

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 616.381-002-099:611.018.3:611.13/14.018.74:577.121.7]-092.9-021.6:577.112.385.2

ГУСАКОВСКАЯ
Эрна Валерьевна

**ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО
ПЕРИТОНИТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ
«L-АРГИНИН-NO»
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск, 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Максимович Наталия Евгеньевна,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патологической физиологии имени
Д. А. Маслакова учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Висмонт Франтишек Иванович,**
доктор медицинских наук, профессор, член-
корреспондент НАН Беларуси, заведующий
кафедрой патологической физиологии
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Канунникова Нина Павловна,
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры технологии, физиологии и
гигиены питания учреждения образования
«Гродненский государственный университет
имени Я. Купалы»

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

Защита состоится 20 июля 2023 г. в 14:00 на заседании совета по защите диссертаций К 01.36.01 при государственном научном учреждении «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» (220012, г. Минск, ул. Академическая, 28, e-mail: khrustaleva.lir@gmail.com, тел/факс 378-16-30).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси».

Автореферат разослан « 19 » июня 2023 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций К 01.36.01
кандидат биологических наук



Т. А. Хрусталёва

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на внедрение в клинику современных методов диагностики и лечения распространенного перитонита, значительного снижения летальности при данной патологии не наблюдается. Так, по данным разных авторов, общая летальность при распространенном перитоните составляет 27,8-53,4%, а при развитии септического шока и полиорганной недостаточности достигает 85-90% [Керимов Э. Я. и др., 2017; Sartelli M. et al., 2018; Sri S. M. et al., 2018; Brian J. D. et al., 2019; Lebedev N. V. et al., 2021; Clements T. W. et al., 2021]. Перитонит встречается чаще у лиц трудоспособного возраста [Shakya V. C. et al., 2021], а его лечение требует значительных экономических затрат [Купченко А. М. и др., 2017; Хачатрян Н. Н. и др., 2019].

Применяемая патогенетическая терапия перитонита, направленная на коррекцию водно-электролитных нарушений, кислотно-основного состояния, нарушений иммунной системы и свертывания, коррекцию кислородного обеспечения, борьбу с парезом кишечника, проведение дезинтоксикационной и противовоспалительной терапии [Клин. протокол МЗ РБ от 01.06.2017 г.; Гельфанд Б. Р. и др., 2018], не приводит к очевидному снижению летальности, указывая на необходимость дальнейшей детализации механизмов развития данной патологии. В связи с отсутствием в схеме лечения перитонита способов воздействия на систему «L-аргинин-NO» и недостаточностью представлений о роли монооксида азота (NO) в патогенезе данной патологии одним из перспективных направлений является изучение эффектов модуляции этой системы. В частности, отсутствуют данные о вкладе NO, образуемого разными изоформами NO-синтазы (NOS) – конститутивными (cNOS) и индуцируемой (iNOS), в развитие перитонита, а двойственность эффектов NO: про- и антиоксидантных, про- и противовоспалительных, про- и антиагрегационных, про- и антиадгезивных, обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении [Khaneki S. et al., 2017; Spiller F. et al., 2019; Cinelli M. A. et al., 2020; Yang Y. et al., 2020; Vidanapathirana A. K. et al., 2021]. В частности, недостаточно сведений об изменении метаболитов NO, реакции лейкоцитов крови и брюшной полости, развитии окислительного стресса, нарушений микроциркуляции и изменений брюшины в условиях модуляции разных изоформ NOS. Отсутствуют подходы в патогенетической терапии перитонита, предусматривающие воздействие на NO-синтазный механизм.

В связи с этим актуально изучение течения воспалительного процесса в брюшной полости в условиях модуляции активности системы «L-аргинин-NO» с целью разработки патогенетической терапии экспериментального перитонита, направленной на изменение ее активности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы на базе кафедр патологической физиологии имени Д. А. Маслакова и гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ГрГМУ» в соответствии с ее темой «Характеристика морфофункциональных изменений в головном мозге, печени и брюшной полости при их патологии циркуляторного и воспалительного генеза» (2018-2022 гг.; № государственной регистрации 20180540 от 02.05.2018). Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений научно-технической деятельности на 2016-2020 гг., утвержденному Указом Президента Республики Беларусь № 166 от 22.04.2015 г. (п. 4 – Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний) и перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг., утвержденному Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 г. (п. 2 – Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования – обоснование патогенетической коррекции острого экспериментального перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO».

В соответствии с целью исследования поставлены следующие задачи:

1) оценка интоксикационного синдрома, количественных и функциональных изменений лейкоцитов крови и брюшной полости, уровня стабильных метаболитов монооксида азота – нитрит/нитратов в плазме крови и перитонеальной жидкости, характера нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния, выраженности повреждения эндотелия кровеносных сосудов и морфологических изменений брюшины у крыс с экспериментальным перитонитом;

2) определение вышеназванных показателей в динамике острого экспериментального перитонита в условиях введения компонента системы «L-аргинин-NO» – субстрата NO-синтазы, L-аргинина;

3) анализ течения острого экспериментального перитонита у крыс с введением модулятора системы «L-аргинин-NO» – неселективного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N^ω-нитро-L-аргинина, L-NAME;

4) изучение развития острого экспериментального перитонита в условиях использования ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминогуанидина;

5) характеристика влияния сочетанного введения субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминугуанидина на течение перитонита у крыс и сопоставление эффектов модуляторов системы «L-аргинин-NO», которые оказывали корригирующий эффект при остром экспериментальном перитоните.

Объект исследования – белые беспородные крысы-самцы массой тела 230-250 г, кровь, плазма крови, перитонеальная жидкость, передняя брюшная стенка и подвздошная кишка.

Предмет исследования – интоксикационный синдром, количество лейкоцитов крови и брюшной полости, функциональная активность нейтрофилов перитонеальной жидкости, уровень нитрит/нитратов, прооксидантно-антиоксидантный баланс, состояние эндотелия кровеносных сосудов, морфологические изменения брюшины у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции системы «L-аргинин-NO».

Научная новизна

На основе комплексного исследования по изучению острого экспериментального перитонита у крыс, включающего оценку выраженности интоксикации, количественных и качественных изменений лейкоцитов крови и перитонеальной жидкости, уровня стабильных метаболитов NO – нитрит/нитратов, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, состояния эндотелия кровеносных сосудов и морфологических изменений брюшины, осуществлено обоснование патогенетической коррекции острого экспериментального перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO».

В частности, установлено, что угнетение конститутивных изоформ NO-синтазы с помощью L-NAME оказывает неблагоприятное влияние на течение острого экспериментального перитонита, в то время как субстрат NO-синтазы – L-аргинин и ингибитор индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминугуанидин оказывают корригирующее действие, наиболее выраженное при их сочетанном использовании.

Проведенными исследованиями доказано, что возможна патогенетическая коррекция перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO», которая должна основываться на поддержании активности конститутивных изоформ NOS и ингибировании индуцируемой изоформы фермента.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявленный при остром экспериментальном перитоните (ЭП) комплекс изменений, включающий интоксикацию, высокую летальность крыс,

количественные и качественные изменения лейкоцитов крови и брюшной полости, развитие окислительного стресса, дисфункции эндотелия кровеносных сосудов и значительное повреждение брюшины, усугубляется введением модулятора системы «L-аргинин-NO» – неселективного ингибитора NO-синтазы (NOS) – метилового эфира N^ω-нитро-L-аргинина, L-NAME, как отражение важной роли конститутивных изоформ NOS при воспалительном процессе в брюшной полости.

2. Введение крысам с острым ЭП компонента системы «L-аргинин-NO» – субстрата NO-синтазы, L-аргинина – способствует уменьшению выраженности возникающих нарушений.

3. Применение модулятора системы «L-аргинин-NO» – ингибитора индуцируемой изоформы NOS (iNOS), амингуанидина – у крыс с ЭП приводит к корригированию выявленных при остром ЭП нарушений в большей степени, чем при введении L-аргинина.

4. Сочетанное введение компонента системы «L-аргинин-NO» – L-аргинина и ингибитора iNOS – амингуанидина оказывает более выраженное корригирующее действие, чем их изолированное введение, в отношении проявлений острого ЭП.

