



Н.О. Пентюк¹, Н.В. Харченко²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Гіперпродукція вазоактивних медіаторів як патогенетичний чинник розвитку ускладнень цирозу печінки у щурів

Ключові слова

Цироз печінки, вазоактивні медіатори, щури.

Відомо, що прогресування портальної гіпертензії при цирозі печінки супроводжується значними порушеннями системної гемодинаміки та розвитком низки тяжких ускладнень — ентеропатії, гепаторенального та гепатопульмонального синдрому, енцефалопатії. Вже на ранніх стадіях портальної гіпертензії виникає повнокрів'я в мезентеріальному басейні, що призводить до погіршення кровообігу в слизовій оболонці кишечника, порушення цілісності кишкового бар'єра та проникнення в системний кровоплин мікробних токсинів, які стимулюють системну продукцію вазодилатуючих медіаторів [12]. Дилатація периферичних судин, зниження загального судинного опору, артеріальна гіпотензія спричиняють значні порушення органної циркуляції. Доведено, що дилатація легеневих судин призводить до порушення вентиляційно-перфузійних процесів та розвитку гепатопульмонального синдрому, а дилатація мозкових судин — до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, що полегшує проникнення в мозок токсичних субстанцій, які спричиняють енцефалопатію [12, 19]. У відповідь на системну вазодилатацію активується синтез констрикторних медіаторів, що лише частково компенсує зміни в мезентеріальній та системній гемодинаміці, проте спричиняє виразну вазоконстрикцію в нирках, які, як відомо, є вкрай чутливими до дії пресорних чинників. Прогресуюча ренальна вазоконстрикція, гіперперфузія нирок, зниження клубочкової фільтрації зумовлюють формування гепаторенального синдрому [10]. Нині провідним вазодилатуючим медіатором, причетним до

формування порушень системної гемодинаміки при цирозі, вважають оксид азоту, тоді як роль інших вазоактивних сполук (монооксиду карбону, гідроген сульфід, аденозину) вивчена недостатньо [8]. Дослідження ролі вазоактивних медіаторів у формуванні судинних порушень при цирозі печінки відкриє нові можливості для фармакологічного впливу на процеси декомпенсації портальної гіпертензії.

Мета роботи — дослідити роль вазоактивних медіаторів (гідроген сульфід, аденозину та монооксиду карбону) у формуванні ниркової, легеневої дисфункції, ентеропатії та печінкової енцефалопатії у щурів з цирозом печінки.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 44 білих самцях щурів, які перебували на звичайному раціоні віварію та мали вільний доступ до питної води. Модель декомпенсованого цирозу печінки створено шляхом інтрагастрального введення 40 % розчину CCl_4 на соняшниковій олії в дозі 0,3 мл на 100 г маси двічі на тиждень та тіолактону гомоцистеїну в дозі 100 мг на 1 кг маси чотири дні на тиждень протягом 6 тиж [4]. Група інтактних тварин отримувала відповідну кількість олії. Тварини трьох інших груп, крім CCl_4 та гомоцистеїну, отримували відповідно ендотоксин *Sh. boydii*, інгібітор синтази оксиду азоту — L-NAME та блокатор аденозинових рецепторів — пентоксифілін. Ендотоксин вводили 1 раз на 2 дні по 0,5 мг/кг внутрішньоочередово протягом 10 останніх днів. Попередньо встановлено, що ця доза ендотоксину не спричиняє загибелі

тварин. L-NAME в дозі 10 мг/кг на 1 добу вводили інтрагастрально протягом 7 останніх днів [22]. Пентоксифілін в дозі 16 мг/кг на 1 добу вводили інтрагастрально протягом останніх 14 днів [18]. Дослід проводили, дотримуючись правил гуманного ставлення до експериментальних тварин.

Визначали вміст гідроксипроліну в печінці та гіалуронату в сироватці крові як маркери печінкового фіброгенезу [21]. Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації та натрійурезом. Проникність кишечника — за екскрецією з сечею перорально введеної сахарози [9], активністю мієлопероксидази (КФ 1.11.1.7) слизової оболонки кишечника та печінки [16], вмістом ендотоксину в сироватці крові (хромогенний LAL-тест, Nycult Biotechnology, США). В гомогенатах слизової оболонки кишечника (СОК) визначали вміст глікозаміногліканів [13], у бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ) — активність ферментів гаммаглутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2) та глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18) уніфікованими методами. Для виявлення енцeфалопатії оцінювали моторну активність щурів [1] та визначали вміст води, аміаку, глутаміну, глутамату та гліцину в головному мозку [5]. Вміст гідроген сульфід (H₂S) в сироватці крові визначали за [2]. У постмітохондріальній фракції гомогенату печінки визначали активність ферментів синтезу H₂S — цистатіонін-β-синтази (КФ 4.2.1.22) та цистатіонін-γ-ліази (КФ 4.4.1.1) [3]. Вміст аденозину в сечі визначали методом тонкошарової хроматографії [17]. У постмітохондріальній фракції печінки визначали активність ферментів нуклеотидного обміну: S-аденозилгомоцистеїнгідролази (КФ 3.3.1.1), 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5) та аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) [6, 11]. Вміст монооксиду карбону в крові оцінювали за рівнем карбоксигемоглобіну, в постмітохондріальній фракції гомогенату печінки визначали активність гемоксигенази (КФ 1.14.99.3) [20]. Вміст метаболітів оксиду азоту (нітритів та нітратів) у сироватці крові, СОК та БАЛ визначали за реакцією з реактивом Гріса.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою MS Excel XP.

