии аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Неделя науки 2022 : материалы Междунар. молодёжного форума. – Ставрополь, 2022. – С. 685–686.

33–А. Лобанова, В.В. Особенности изменения процессов детоксикации и значимость в их развитии аргиназы печени у крыс с хронической этаноловой интоксикацией различной тяжести / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30, № S2 [I Евразийского конгресс по патофизиологии, Москва, 3–6 июня 2024 г.: материалы]. – С. 69–70.

34–А. Лобанова, В.В. О значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и перекисного окисления липидов при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. Междунар. науч. конф., Минск, 10 окт. 2024 г.]. – С. 64–65.

35–А. Лобанова, В.В. О значимости функционального состояния клеток Купфера в изменениях активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической этаноловой интоксикации / В.В. Лобанова, Ф.И. Висмонт // Новости медико-биологических наук. – 2025. – Т. 25, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. Междунар. науч. конф., Минск, 9 окт. 2025 г.]. – С. 91–92.

РЭЗІЮМЭ

Лабанава Валерыя Валер'еўна

Роля аргіназы печані і манааксиду азоту ў працэсах дэтаксікацыі і развіцця аксідатыўнага стрэсу ў пацукоў пры хранічнай алкагольнай інтаксікацыі рознай цяжкасці (эксперыментальнае даследаванне)

Ключавыя словы: аргіназа печані, манааксід азоту, дэтаксікацыя, тэмпература цела, хранічная этанолавая інтаксікацыя, гіпатырэоз, гіпертырэоз, перакіснае акісленне ліпідаў

Мэта працы: высветліць ролю аргіназы печані і манааксиду азоту ў працэсах дэтаксікацыі і развіцця аксідатыўнага стрэсу ў пацукоў пры хранічнай алкагольнай інтаксікацыі рознай цяжкасці.

Метады даследавання: фізіялагічныя, біяхімічныя, фармакалагічныя.

Апаратура: тэрмометр ТПЭМ-1, каларыметр фотаэлектрычны КФК-2, спектрафатометр СФ-46, рэфрыжэратарная цэнтрыфуга ЦЛР-1.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню ўстаноўлена, што ў зменах дэтаксікацыйнай функцыі печані і развіцці аксідатыўнага стрэсу, індукаваных хранічнай інтаксікацыяй этанолам рознай цяжкасці, удзельнічаюць аргіназа печані і манааксід азоту. Накіраванасць і выяўленасць такіх змяненняў пры хранічнай алкагалізацыі залежаць ад цяжару хранічнай алкагольнай інтаксікацыі.

Дэпрэсія аргіназы печані N^G -гідраксі-нор-L-аргінінам спрыяе развіццю характэрных змяненняў у працэсах дэтаксікацыі (павышэнню ўзроўню «сярэдных малекул», ступені таксічнасці крыві і працягласці наркатычнага сну), перакіснага акіслення ліпідаў (павышэнню ўзроўню дыенавых кан'югатаў, малонавага дыальдэгіду і падстаў Шыфа) і ўзроўню трыёдціраніна ў плазме крыві пры хранічнай алкагольнай інтаксікацыі, выкліканай этанолам ў дозе 3,5 г/кг масы цела на працягу 60 дзён, і аслабляе іх развіццё на дзеянне этанолу ў дозе 1,0 г/кг масы цела на працягу 60 дзён.

Дзеянне ў арганізме блакатаара NO-сінтазы метылавага эфіру N^G -нітра-L-аргініна аслабляе развіццё характэрных змяненняў у даследуемых працэсах пры хранічнай алкагалізацыі, выкліканай этанолам ў дозе 3,5 г/кг масы цела на працягу 60 дзён, і прыводзіць да больш выяўленых іх зменаў пры алкагалізацыі жывёл этанолам ў дозе 1,0 г/кг масы цела на працягу двух месяцаў.

Атрыманыя дадзеныя сведчаць аб кампенсаторна-прыстасавальнай ролі актыўнасці аргіназы печані ў патагенезе хранічнай алкагольнай інтаксікацыі. Яны важныя для разумення механізмаў алкагольнага пашкоджання печані, паслужаць навуковым абгрунтаваннем мінімізацыі наступстваў хранічнай этанолавой інтаксікацыі.

Галіна ўжывання: навукова-даследчыя лабараторыі, паталагічная фізіялогія, таксікалогія і ўнутраныя хваробы ў медыцынскіх ВНУ.