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации

Автором самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск, анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, поставлены эксперименты по всем разделам диссертации согласно модели исследования, осуществлено взятие крови, перитонеальной жидкости, участков передней брюшной стенки и подвздошной кишки, определение значений изучаемых показателей, проведена статистическая обработка данных с интерпретацией и анализом полученных результатов, сформулированы выводы, которые изложены в виде научных работ и разделов диссертации. Научная работа выполнена на базе кафедры патологической физиологии имени Д. А. Маслакова и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Материалы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, научных сборниках и тезисах материалов конференций, отражают изменения в организме крыс с острым перитонитом [1–А, 6–А, 7–А, 19–А, 20–А, 25–А] – вклад соискателя 85%, а также данные об эффектах модуляции системы «L-аргинин-NO» при остром экспериментальном перитоните [2–5–А, 8–18–А, 21–24–А, 26–А] – вклад соискателя 85%.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю заведующему кафедрой патологической физиологии имени Д. А. Маслакова, доктору медицинских наук, профессору Н. Е. Максимович, сотрудникам

кафедры патологической физиологии и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (заведующему кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, доктору биологических наук, профессору С. М. Зиматкину и др.) за помощь при выполнении диссертационной работы, поддержку и сотрудничество.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения работы представлены в виде докладов и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию кафедры нормальной физиологии «Актуальные вопросы физиологии» (Гродно, 2019); Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В. Т. Парамея (Гродно, 2021); Международной научной конференции, посвященной 75-летию со дня рождения профессора Е. В. Барковского «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (Минск, 2021); 88-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 100-летию НОМУС им. И. И. Мечникова (Иркутск, 2021); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы естественных наук и медицины» (Йошкар-Ола, 2021); 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Махачкала, 2021); VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2021); Итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2022); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения профессора М. В. Борисюка (Гродно, 2022); Международном интернет-симпозиуме «Микроциркуляция, реология крови и кислородный гомеостаз» (Гродно-Ярославль, 2022); XXVIII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины-2022» (Санкт-Петербург, 2022); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2022). Полученные данные внедрены и используются в учебном процессе учреждений образования «ГрГМУ», «БГМУ», «ВГМУ», «ГГМУ» Республики Беларусь, что подтверждено 13 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

Материалы диссертационной работы опубликованы в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, соответствующих части первой пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в

Республике Беларусь (общий объем 3,8 авторского листа), 14 статьях в рецензируемых сборниках научных трудов и материалах конференций (общий объем 2,2 авторского листа), 6 тезисах докладов в сборниках материалов конференций (общий объем 0,7 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 5 глав с результатами собственных исследований), заключения, библиографического списка (на 16 страницах). Работа изложена на 173 страницах (основной текст – 124 страницы), включая 26 таблиц и 17 рисунков. Список использованных источников содержит библиографический список (всего 187 источников, из них 98 зарубежных) и список публикаций соискателя ученой степени.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 222 лабораторных крысах-самцах в соответствии с рекомендациями и разрешением Комитета по биомедицинской этике (протокол № 1 от 14.01.2019). Для изучения эффектов разных модуляторов «L-аргинин-NO» системы при экспериментальном перитоните (ЭП) крысам, разделенным на 6 серий, внутрибрюшинно из расчета 0,6 мл/100 г вводили: 1-й серии (контроль) – 0,85% раствор хлорида натрия, 2-6-й серии – 15% каловую взвесь (ЭП) по методике В. А. Лазаренко с соавторами (2008), в модификации (Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е., 2019), после чего внутримышечно в объеме 0,5 мл вводили: 1-2-й серии – 0,85% раствор хлорида натрия; 3-й серии (ЭП+L-NAME) – неселективный ингибитор NO-синтазы (NOS) – метиловый эфир N ω -нитро-L-аргинина (L-NAME), 10 мг/кг («Sigma», США); 4-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NOS – L-аргинин (L-Arg), 300 мг/кг («Sigma», США); 5-й серии (ЭП+AG) – ингибитор индуцируемой изоформы NOS (iNOS) – аминокуанидин (AG), 15 мг/кг («Sigma», США); 6-й серии (ЭП+L-Arg+AG) – L-Arg («Sigma», США) и AG («Sigma», США) в аналогичных дозах.

Исследования по изучению синдрома интоксикации, количественных и функциональных изменений лейкоцитов крови и перитонеальной жидкости (ПЖ), уровня нитрит/нитратов (NO_x), показателей окислительного стресса, состояния эндотелия кровеносных сосудов проводили спустя полсуток, одни сутки и трое суток, а оценку структурных изменений брюшины осуществляли через полсуток и трое суток ЭП. Выраженность интоксикации изучали на основании определения общего состояния, двигательной активности в тесте «открытое поле», мышечной силы в тесте «мышечная сила», частоты дыхания и ректальной температуры с определением показателя летальности. Оценку реакции лейкоцитов крови и ПЖ

осуществляли путем определения общего количества и содержания отдельных их видов в камере Горяева и в мазках, окрашенных азур-эозином [Камышников В. С., 2016], с использованием светового микроскопа «Микромед 3 вар 3-20М» (Китай). Для определения функциональной активности лейкоцитов подсчитывали содержание формазан-позитивных нейтрофилов (ФПН) в гемоцитометре, применив адаптированную методику Ю. И. Пацула, В. С. Власенко (2011). Определение уровня NO_x осуществляли в плазме крови (ПК) и в ПЖ с использованием реактива Грисса и кадмия на спектрофотометре SOLAR PV 1251С (Беларусь) [Granger D. L., 1996]. Активность окислительного стресса оценивали по концентрации вторичного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (MDA) и показателя антиоксидантной защиты – восстановленного глутатиона (GSH) в ПК и в ПЖ. Содержание MDA определяли путем измерения экстинкции раствора, содержащего триметилловый комплекс MDA с тиобарбитуровой кислотой, а определение [GSH] – с использованием трихлоруксусной кислоты и реактива Элмана, при спектрофотометрии (SOLAR PV 1251С, Беларусь) [Rice-Evans C. A., 1991]. Состояние эндотелия кровеносных сосудов оценивали путем подсчета числа циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в ПК, в гемоцитометре [Hladovec J., 1973]. Морфологические изменения брюшины определяли в препаратах передней брюшной стенки и подвздошной кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, в условиях световой микроскопии с использованием микроскопа «Микромед 3 вар 3-20М» (Китай), оснащенного цифровой видеокамерой «RisingCam E3CMOS 20000КРВ» (Китай), с применением программного обеспечения «RisingView» для микрофотографирования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США) после проверки на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилка) с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и апостериорных сравнений по критерию Данна; результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [Реброва О. Ю., 2003].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика изменений в организме крыс при остром экспериментальном перитоните. Течение острого ЭП у крыс сопровождалось развитием выраженной интоксикации и проявлялось тяжелым общим состоянием, угнетением двигательной активности, снижением мышечной силы, развитием тахипноэ и лихорадки, а также высокой летальностью животных – 68,4%, что свидетельствует о тяжести воспалительного процесса.

При изучении реакции лейкоцитов крови и ПЖ крыс с ЭП выявлено развитие лейкоцитоза, $p < 0,01$ (таблица). Изменения в лейкоцитарном профиле выражались в увеличении количества сегментоядерных (Н) и палочкоядерных (П) нейтрофилов во все исследуемые сроки, наряду с появлением спустя полсуток метамиелоцитов, Мм (регенераторный ядерный сдвиг влево), а спустя одни сутки и трое суток – миелоцитов, Мц (гиперрегенераторный сдвиг влево), наряду со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, что выражалось в уменьшении ФПН в ПЖ спустя полсуток, одни сутки и трое суток – на 13% ($p < 0,05$), на 22% ($p < 0,05$) и на 13% ($p < 0,05$), соответственно. Наблюдалось также увеличение количества эозинофилов (Э) в ПЖ во все изучаемые сроки, в то время как повышение содержания тучных клеток (ТК) отмечено только спустя одни сутки. При этом в крови спустя полсуток и одни сутки базофилы (Б) и Э не обнаружены, а спустя трое суток их количество не отличалось от значения в группе «контроль» ($p > 0,05$). В изучаемые сроки изменение содержания в крови крыс с ЭП агранулоцитов характеризовалось развитием моноцитоза и лимфопении, а в ПЖ – увеличением количества как моноцитов (Мо), так и лимфоцитов (Л).

Развитие ЭП сопровождалось повышением содержания NO_x в ПК и ПЖ спустя полсуток – в 5,6 и в 12,2 раза ($p < 0,01$), спустя одни сутки – в 6,6 раза и в 15 раз ($p < 0,01$), спустя трое суток – в 4,0 и в 9,9 раза ($p < 0,01$), указывая на существенное увеличение продукции NO индуцируемой NOS (рисунок 1). Наблюдалось повышение [MDA] в ПК и ПЖ спустя полсуток ЭП – в 4,7 и в 9,8 раза ($p < 0,01$), спустя одни сутки – в 6,1 и в 11,8 раза ($p < 0,01$), спустя трое суток – в 4,4 раза и в 9 раз ($p < 0,01$), а также уменьшение [GSH] в ПК и ПЖ спустя полсуток – в 2,3 и в 3,3 раза ($p < 0,01$), спустя одни сутки – в 3,7 и в 5,8 раза ($p < 0,01$), спустя трое суток – в 2,4 и в 3,1 раза ($p < 0,01$), соответственно, что указывает на развитие окислительного стресса. Кроме того, у крыс с ЭП установлено увеличение числа ЦЭК в крови как показателя повреждения сосудистого эндотелия спустя полсуток, одни сутки и трое суток – в 3,4, в 6,6 и в 6,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению со значением в «контроле».