Результати та обговорення

6-тижневе введення CCl₄ та тіолактону гомоцистеїну спричинило тяжкий цироз печінки з явищами портальної гіпертензії та органної дисфункції у щурів (табл. 1). Порівняно з групою інтактних тварин вміст гіалуронату в сироватці крові та гідроксипроліну в печінці збільшився відповідно в 2,0 та 2,6 рази, селезінковий індекс — на 73 %, у 60 % тварин відмічено асцит. Значне зменшення швидкості клубочкової фільтрації та

натрійурезу (в 2,5 та 1,6 рази відповідно) свідчило про наявність ниркової дисфункції у циротичних тварин. Зменшення вмісту глікозаміногліканів у СОК (на 47 %), збільшення проникності кишечника для сахарози (в 3,7 рази), активація мієлопероксидази СОК та печінки є ознаками ентеропатії та посилення мікробної транслокації крізь стінку кишки. В БАЛ зросла активність гамма-глутамілтрансферази та глутатіон-S-трансферази (в 4,6 та 5,1 рази відповідно). Про наявність печінкової енцeфалопатії свідчило суттєве зниження моторної активності щурів, достовірно збільшення вмісту води, аміаку та його транспортної форми — глутаміну, гальмівного медіатора гліцину та зниження вмісту глутамату в головному мозку щурів.

Введення ендотоксину призвело як до значного посилення печінкового фіброгенезу, так і до поглиблення портальної гіпертензії, ниркової, легеневої дисфункції, ентеропатії та енцeфалопатії у тварин з цирозом. L-NAME стимулював процеси колагенотворення в печінці, проте зменшував тяжкість портальної гіпертензії, достовірно поліпшував функцію нирок, зменшував проникність кишечника, пошкодження легень та явища енцeфалопатії у щурів з цирозом печінки. Введення пентоксифіліну спричинило істотний регрес фіброзу печінки, асцит, суттєве поліпшення стану нирок та легень, зменшення проникності кишечника та мікробної транслокації, поліпшення моторної активності щурів, зменшення вмісту аміаку, глутаміну та гліцину в головному мозку циротичних тварин.

У щурів з моделлю цирозу печінки вміст ендотоксину в сироватці крові в 10 разів перевищував такий у інтактних тварин, що, очевидно, є наслідком ентеропатії та надмірної проникності кишечника (табл. 2). Значно збільшився вміст нітратів і нітритів у сироватці крові, СОК та БАЛ (в 3,4; 3,2 та 4,4 рази відповідно). Підвищення рівня карбоксигемоглобіну в крові в 2,3 рази та активності гемоксигенази в печінці свідчило про посилене утворення монооксиду карбону. Вміст H₂S в сироватці крові збільшився в 2,6 рази, достовірно зросла активність основних ферментів, які беруть участь у його продукції, цистатіонін-γ-ліази, цистатіонін-β-синтази в печінці. Екскреція з сечею вазоактивного медіатора аденозину у щурів з цирозом збільшилася в 3,3 рази. Причиною накопичення аденозину є як його посилене утворення за участю ферментів S-аденозилгомоцистеїнгідролази та 5'-нуклеотидази, так і гальмування деградації за участю аденозиндезамінази в печінці.

Введення ендотоксину призвело до значного посилення ендотоксинемії у тварин з цирозом та зростання рівня нітратів і нітритів, H₂S, карбок-

Таблиця 1. Вплив ендотоксину, L-NAME та пентоксифіліну на стан печінки, нирок, кишечника, легень та головного мозку щурів з цирозом печінки (M ± m)