РЕЗЮМЕ

Лобанова Валерия Валерьевна

Роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести (экспериментальное исследование)

Ключевые слова: аргиназа печени, монооксид азота, детоксикация, температура тела, хроническая этаноловая интоксикация, гипотиреоз, гипертиреоз, перекисное окисление липидов

Цель работы: выяснить роль аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести.

Методы исследования: физиологические, биохимические, фармакологические.

Аппаратура: термометр ТПЭМ-1, колориметр фотоэлектрический КФК-2, спектрофотометр СФ-46, рефрижираторная центрифуга ЦЛР-1.

Полученные результаты и их новизна. Впервые установлено, что в изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом различной тяжести, участвуют аргиназа печени и монооксид азота. Направленность и выраженность таких изменений при хронической алкоголизации зависят от тяжести хронической алкогольной интоксикации.

Депрессия аргиназы печени N^G -гидрокси-нор-L-аргинином способствует развитию характерных изменений в процессах детоксикации (повышению уровня «средних молекул», степени токсичности крови и продолжительности наркотического сна), перекисного окисления липидов (повышению уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа) и уровня трийодтиронина в плазме крови при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней, и ослабляет их развитие на действие этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней.

Действие в организме блокатора NO-синтазы метилового эфира N^G -нитро-L-аргинина ослабляет развитие характерных изменений в исследуемых процессах при хронической алкоголизации, вызываемой этанолом в дозе 3,5 г/кг массы тела в течение 60 дней, и приводит к более выраженным их изменениям при алкоголизации животных этанолом в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение двух месяцев.

Полученные данные свидетельствуют о компенсаторно-приспособительной роли активности аргиназы печени в патогенезе хронической алкогольной интоксикации. Они важны для понимания механизмов алкогольного повреждения печени, послужат научным обоснованием минимизации последствий хронической этаноловой интоксикации.

Область применения: научно-исследовательские лаборатории, патологическая физиология, токсикология и внутренние болезни в медицинских вузах.

RESUME

Lobanova Valeria Valeryevna

The role of liver arginase and nitrogen monoxide in the processes of detoxification and development of oxidative stress in rats with chronic alcohol intoxication of varying severity (experimental study)

Key words: liver arginase, nitrogen monoxide, intoxication, body temperature, chronic ethanol intoxication, hypothyroidism, hyperthyroidism, lipid peroxidation

The aim of the work was to find out the role of liver arginase and nitrogen monoxide in the processes of detoxification and the development of oxidative stress in rats with chronic alcohol intoxication of varying severity.

Research methods: physiological, biochemical, pharmacological.

Equipment: thermometer TPEM-1, photoelectric colorimeter KFK-2, spectrophotometer SF-46, refrigerated centrifuge CLR-1.

The results obtained and their novelty. For the first time it was established that liver arginase and nitrogen monoxide are involved in changes in liver detoxification function and the development of oxidative stress induced by chronic ethanol intoxication of varying severity. The direction and severity of such changes in chronic alcoholism depend on the severity of chronic alcohol intoxication.

Depression of liver arginase by N^ω-hydroxy-nor-L-arginine contributes to the development of characteristic changes in detoxication processes (increased levels of “medium molecules”, degree of blood toxicity and duration of drug-induced sleep), lipid peroxidation (increased levels of diene conjugates, malondialdehyde and Schiff bases) and triiodothyronine level in blood plasma in chronic alcohol intoxication caused by ethanol at a dose 3.5 g/kg of body weight for 60 days and weakens their development induce by the ethanol at a dose 1.0 g/kg of body weight for 60 days.

The action of the NO synthase blocker N^G-nitro-L-arginine methyl ester in the body weakens the development of characteristic changes in the studied processes during chronic alcoholization caused by ethanol at a dose 3.5 g/kg of body weight for 60 days and leads to more pronounced changes during alcoholization by ethanol at a dose 1.0 g/kg of body weight for two months.

The obtained data demonstrate the compensatory-adaptive role of liver arginase activity in the pathogenesis of chronic alcohol intoxication. They are important for understanding the mechanisms of alcohol-induced liver damage and will serve as a scientific basis for minimizing the consequences of chronic ethanol intoxication.

Scope of application: research laboratories, pathological physiology, toxicology and internal medicine in medical universities.

Подписано в печать 24.09.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,57. Тираж 60 экз. Заказ 566.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.