При патоморфологическом исследовании брюшины в сравнении с результатами в «контроле» отмечены значительные структурные нарушения (рисунок 2). При этом спустя трое суток ЭП изменения выражены в большей степени, чем спустя полсуток: увеличение мутности экссудата (+++), фрагментация волокон (+++) с лейкоцитарной инфильтрацией (+++), выраженная десквамация мезотелия (+++), полнокровие вен (+++) с наличием микротромбов (+++), набухание гладких миоцитов и нейронов с признаками деструкции (+++).

Таким образом, изучение развития ЭП у крыс выявило наличие выраженной интоксикации, гибель значительной части животных, развитие

лейкоцитоза, лимфопении, гиперрегенераторного ядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличение уровня NO_x , развитие окислительного стресса, повреждение эндотелия кровеносных сосудов и брюшины [1–А, 6–А, 7–А, 19–А, 20–А, 25–А].

Эффекты метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина при остром экспериментальном перитоните. Развитие ЭП в условиях введения неселективного ингибитора NOS – L-NAME, 10 мг/кг, проявлялось теми же признаками, что и у животных с ЭП без его введения, однако в большей степени: уменьшение двигательной активности и мышечной силы, учащение дыхания и повышение ректальной температуры, свидетельствуя о более выраженной интоксикации.

У крыс с ЭП и введением L-NAME отмечено увеличение общего количества лейкоцитов ПЖ ($p < 0,05$) с отсутствием изменений в крови, наряду с изменениями абсолютного содержания нейтрофилов в крови и ПЖ: увеличением количества П и Мм и появлением Мц (гиперрегенераторный ядерный сдвиг влево), в отсутствие изменений со стороны Н. При этом отмечено более выраженное, чем при ЭП без введения L-NAME, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, что выражалось в уменьшении числа ФПН спустя полсуток и одни сутки – на 7%, спустя трое суток – на 8% ($p < 0,05$). В изучаемые сроки установлено также увеличение содержания ТК и Э в ПЖ, при этом в крови Б и Э не обнаружены. Количество Мо крови не изменилось, тогда как количество Л уменьшилось в исследуемые сроки наряду с увеличением содержания макрофагов (Мф) в ПЖ спустя одни сутки и трое суток ЭП, указывая на нарастание макрофагального лейкоцитоза в динамике воспаления.

Введение L-NAME приводило к увеличению [NO_x] в ПК и ПЖ крыс с ЭП спустя полсуток и одни сутки ($p < 0,05$) наряду с повышением [MDA] как показателя активности окислительного стресса, в ПК и ПЖ спустя полсуток и одни сутки – в 1,2 раза ($p < 0,05$) в обеих средах, а спустя трое суток – в 1,5 и в 1,3 раза ($p < 0,05$), соответственно, и уменьшение [GSH] спустя полсуток – в 1,3 и в 1,6 раза ($p > 0,05$), спустя одни сутки – в 2,3 и в 2,7 раза ($p < 0,05$), спустя трое суток – в 1,6 и в 2,1 раза ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению со значениями при ЭП без введения модулятора.

У крыс с ЭП и введением L-NAME отмечено также повышение количества ЦЭК в крови спустя полсуток, одни сутки и трое суток – в 1,6, в 1,3 и в 1,4 раза ($p < 0,01$), соответственно, что указывает на усугубление повреждения эндотелия кровеносных сосудов.

Развитие ЭП в условиях введения L-NAME сопровождалось более значимым повреждением брюшины, чем в группе без его введения.

Таблица – Общее количество ($\times 10^9/\text{л}$) и содержание различных видов лейкоцитов ($\times 10^6/\text{л}$) в перитонеальном экссудате крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина (L-NAME), L-аргинина (L-Arg), аминоксидина (AG) и сочетанным применением L-Arg и AG, Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект, срок ЭП		Содержание различных видов лейкоцитов, $\times 10^6/\text{л}$									
L, $\times 10^9/\text{л}$		Ми	Мм	П	Н	Э	ТК	Мф	Л		
0,5 сут	Контроль	4,1 (2,5; 5,4)	0 (0; 0)	40 (0; 56)	344 (275; 527,5)	71 (42; 108)	134 (75; 162)	203 (168; 312)	2817 (1950; 4509)		
	ЭП	37,1** (34,8; 41,9)	2040** (1380; 2544)	4875** (4037; 5866)	22410** (21045; 23464)	397** (348; 424)	384 (0; 424)	2078** (1468; 3352)	5311** (5138; 6264)		
	ЭП+L-NAME	46,6** (45,8; 47,4)	4043** (3664; 4490)	8625** (8082; 9260)	21202** (20152; 23184)	943** (926; 1347)	927** (483; 1347)	4177** (3318; 5038)	5284** (4830; 5954)		
	ЭП+L-Arg	34,7** (32,2; 36,7)	1107** (1062; 1272)	3423** (3051; 4134)	19905** (17710; 21518)	363** (339; 644)	347 (0; 644)	2130** (1835; 2597)	7047** (6762; 7340)		
	ЭП+AG	30,6** (29,4; 31,6)	617** (316; 864)	2372** (2226; 2880)	17251** (16536; 17346)	617** (588; 936)	317 (299; 576)	2498** (2184; 3180)	6710** (6240; 7200)		
1 сут	ЭП+L-Arg+AG	25,1** (23,9; 26,1)	238** (0; 252)	1761** (1512; 2000)	13609** (12750; 13860)	618** (522; 717)	257 (236; 504)	2635** (2349; 2832)	6168** (5544; 6608)		
	ЭП	47,9** (45,0; 51,8)	3640** (3138; 4050)	9542** (8368; 9842)	18296** (17822; 21238)	521** (488; 888)	494 (450; 523)	5508** (4500; 6322)	5478** (4662; 5753)		
	ЭП+L-NAME	57,8** (57,3; 58,6)	6147** (5157; 6708)	11125** (10548; 12606)	19058** (18752; 19565)	1179** (1154; 1179)	870** (577; 1156)	7187** (6708; 8092)	5531** (5157; 6149)		
	ЭП+L-Arg	43,9** (39,7; 44,8)	1965** (1792; 2700)	6490** (6062; 7200)	17070** (13950; 19918)	613** (445; 794)	393 (0; 449)	6062** (5057; 6352)	7146** (6495; 8337)		
	ЭП+AG	37,5** (36,6; 38,9)	1316** (1086; 1488)	4810** (4026; 5446)	16770** (15566; 17204)	947** (732; 1134)	375 (362; 389)	4980** (4692; 5292)	7230** (6222; 7602)		
3 сут	ЭП+L-Arg+AG	33,4** (32,4; 34,1)	0** (0; 0)	3114** (2680; 3751)	14666** (13944; 16121)	825** (664; 1005)	339 (324; 642)	5576** (5145; 5778)	7544** (7203; 7776)		
	ЭП	43,4** (41,5; 47,1)	3340** (3087; 4710)	7203** (6201; 7536)	14949** (14112; 15741)	474** (427; 682)	440 (0; 477)	7531** (6832; 8379)	6569** (5978; 7065)		
	ЭП+L-NAME	51,5** (50,8; 52,7)	6057** (5544; 6643)	10125** (9630; 10899)	12324** (11088; 13910)	1062** (1038; 1512)	1038** (1016; 1557)	9243** (8959; 10165)	5921** (5350; 6552)		
	ЭП+L-Arg	36,1** (33,2; 38,9)	1432** (1101; 1770)	5087** (3984; 5572)	12474** (11952; 13407)	787** (664; 1062)	350 (0; 1389)	6090** (5559; 8169)	7852** (7521; 9175)		
	ЭП+AG	30,5** (28,0; 31,9)	642** (606; 837)	2827** (1953; 3080)	10051** (9210; 10846)	839** (638; 1228)	140 (0; 303)	6150** (5454; 7337)	9148** (8400; 9824)		
ЭП+L-Arg+AG	22,7** (21,8; 23,9)	0** (0; 0)	1566** (1290; 1744)	7928** (6976; 8604)	554** (444; 717)	219** (0; 231)	4982** (4440; 5082)	7923** (7648; 8019)			

Примечания: – L – общее содержание лейкоцитов; Ми – миелоциты; Мм – метамелоциты; П и Н – палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, соответственно; Э – эозинофилы; ТК – тучные клетки; Мф – макрофаги; Л – лимфоциты; сут – сутки; значимые различия относительно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – контрольной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»; Ψ – $p < 0,05$ – I суток; \S – группы «ЭП+L-Arg»; Δ – группы «ЭП+AG».

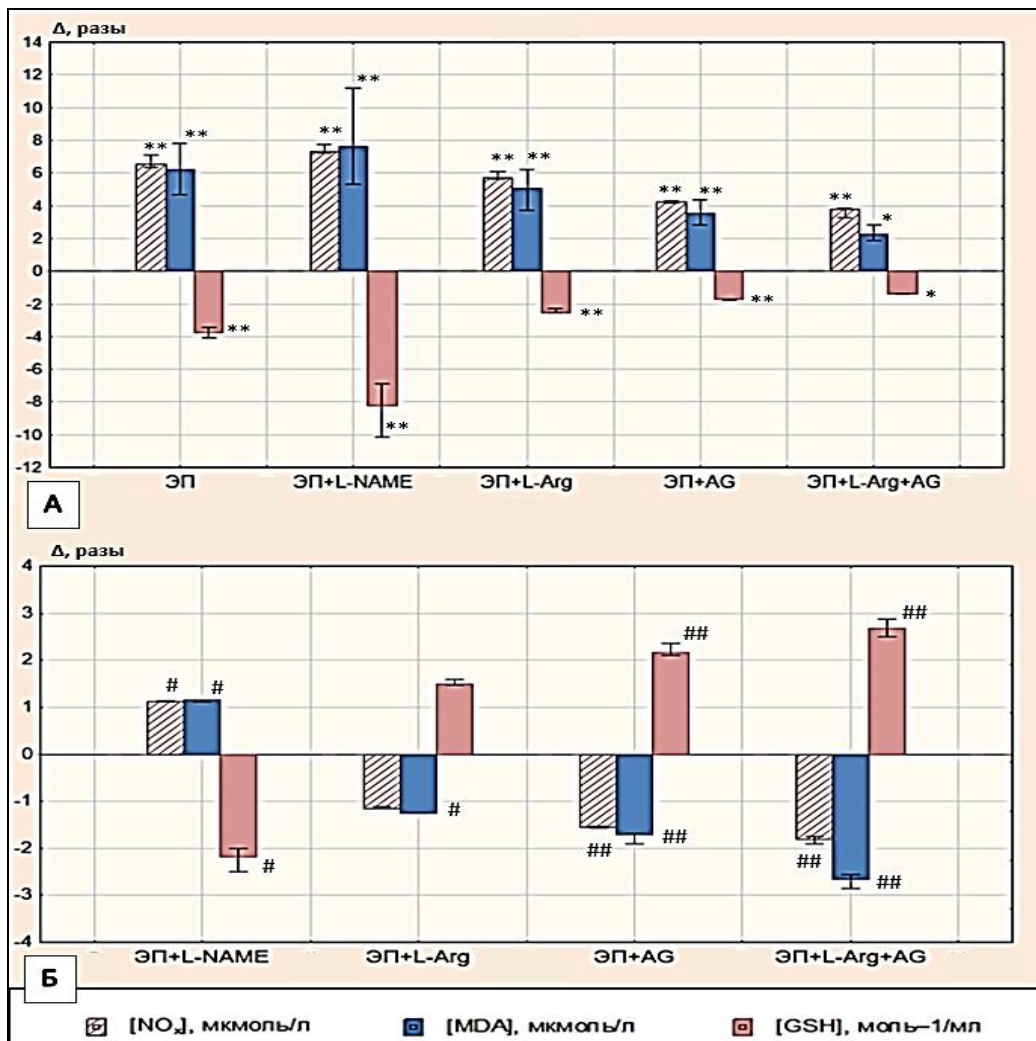
При этом спустя трое суток ЭП структурные нарушения выражены в большей степени, чем спустя полсутки: увеличение количества гнойного экссудата (++++), десквамации мезотелия (++++), инфильтрации волокон соединительной ткани лейкоцитами с формированием внутрибрюшинных микроабсцессов (++++), микротромбозов (++++).

Таким образом, изучение развития ЭП в условиях введения L-NAME выявило неблагоприятное влияние подавления всех изоформ NOS: увеличение выраженности интоксикации, лейкоцитоза в крови и ПЖ с усугублением ядерного сдвига влево и дегенеративных изменений лейкоцитов, лимфопенией, угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов наряду с увеличением $[NO_x]$, развитием окислительного стресса, увеличением повреждения эндотелия кровеносных сосудов и брюшины [2–А, 6–А, 8–А, 14–А, 17–А].

Течение острого экспериментального перитонита в условиях введения L-аргинина. Проявление интоксикации при ЭП с введением субстрата NOS – L-Arg – имело меньшую степень выраженности, чем при ЭП без его введения: увеличение пройденного расстояния в тесте «открытое поле» и времени удержания на сетке в тесте «мышечная сила» спустя одни сутки ($p<0,05$) и трое суток ($p<0,01$), уменьшение тахипноэ и подъема ректальной температуры во все изучаемые сроки.

Изучение реакции лейкоцитов у крыс с ЭП и введением L-Arg выявило уменьшение количества перитонеальных лейкоцитов спустя трое суток ($p<0,01$) и уменьшение выраженности нейтрофильного лейкоцитоза и ядерного сдвига влево: уменьшение спустя полсутки ЭП количества Мм в крови и ПЖ, а спустя одни сутки и трое суток – Мм, П и появившихся в эти сроки Мц в крови наряду со снижением Н спустя трое суток. У крыс с ЭП и применением L-Arg отмечено также повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, о чем свидетельствовало увеличение ФПН спустя полсутки, одни сутки и трое суток – на 7%, 9% и на 6% ($p<0,05$), соответственно. При этом не выявлено изменений в содержании Б/ТК и Э в ПЖ при увеличении Э в крови спустя трое суток ($p<0,05$). Введение L-Arg приводило к увеличению Л в крови и в ПЖ при отсутствии изменений со стороны Мо/Мф в обеих средах.

Течение ЭП у крыс с введением L-Arg приводило к снижению в ПК и ПЖ содержания NO_x ($p<0,05$) и продукта ПОЛ – MDA ($p<0,05$) наряду с увеличением уровня антиоксиданта – GSH ($p<0,05$), что указывает на уменьшение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. Применение L-Arg приводило также к уменьшению ЦЭЖ в крови спустя одни сутки и трое суток – в 1,2 раза ($p<0,05$) и в 1,3 раза ($p<0,01$), соответственно, свидетельствуя о меньшей выраженности повреждения сосудистого эндотелия.



Значимые различия относительно:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – группы «контроль»;
 # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»

Рисунок 1 – Изменение содержания нитрит/нитратов (NO_x), малонового диальдегида (MDA) и восстановленного глутатиона (GSH) в плазме крови крыс спустя одни сутки экспериментального перитонита (ЭП) в условиях введения L-NAME, изолированного и сочетанного введения L-аргинина (L-Arg) и аминогуанидина (AG): А – по отношению к значениям показателей в контрольной группе (*); Б – по отношению к значениям показателей в группе крыс с перитонитом (#), Me (LQ; UQ)

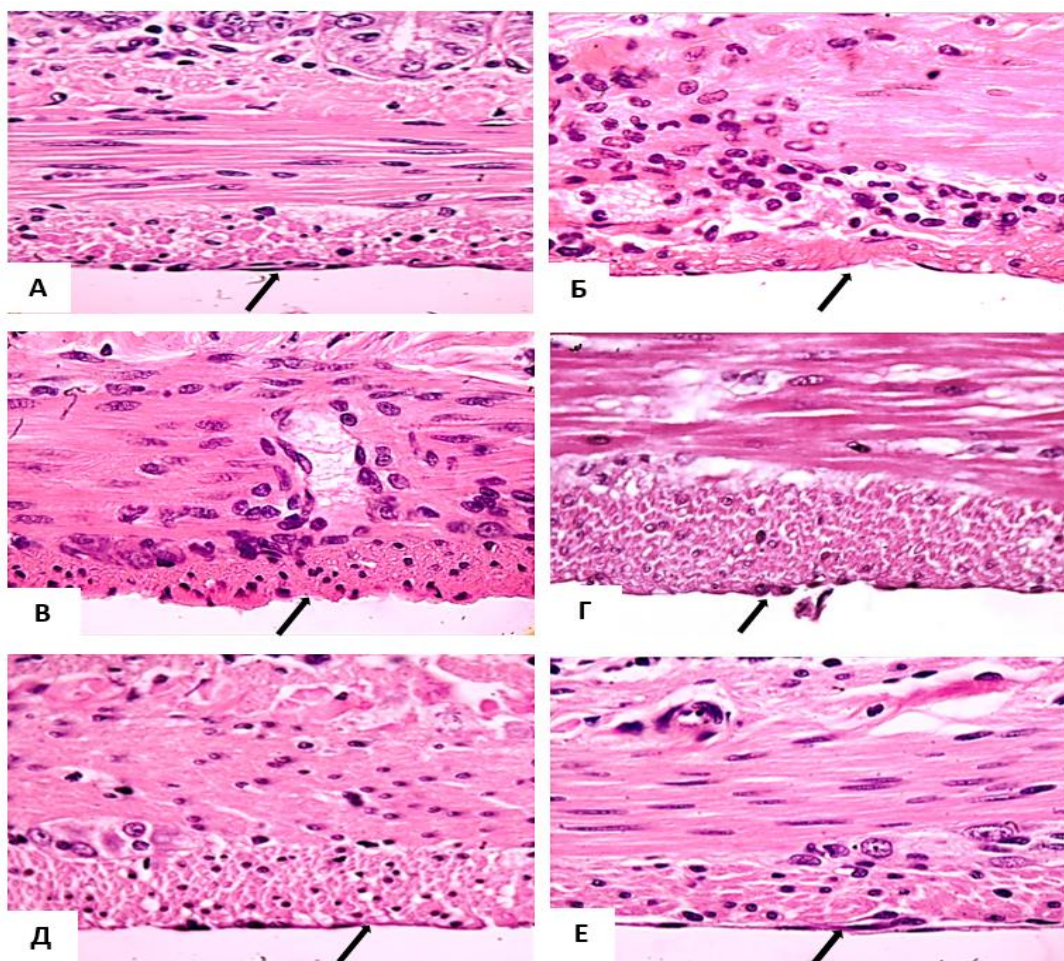
При гистологическом исследовании брюшины у крыс с введением L-Arg спустя трое суток ЭП нарушения выражены больше, чем спустя полсутки, однако меньше, чем у животных с ЭП без его введения: меньшее количество экссудата (++), менее выраженная десквамация мезотелия (++), разрыхление волокон соединительной ткани (++) и инфильтрация лейкоцитами (++) , набухание гладких миоцитов и нейронов (++) ; реже обнаруживались микротромбы и микроабсцессы.

Таким образом, применение субстрата NOS – L-Arg – у крыс с ЭП оказывало корригирующий эффект, который проявлялся в уменьшении интоксикации, нейтрофильного лейкоцитоза и ядерного сдвига формулы влево, увеличении фагоцитарной активности нейтрофилов, лимфоцитозом и эозинофилией, в уменьшении $[NO_x]$, активности окислительного стресса, повреждения эндотелия кровеносных сосудов и альтерации брюшины [3–А, 6–А, 8-10–А, 13–А, 14–А, 16–А, 21–А, 22–А].

Развитие острого экспериментального перитонита при использовании амингуанидина. Изучение проявлений интоксикации у крыс с ЭП, получавших ингибитор iNOS – AG, 15 мг/кг – выявило наличие аналогичных изменений, что и у животных с ЭП без его введения, однако меньшей степени выраженности: повышение двигательной активности и мышечной силы, уменьшение тахипноэ и лихорадки. При этом корригирующий эффект AG был выражен больше, чем при введении L-Arg. В группе с введением AG летальность составила 31,6%, что на 36,8% меньше ($p<0,05$), чем при ЭП без его использования, в отсутствие различий показателя при ЭП с введением L-Arg ($p>0,05$).

У крыс с ЭП и введением AG выявлено уменьшение лейкоцитоза и изменений в лейкоцитарном профиле крови и ПЖ: уменьшение содержания Н спустя полсуток и трое суток, П, Мм – во все исследуемые сроки, а также появившихся спустя одни сутки и трое суток Мц. Повышение фагоцитарной активности при ЭП с введением AG выражалось в увеличении ФПН в ПЖ спустя полсуток, одни сутки и трое суток – на 15%, 18% и на 13% ($p<0,05$), по сравнению со значениями при ЭП, что было больше, чем при введении L-Arg, на 8%, 9% и на 7% ($p<0,05$), соответственно. Введение AG приводило также к повышению Э в крови спустя трое суток ЭП при отсутствии различий в содержании Э и Б/ТК в крови и ПЖ в остальные сроки. Не установлено изменения Мо/Мф в крови и ПЖ при увеличении Л в крови спустя трое суток и в ПЖ спустя первые сутки и трое суток, по сравнению со значениями при ЭП без введения AG.

У крыс с ЭП и введением AG выявлено уменьшение $[NO_x]$ в ПК и ПЖ по сравнению со значениями при ЭП без его введения либо с введением L-Arg. Меньшая выраженность окислительного стресса у крыс с ЭП и введением AG проявлялась в уменьшении $[MDA]$ и увеличении $[GSH]$ в ПК и ПЖ во все изучаемые сроки, причем корригирующий эффект AG был выражен больше, чем при введении L-Arg. Повреждение сосудистого эндотелия в условиях введения AG при ЭП также было выражено в меньшей степени, о чем свидетельствовало уменьшение числа ЦЭК в крови спустя полсуток, одни сутки и трое суток – в 1,2 раза ($p<0,05$), в 1,3 раза ($p<0,01$) и в 1,5 раза ($p<0,01$), что было меньше, чем при введении L-Arg, спустя одни сутки и трое суток – в 1,2 раза ($p<0,05$).



Стрелками показан мезотелий. Окраска гематоксилином и эозином. Цифровая микрофотография. Увеличение $\times 1000$

Рисунок 2 – Участок стенки подвздошной кишки у крыс контрольной группы (А), у крыс с перитонитом (Б), у крыс с перитонитом и введением L-NAME (В), L-аргинина (Г), аминогуанидина (Д) и сочетанным введением L-аргинина и аминогуанидина (Е) спустя трое суток перитонита

Течение ЭП в условиях применения АГ характеризовалось менее выраженными нарушениями структуры брюшины, чем у крыс с ЭП без его введения, особенно спустя трое суток ЭП: меньшей десквамацией мезотелия (+), уменьшением лейкоцитарной инфильтрации (+/++), незначительным либо умеренным повреждением соединительнотканых и гладкомышечных волокон (+/++), отсутствием микротромбов, микроабсцессов (–), что выражено меньше, чем при ЭП с введением L-Arg.

Таким образом, введение ингибитора iNOS – АГ – у крыс с ЭП приводило к уменьшению выраженности интоксикации со снижением летальности, уменьшению нейтрофильного лейкоцитоза и ядерного сдвига формулы влево, эозинофилии, лимфоцитоза, повышению фагоцитоза, уменьшению $[NO_x]$, улучшению прооксидантно-антиоксидантного состояния, уменьшению повреждения эндотелия кровеносных сосудов и брюшины по

сравнению с результатами при ЭП без его введения либо с введением L-Arg [4–А, 6–А, 10-16–А, 18–А, 22-24–А, 26–А].

Эффекты сочетанного введения L-аргинина и аминогуанидина при остром экспериментальном перитоните. Сочетанное введение крысам с ЭП субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG приводило к более значимой коррекции синдрома интоксикации, чем их изолированное использование: менее выраженному изменению общего состояния наряду с увеличением двигательной активности и мышечной силы, уменьшением тахипноэ и лихорадки. Общая летальность крыс с сочетанным введением L-Arg и AG составила 21,1%, что на 47,3% меньше, чем при ЭП без их введения ($p < 0,01$), на 36,8% меньше, чем при ЭП с введением L-Arg ($p < 0,05$), в отсутствие различий при ЭП с введением AG ($p > 0,05$).

У крыс с ЭП и комбинированным введением L-Arg и AG отмечено также развитие менее выраженного лейкоцитоза и изменений в лейкоцитарном профиле, чем при их изолированном введении. Так, содержание Мм и П было наименьшим наряду с отсутствием Мц (регенераторный ядерный сдвиг влево). При этом отмечено повышение фагоцитарной активности перитонеальных нейтрофилов, на что указывало большее количество ФПН, чем у крыс с ЭП, спустя полсуток, одни сутки и трое суток, – на 23%, на 25% и на 20% ($p < 0,05$), чем при введении L-Arg – на 16%, 16% и на 14% ($p < 0,05$) и чем при введении AG – на 8%, на 7% и на 7% ($p > 0,05$), соответственно. У крыс с сочетанным введением L-Arg и AG не отмечено очевидных различий в количестве Э и Б/ТК при уменьшении количества Мо/Мф и изменении содержания Л в крови и ПЖ по сравнению со значениями при ЭП, в том числе с введением L-Arg.

Изучение NOS-активности и прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с введением комбинации изучаемых модуляторов NOS выявило более значимое уменьшение в ПК и ПЖ уровня NO_x и MDA наряду с увеличением содержания GSH, чем при ЭП с изолированным введением L-Arg и AG, свидетельствуя о меньшей активности окислительного стресса. При этом уменьшение $[NO_x]$ было больше, чем при ЭП с введением L-Arg либо AG, в ПК: спустя полсуток – на 45% и на 21% ($p < 0,01$), одни сутки – на 35% и на 12% ($p < 0,01$), трое суток – на 40% и на 24% ($p < 0,01$), и в ПЖ: спустя полсуток – на 41% и на 18% ($p < 0,01$), одни сутки – на 44% и на 19% ($p < 0,01$), трое суток – на 39 и 21% ($p < 0,01$). Уменьшение [MDA] в ПК, по сравнению со значениями при изолированном введении L-Arg и AG, составило: спустя полсуток – 57 и 42% ($p < 0,01$), одни сутки – 54 и 34% ($p < 0,01$), трое суток – 61 и 43% ($p < 0,01$), а в ПЖ: спустя полсуток – на 43 и 29% ($p < 0,01$), одни сутки – на 39 и 25% ($p < 0,01$), трое суток – на 59 и 43% ($p < 0,01$). Увеличение [GSH] в ПК, по сравнению со значениями при введении L-Arg либо AG, составило: спустя полсуток – 49 и 22% ($p < 0,01$), одни сутки – 77 и 21% ($p < 0,01$), трое суток – 60 и

22% ($p<0,01$) и в ПЖ: спустя полсутки – 69 и 29% ($p<0,01$), одни сутки – 91 и 31% ($p<0,01$), трое суток – 67 и 23% ($p<0,01$), соответственно.

Исследована также выраженность повреждения эндотелия кровеносных сосудов на основании определения количества ЦЭК, которое у крыс с ЭП и введением комбинации L-Arg и AG составило: спустя полсутки – 4,4 (3,3; 5,6)/мкл, одни сутки – 9,4 (7,7; 10,6)/мкл, трое суток – 6,6 (5,6; 8,9)/мкл. Это было меньше, чем при ЭП, в том числе с изолированным введением L-Arg и AG, спустя полсутки – в 2,4 раза ($p<0,01$), в 2,1 раза ($p<0,01$) и в 1,9 раза ($p<0,05$), спустя одни сутки – в 2,2 раза ($p<0,01$), в 1,9 раза ($p<0,05$) и в 1,6 раза ($p<0,01$), трое суток – в 3,0 раза ($p<0,01$), в 2,3 раза ($p<0,01$) и в 2,0 раза ($p<0,01$).

При морфологическом исследовании брюшины у крыс с ЭП и введением комбинации L-Arg и AG спустя полсутки и трое суток выявлены менее выраженные нарушения, чем при ЭП без их введения либо с их изолированным применением. Так, спустя трое суток ЭП нарушения в брюшине у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG характеризовались значительно менее выраженным набуханием и десквамацией мезотелиоцитов, + (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++ и +), уменьшением повреждения и лейкоцитарной инфильтрации волокон, + (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++ и +/+++), отсутствием микротромбозов, микроабсцессов, – (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – + и –).

Таким образом, сочетанное введение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG крысам с ЭП оказывало наиболее выраженный корригирующий эффект в отношении развития интоксикации, иммунных нарушений, изменений микроциркуляции, уровня NO_x и прооксидантно-антиоксидантного состояния, что может быть обусловлено уменьшением активности окислительного стресса и степени эндотелиальной дисфункции, по сравнению с результатами при ЭП с их изолированным использованием [5–А, 6–А, 10–А, 14–А, 16–А, 22–А].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Течение острого экспериментального перитонита (ЭП) у крыс сопровождается развитием выраженной интоксикации, высокой летальностью – 68,4% ($p<0,05$), в большей мере спустя одни сутки перитонита: уменьшением пройденного расстояния в тесте «открытое поле» и времени удержания на сетке в тесте «мышечная сила» – на 80,1% ($p<0,001$) и на 87,0% ($p<0,001$), увеличением частоты дыхания и ректальной температуры – на 58,0% ($p<0,01$) и на 3,3 (3,3; 3,5)°C ($p<0,01$), а также повышением общего количества лейкоцитов

крови и перитонеальной жидкости (ПЖ) – в 2,5 раза ($p<0,01$) и в 11,7 раза ($p<0,01$) с гиперрегенераторным ядерным сдвигом влево, ингибированием фагоцитоза нейтрофилов – на 22% ($p<0,05$), увеличением в плазме крови (ПК) и ПЖ уровня нитрит/нитратов (NO_x) – в 6,6 раза ($p<0,01$) и в 15 раз ($p<0,01$), продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) – в 6,1 раза ($p<0,01$) и в 11,8 раза ($p<0,01$), снижением содержания восстановленного глутатиона (GSH) – в 3,7 раза ($p<0,01$) и в 5,8 раза ($p<0,01$), повреждением эндотелия кровеносных сосудов (увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови в 6,6 раза ($p<0,001$)) и брюшины (+++) [1–А, 6–А, 7–А, 19–А, 20–А, 25–А].

2. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы (NOS) – метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина (L-NAME) – крысам с ЭП способствовало усугублению тяжести воспалительного процесса: увеличению интоксикации с уменьшением двигательной активности и мышечной силы – на 55,9% ($p<0,01$) и на 50,0% ($p<0,05$), и увеличением частоты дыхания и ректальной температуры – на 9,4% ($p<0,05$) и на 0,8 (0,7; 1,1) $^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) спустя одни сутки ЭП; приросту количества лейкоцитов в ПЖ спустя полсуток – в 1,3 раза ($p<0,05$), а спустя одни сутки и трое суток – в 1,2 раза ($p<0,05$); снижению фагоцитарной активности нейтрофилов на 7% ($p<0,05$); повышению в ПК и ПЖ уровня NO_x спустя полсуток и одни сутки – в 1,1 раза ($p<0,05$), увеличению [MDA] с наиболее выраженными изменениями спустя трое суток – в 1,5 раза ($p<0,05$) и в 1,3 раза ($p<0,05$) в ПК и ПЖ, соответственно; уменьшению [GSH] в ПК и ПЖ в большей степени спустя одни сутки – в 2,3 раза ($p<0,05$) и в 2,7 раза ($p<0,05$), а также усугублению повреждения эндотелия с увеличением числа ЦЭК в крови спустя полсуток, одни сутки и трое суток – в 1,6 раза ($p<0,01$), в 1,3 раза ($p<0,01$) и в 1,4 раза ($p<0,01$) и альтерации брюшины (+++/++++) [2–А, 6–А, 8–А, 14–А, 17–А].

3. Введение крысам с ЭП субстрата NOS – L-аргинина (L-Arg) – оказывало корригирующий эффект: уменьшение выраженности интоксикации, о чем свидетельствовало увеличение пройденного пути спустя одни и трое суток – на 52,5% ($p<0,05$) и на 96,2% ($p<0,05$) и времени удержания на сетке – на 56,3%, ($p<0,05$) и 65,0% ($p<0,01$), уменьшение частоты дыхания в большей мере спустя трое суток – на 8,5% ($p<0,01$), ректальной температуры – на 0,8 (0,6; 0,8) $^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) наряду с уменьшением количества лейкоцитов в ПЖ спустя трое суток в 1,2 раза ($p<0,01$) и увеличением способности нейтрофилов к фагоцитозу максимально спустя одни сутки – на 9% ($p<0,05$), снижение [NO_x] спустя трое суток в ПК и ПЖ – в 1,3 раза ($p<0,05$) и в 1,2 раза ($p<0,05$), уменьшение выраженности нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния со снижением [MDA] в ПК спустя одни сутки и трое суток – в 1,2 раза ($p<0,05$), в 1,4 раза ($p<0,05$) и в ПЖ спустя трое суток – в 1,4 раза

($p < 0,05$), увеличение [GSH] в ПК спустя трое суток – в 1,3 раза ($p < 0,01$) и в ПЖ спустя одни сутки и трое суток – в 2 раза ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ($p < 0,01$), уменьшение степени повреждения эндотелия кровеносных сосудов и брюшины (++) [3–А, 6–А, 8–10–А, 13–А, 14–А, 16–А, 21–А, 22–А].

4. Введение крысам с ЭП ингибитора индуцируемой изоформы NOS (iNOS) – аминугуанидина (AG) – оказывало корригирующее действие, однонаправленное с действием L-Arg, в частности, уменьшало интоксикацию во все изучаемые сроки, в большей мере спустя трое суток ЭП, что выражалось в увеличении пройденного расстояния и времени удержания на сетке максимально – на 157,7% ($p < 0,01$) и на 151,6% ($p < 0,01$), уменьшении тахипноэ и лихорадки – на 16,7% ($p < 0,01$) и на 2,0 (1,9; 2,1)°C ($p < 0,01$), а также приводило к снижению летальности на 36,8% ($p < 0,05$), наиболее значимому уменьшению лейкоцитоза в крови и ПЖ спустя трое суток – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($p < 0,01$), ядерного сдвига влево, повышению активности фагоцитоза – на 18% ($p < 0,05$), уменьшению уровня NO_x спустя одни сутки в ПЖ и спустя трое суток в ПК – в 1,7 раза ($p < 0,01$), активности окислительного стресса с максимальным снижением содержания MDA в ПК и ПЖ спустя трое суток – в 2,1 раза ($p < 0,01$) и в 1,9 раза ($p < 0,01$), увеличению концентрации GSH спустя одни сутки – в 2,1 раза ($p < 0,01$) и в 2,9 раза ($p < 0,01$), а спустя трое суток – в 1,7 раза ($p < 0,01$) и в 2 раза ($p < 0,01$), уменьшению повреждения эндотелия кровеносных сосудов (уменьшение числа ЦЭК спустя полсутки, одни сутки и трое суток – в 1,2 раза, $p < 0,05$), в 1,3 раза ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ($p < 0,01$) и альтерации брюшины в большей степени, чем при введении L-Arg (+/++) [4–А, 6–А, 10–16–А, 18–А, 22–24–А, 26–А].

5. Сочетанное применение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG у крыс с ЭП приводило к более выраженному корригирующему эффекту, чем при их изолированном введении, что проявлялось в уменьшении интоксикации с максимальным увеличением пройденного животными расстояния и времени их удержания на сетке – на 224,4% ($p < 0,01$) и на 195,0% ($p < 0,01$), уменьшении тахипноэ и лихорадки – на 24% ($p < 0,01$) и на 2,7 (2,4; 2,9)°C ($p < 0,01$), а также в снижении летальности на 47,3% ($p < 0,01$), что меньше на 37,7%, чем при ЭП с введением L-Arg ($p < 0,05$), с отсутствием различий при ЭП с введением AG ($p > 0,05$), с более выраженным уменьшением количества лейкоцитов в крови и ПЖ спустя трое суток – в 2 раза ($p < 0,01$) и в 1,9 раза ($p < 0,01$), ядерного сдвига формулы влево с повышением фагоцитарной активности нейтрофилов – на 25% ($p < 0,05$), уменьшением во все изучаемые сроки в ПК и ПЖ уровня NO_x с достижением к третьим суткам разницы в 2,1 раза ($p < 0,01$) и в 1,9 раза ($p < 0,01$), снижением активности окислительного стресса с максимальным уменьшением [MDA] в ПК и ПЖ спустя трое суток – в 3,4 раза ($p < 0,01$) и в 3,2 раза ($p < 0,01$), увеличением содержания GSH во все изучаемые сроки с повышением к

третьим суткам – в 2,1 раза ($p < 0,01$) и в 2,5 раза ($p < 0,01$), уменьшением повреждения эндотелия (уменьшение числа ЦЭК спустя полсутки, одни сутки и трое суток – в 2,4 раза ($p < 0,01$), в 2,2 раза ($p < 0,01$) и в 3,0 раза ($p < 0,01$), соответственно) и брюшины (+) [5–А, 6–А, 10–А, 14–А, 16–А, 22–А].

6. Проведение комплексного исследования у крыс с ЭП в условиях использования модуляторов системы «L-аргинин-NO» – L-NAME, L-Arg и AG – показало, что угнетение конститутивных изоформ NOS с помощью L-NAME оказывает неблагоприятное влияние на течение ЭП, в то время как введение L-аргинина и аминугуанидина оказывает корригирующее действие путем поддержания активности конститутивных изоформ NOS и ингибирования iNOS, наиболее выраженное при их сочетанном введении. Патогенетическая коррекция острого ЭП возможна путем влияния на систему «L-аргинин-NO» и должна быть основана на поддержании активности конститутивных изоформ NOS и ингибировании iNOS [1-26–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные результаты позволяют обосновать возможность патогенетической коррекции острого перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO» посредством изолированного либо сочетанного введения субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора ее индуцируемой изоформы – аминугуанидина, что основано на корригирующем эффекте данных модуляторов NO-синтазы в отношении выраженности синдрома интоксикации, реакции лейкоцитов крови и перитонеальной жидкости, уровня стабильных метаболитов NO – нитрит/нитратов, процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, состояния эндотелия кровеносных сосудов и морфологических изменений брюшины у крыс с острым экспериментальным перитонитом.

Установление неблагоприятного влияния угнетения конститутивных изоформ NO-синтазы в условиях введения L-NAME и корригирующего эффекта сочетанного использования L-аргинина и аминугуанидина при остром экспериментальном перитоните раскрывает вклад разных изоформ NO-синтазы в развитие и исход воспалительного процесса в брюшной полости и свидетельствует о необходимости поддержания активности эндотелиальной и нейрональной изоформ NO-синтазы и ингибирования индуцируемой изоформы NO-синтазы при данной патологии.

Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии УО «ГрГМУ» (7 актов о внедрении) и кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ГрГМУ» (1 акт о внедрении), «БГМУ» (1 акт о внедрении), «ГомГМУ» (2 акта о внедрении), «ВГМУ» (2 акта о внедрении), получены удостоверения на 12 рационализаторских предложений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 91-97.

2–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е. Эффекты L-NAME при остром экспериментальном перитоните // Наука и инновации. – 2022. – № 4. – С. 79-83.

3–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е. Развитие острого экспериментального перитонита при введении L-аргинина // Наука и инновации. – 2022. – № 2. – С. 78-83.

4–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е. Влияние аминоксидина на течение острого экспериментального перитонита // Здоровоохранение. – 2022. – № 4. – С. 12-19.

5–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е. Эффекты изолированного и сочетанного введения L-аргинина и аминоксидина при остром экспериментальном перитоните // Вестн. ВГМУ. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 31-41.

6–А. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е., Зиматкин С. М. Гистологические изменения в брюшной полости крыс с экспериментальным перитонитом и модуляцией пути «L-аргинин-NO» // Новости мед.-биол. наук. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 209-216.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

7–А. Стандартизация моделирования инфекционного перитонита в эксперименте [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, А. Ю. Павлюковец, И. К. Патонич // Актуальные вопросы физиологии: Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию кафедры нормальной физиологии ГрГМУ, Гродно, 23 мая 2019 г. / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 90-92.

8–А. Гусаковская Э. В., Рыбаков Р. В., Трусова И. С. Двигательная активность у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции пути «L-аргинин-NO» // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: Материалы 73-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 21-22 апр. 2021 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2021. – С. 17-21.

9–А. Динамика количества циркулирующих эндотелиальных клеток у крыс с перитонитом в условиях введения L-аргинина [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова

// Актуальные проблемы биохимии: Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 28 мая 2021 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 117-120.

10–А. Гусаковская Э. В., Рыбаков Р. В., Трусова И. С. Влияние модуляции NO-синтазной активности на двигательную активность крыс с экспериментальным перитонитом [Электронный ресурс] // Проблемы и перспективы развития современной медицины: Сб. науч. статей XIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 6-7 мая 2021 г. / редкол.: И. О. Стома [и др.]. – Гомель, 2021. – Т. 1. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 97-100.

11–А. Гусаковская Э. В., Рыбаков Р. В., Трусова И. С. Двигательная активность крыс в условиях введения амингуанидина при экспериментальном перитоните // Материалы 88-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвященной 100-летию НОМУС им. И.И. Мечникова, Иркутск, 27-29 апр. 2021 г. / под ред. И. В. Малова [и др.]. – Иркутск, 2021. – С. 102-106.

12–А. Гусаковская Э. В. Выраженность интоксикационного синдрома у крыс с экспериментальным перитонитом и введением амингуанидина // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Махачкала, 28 мая 2021 г. / редкол.: С. Н. Маммаев [и др.]. – Махачкала, 2021. – С. 391-394.

13–А. Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток у крыс с перитонитом в условиях введения L-аргинина, амингуанидина / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова // Современные проблемы естественных наук и медицины: Сб. статей Всеросс. науч. конф. с междунар. участием, Йошкар-Ола, 17-21 мая 2021 г. / под ред. О. Л. Воскресенской, А. Е. Алябышевой. – Йошкар-Ола, 2021. – Вып. 10. – С. 586-591.

14–А. Характеристика прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с экспериментальным перитонитом и модуляцией пути «L-аргинин-NO» / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова, Н. А. Кривонос // Сборник докладов VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», Рязань, 7 октября 2021 г. / редкол.: Р. Е. Калинин [и др.]. – Рязань, 2021. – С. 78-80.

15–А. Влияние амингуанидина на уровень нитритов/нитратов и прооксидантно-антиоксидантное состояние крыс с экспериментальным перитонитом [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Н. Е. Смольская, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, И. К. Патонич // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно,

27 янв. 2022 г. / отв. ред. С. Б. Вольф. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 57-59.

16–А. Выраженность окислительного стресса у крыс с экспериментальным перитонитом и модуляцией NO-синтазной активности [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Н. А. Кривонос, П. И. Ранцевич // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Борисюка Михаила Владимировича, Гродно, 17 февраля 2022 г. / редкол.: В. В. Воробьев (отв. ред.), В. В. Зинчук, В. Н. Хильманович. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 78-80.

17–А. Выраженность морфологического повреждения эндотелия и прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с экспериментальным перитонитом и введением неселективного ингибитора NO-синтазы / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, П. Д. Лупеко, М. А. Лещенок, С. Д. Дрожжа // Микроциркуляция, реология крови и кислородный гомеостаз: Междунар. интернет-симпозиум в рамках ежегодной науч.-практ. конф. Ярославского гос. пед. ун-та им. К. Д. Ушинского «Чтения Ушинского»: Сб. материалов междунар. интернет-симпозиума Гродно-Ярославль, 10 марта 2022 г. / под науч. ред. А. В. Муравьева, В. В. Зинчука. – Ярославль ; Гродно, 2022. – С. 56-60.

18–А. Состояние лейкоцитарного звена крови крыс с экспериментальным перитонитом и введением аминогуанидина / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, П. Д. Лупеко, М. А. Лещенок, С. Д. Дрожжа // Микроциркуляция, реология крови и кислородный гомеостаз: Междунар. интернет-симпозиум в рамках ежегодной науч.-практ. конф. Ярославского гос. пед. ун-та им. К. Д. Ушинского «Чтения Ушинского»: Сб. материалов междунар. интернет-симпозиума Гродно-Ярославль, 10 марта 2022 г. / под науч. ред. А. В. Муравьева, В. В. Зинчука. – Ярославль ; Гродно, 2022. – С. 60-63.

19–А. Reaction of neutrophils and peritoneum in rats with experimental peritonitis [Electronic resource] / E. V. Husakouskaya, N. Ye. Maksimovich, P. I. Rantsevich, N. A. Kryvanos, N. Ya. Rathnamalala, S. D. Drozhzha // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, Гродно, 28-29 апреля 2022 г. / редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 5-7.

20–А. Развитие окислительного стресса в динамике острого экспериментального перитонита / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Г. О. Шигатов, М. Ю. Олизарович, Я. Э. Сидоренко, А. Н. Коршун,

П. Д. Валаханович // Кислород и свободные радикалы: Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 26-27 мая 2022 г. / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Гродно, 2022. – С. 47-49.

Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций

21–А. Двигательная активность у крыс с перитонитом в условиях введения L-аргинина [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, В. А. Воробей, П. К. Кременовский, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова, М. В. Янковская // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, Гродно, 29-30 апреля 2021 г. / редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др]. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 183-184.

22–А. Мышечная сила крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции NO-синтазной активности / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова // Физико-химическая биология как основа современной медицины: Тезисы докладов участников Междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения проф. Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 г. / под ред. В. В. Хрусталёва, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталёвой. – Минск, 2021. – С. 91-93.

23–А. Состояние брюшины у крыс с экспериментальным перитонитом и введением амингуанидина [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович, Н. Е. Смольская, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, И. К. Патонич // Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов итог. науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2022 г. / отв. ред. С. Б. Вольф. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 362-363.

24–А. Фагоцитарная активность лейкоцитов в условиях введения амингуанидина при экспериментальном перитоните [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Смольская, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, П. Д. Лупеко // Актуальные проблемы биомедицины: Материалы XXVIII Всеросс. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 24-26 марта 2022 г. / отв. ред. Т. Д. Власов. – СПб, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CDROM). – С. 53-54.

25–А. Activity of NO-syntase and damage to endothelium in acute experimental peritonitis [Electronic resource] / E. V. Husakouskaya, P. I. Rantsevich, N. A. Kryvanos, N. Ya. Rathnamalala, Ul. Nil, M. Leshchanok // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, Гродно, 28-29 апреля 2022 г. / редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – С. 136-137.

26–А. Реакция перитонеальных лейкоцитов у крыс с экспериментальным перитонитом и введением аминогуанидина [Электронный ресурс] / Э. В. Гусаковская, П. И. Ранцевич, Н. А. Кривонос, В. М. Руховец, В. А. Абрамова, Н. А. Севостьян // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича, Гродно, 28-29 апреля 2022 г. / редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 284-286.

РЭЗІЮМЭ

Гусакоўская Эрна Валер'еўна

Абгрунтаванне патагенетычнай карэкцыі вострага перытаніту шляхам уздзеяння на сістэму «L-аргінін-NO» (эксперыментальнае даследаванне)

Ключавыя словы: эксперыментальны перытаніт, інтаксікацыйны сіндром, лейкацыты, монааксід азоту, акісляльны стрэс, эндатэліі, брухавіна, метылавы эфір N ω -нітра-L-аргініна, L-аргінін, амінагуанідын.

Мэта даследавання: абгрунтаванне патагенетычнай карэкцыі вострага эксперыментальнага перытаніту шляхам уздзеяння на сістэму «L-аргінін-NO».

Аб'ект даследавання: пацукі-самцы, кроў, плазма крыві, перытанеальная вадкасць, лейкацыты крыві і перытанеальнай вадкасці, пярэдняя брухавінная сценка і падуздышная кішка.

Метады даследавання: фізіялагічныя, гематалагічныя, біяхімічныя, спектрафотаметрычныя, гісталагічныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання. У ходзе праведзенага даследавання выяўлена, што цячэнне перытаніту ў пацукоў суправаджаецца развіццём інтаксікацыі, нейтрафільна-макрафагальнага лейкацытозу з гіперрэгенераторным зрухам лейкацытарнай формулы ўлева, памяншэннем актыўнасці фагацытозу, павелічэннем ўзроўню нітрат/нітрытаў, развіццём акісляльнага стрэсу, пашкоджаннем эндатэлію крывяносных сасудаў і брухавіны. Раздзельнае або спалучальнае ўвядзенне субстрата NO-сінтазы – L-аргініна і інгібітару яе індукаванай ізаформы – амінагуанідыну пацукам з перытанітам аказвала карэгуючы эфект у дачыненні да развіцця інтаксікацыі, змяненняў мікрацыркуляцыі, ўзроўню NO і актыўнасці акісляльнага стрэсу. Інгібіраванне канстытутыўных ізаформ NO-сінтазы шляхам выкарыстання метылавага эфіру N ω -нітра-L-аргініна аказвае неспрыяльнае дзеянне на цячэнне перытаніту ў пацукоў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: абгрунтавана магчымасць патагенетычнай карэкцыі вострага эксперыментальнага перытаніту шляхам уздзеяння на сістэму «L-аргінін-NO» пасродкам ізаляванага або спалучальнага ўвядзення субстрата NO-сінтазы – L-аргініна і інгібітару яе індукаванай ізаформы – амінагуанідыну.

Галіна прымянення: навукова-даследчыя лабараторыі, паталагічная фізіялогія, хірургія.

РЕЗЮМЕ

Гусаковская Эрна Валерьевна

Обоснование патогенетической коррекции острого перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO» (экспериментальное исследование)

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, интоксикационный синдром, лейкоциты, монооксид азота, окислительный стресс, эндотелий, брюшина, метиловый эфир N ω -нитро-L-аргинина, L-аргинин, аминугуанидин.

Цель исследования: обоснование патогенетической коррекции острого экспериментального перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO».

Объект исследования: крысы-самцы, кровь, плазма крови, перитонеальная жидкость, лейкоциты крови и перитонеальной жидкости, передняя брюшная стенка и подвздошная кишка.

Методы исследования: физиологические, гематологические, биохимические, спектрофотометрические, гистологические, статистические.

Результаты исследования. В ходе проведенного исследования установлено, что течение перитонита у крыс сопровождается развитием выраженной интоксикации, нейтрофильно-макрофагального лейкоцитоза с гиперрегенераторным ядерным сдвигом влево, уменьшением активности фагоцитоза, увеличением уровня нитрит/нитратов, развитием окислительного стресса, повреждением эндотелия кровеносных сосудов и брюшины. Изолированное либо сочетанное введение субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора ее индуцируемой изоформы – аминугуанидина крысам с перитонитом оказывало корригирующий эффект в отношении развития интоксикации, активности окислительного стресса и изменений микроциркуляции. Угнетение конститутивных изоформ NO-синтазы путем использования метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина оказывает неблагоприятное действие на течение перитонита у крыс.

Рекомендации по использованию: обоснована возможность патогенетической коррекции острого экспериментального перитонита путем воздействия на систему «L-аргинин-NO» посредством изолированного либо сочетанного введения субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора ее индуцируемой изоформы – аминугуанидина.

Область применения: научно-исследовательские лаборатории, патологическая физиология, хирургия.

SUMMARY

Husakouskaya Erna Valeryevna

**Substantiation of pathogenetic correction of acute peritonitis by
influencing the «L-arginine-NO» system
(experimental research)**

Key words: experimental peritonitis, intoxication syndrome, leukocytes, nitric oxide, oxidative stress, endothelium, peritoneum, N ω -nitro-L-arginine methyl ester, L-arginine, aminoguanidine.

Aim: to establish the role of nitric oxide in the pathogenesis of acute experimental peritonitis in rats.

Object of study: male rats, blood, blood plasma, peritoneal fluid, leukocytes of blood and peritoneal fluid, anterior abdominal wall and ileum.

Research methods: physiological, hematological, biochemical, spectrophotometric, histological, statistical.

Research results: it was found that the course of peritonitis in rats is accompanied by the development of a pronounced intoxication, neutrophilic-macrophageal leukocytosis with a hyperregenerative shift of the leukocyte differential count to the left, decrease in phagocytosis activity, increase in level of nitrates/nitrites, development of oxidative stress, damage to the endothelium of blood vessels and peritoneum. Separate or combined administration of the NO-synthase substrate, L-arginine, and an inhibitor of its inducible isoform, aminoguanidine, to rats with peritonitis had a corrective effect on the course of intoxication, levels of NO, activity of oxidative stress and changes in microcirculation. Inhibition of constitutive NO synthase isoforms by administration of N ω -nitro-L-arginine methyl ester has an adverse effect on the course of peritonitis in rats.

Recommendations for use: the possibility of pathogenetic correction of acute experimental peritonitis by influencing the «L-arginine-NO» system by means of separate or combined administration of the NO-synthase substrate, L-arginine, and an inhibitor of its inducible isoform, aminoguanidine, has been substantiated.

Field of application: research laboratories, pathological physiology, surgery.

Научное издание

Гусаковская Эрна Валерьевна

**ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОГО
ПЕРИТОНИТА ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СИСТЕМУ
«L-АРГИНИН-NO»
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Подписано в печать 16.06.2023.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. **1,50**. Уч.-изд. л. **1,60**. Тираж **60** экз. Заказ **79**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