Показник	Контроль (n = 7)	Модель цирозу (n = 10)	Цироз		
			Ендотоксин (n = 9)	L-NAME (n = 9)	Пентоксифілін (n = 9)
Фіброз печінки та портальна гіпертензія					
Гіалуронат сироватки крові, нг/мл	72,0 ± 3,75	145 ± 8,00*	189 ± 10,5**	173 ± 8,64**	103 ± 7,86**
Гідроксипролін печінки, мкг/г	444 ± 47,0	1092 ± 69,4*	1358 ± 80,7**	1299 ± 60,6**	782 ± 69,0**
Маса селезінки / маса тварини × 100	0,38 ± 0,02	0,66 ± 0,04*	0,79 ± 0,03**	0,65 ± 0,03*	0,50 ± 0,03**
Асцит, кількість тварин	0	6 (60,0 %)*	8 (88,9 %)*	3 (33,3 %)*	3 (33,3 %)*
Об'єм асцитичної рідини, мл	0	6,95 ± 0,51*	9,09 ± 0,32**	3,47 ± 0,35**	3,90 ± 0,31**
Функція нирок					
Натрійурез, ммоль/добу	0,82 ± 0,03	0,52 ± 0,02*	0,44 ± 0,02**	0,69 ± 0,03**	0,71 ± 0,03**
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	0,30 ± 0,02	0,12 ± 0,01*	0,09 ± 0,008**	0,20 ± 0,012**	0,21 ± 0,01**
Проникність кишечника					
Проникність кишечника для сахарози, відсоток екскреції із сечею	0,30 ± 0,023	1,12 ± 0,07*	1,62 ± 0,08**	0,63 ± 0,04**	0,80 ± 0,05**
Глікозаміноглікани СОК, мг/г	4,28 ± 0,19	2,42 ± 0,18*	1,91 ± 0,11**	3,65 ± 0,17**	3,29 ± 0,16**
Мієлопероксидаза СОК, мкмоль/хв на 1 мг білка	2,02 ± 0,17	6,64 ± 0,34*	7,65 ± 0,24**	3,61 ± 0,16**	4,70 ± 0,22**
Мієлопероксидаза печінки, мкмоль/хв на 1 мг білка	0,52 ± 0,06	2,29 ± 0,12*	3,28 ± 0,11**	1,13 ± 0,08**	1,42 ± 0,09**
Бронхоальвеолярний лаваж					
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв на 1 мг білка	0,12 ± 0,02	0,56 ± 0,05*	1,00 ± 0,05**	0,31 ± 0,02**	0,36 ± 0,03**
Гаммаглутамілтрансфераза, нмоль/хв на 1 мг білка	0,09 ± 0,01	0,46 ± 0,04*	0,82 ± 0,04**	0,27 ± 0,02**	0,29 ± 0,03**
Головний мозок					
Вміст води в мозку, %	78,9 ± 0,13	81,8 ± 0,19*	82,8 ± 0,20**	80,9 ± 0,19**	80,4 ± 0,20**
Моторна активність, кількість горизонтальних переходів за 60 хв	46,1 ± 3,00	21,2 ± 1,79*	16,1 ± 1,39**	27,7 ± 2,04**	28,3 ± 2,03**
Моторна активність, кількість вертикальних підйомів за 60 хв	110,4 ± 10,4	43,9 ± 3,74*	32,6 ± 3,02**	57,6 ± 4,53**	58,4 ± 4,05**
Час утримання на стрижні, с	233 ± 12,8	124 ± 7,04*	100 ± 7,66**	151 ± 10,0**	153 ± 8,70**
Аміак мозку, мкмоль/г	0,37 ± 0,024	0,89 ± 0,033*	1,10 ± 0,031**	0,80 ± 0,028**	0,74 ± 0,033**
Глутамін мозку, мкмоль/г	4,87 ± 0,30	15,6 ± 0,55*	17,8 ± 0,68**	14,0 ± 0,43**	10,9 ± 0,46**
Глутамат мозку, мкмоль/л	9,84 ± 0,40	5,57 ± 0,31*	4,56 ± 0,30**	6,81 ± 0,32**	7,78 ± 0,31**
Гліцин мозку, мкмоль/л	2,14 ± 0,15	4,96 ± 0,24*	5,97 ± 0,34**	4,16 ± 0,25**	3,80 ± 0,17**

Примітка. * Достовірна різниця щодо групи контролю; ** достовірна різниця щодо групи моделі цирозу.

сигмоглобіну та аденозину. L-NAME практично не впливав на вміст ендотоксину в сироватці крові, проте більш ніж удвічі знижував вміст нітратів і нітритів у сироватці крові. Достовірно зменшився рівень карбоксигемоглобіну та H₂S в крові (на 26 та 21 % відповідно), тоді як вміст аденозину в сечі виявляв лише тенденцію до зниження. Пентоксифілін значною мірою запобігав надмірній продукції досліджуваних вазоактивних метаболітів та значно зменшував ендотоксинемію у тварин з цирозом.

Асцит є ознакою тяжкої портальної гіпертензії, тому цілком закономірно, що у тварин з асцитом спостерігалися тяжчі порушення з боку нирок, кишечника, легень та головного мозку, ніж у тварин без асциту (табл. 3). Формування асциту супроводжувалося посиленням ендотоксинемії та гіперпродукцією вазоактивних речовин. Так, вміст ендотоксину, нітратів та нітритів, карбоксигемоглобіну, H₂S у крові та аденозину в сечі тварин з асцитом був вищим (на 152; 62; 42; 57 та 52 % відповідно), ніж у тварин без асциту.

Таблиця 2. Вплив ендотоксину, L-NAME та пентоксифіліну на продукцію вазоактивних речовин у щурів з цирозом печінки (M ± m)

Показник	Контроль (n = 7)	Модель цирозу (n = 10)	Цироз		
			Ендотоксин (n = 9)	L-NAME (n = 9)	Пентоксифілін (n = 9)
Ендотоксин у сироватці крові, пг/мл	0,09 ± 0,012	0,98 ± 0,14*	1,56 ± 0,16*	0,94 ± 0,11*	0,45 ± 0,09**
Нітрати, нітрити у сироватці крові, мкмоль/л	42,9 ± 2,53	144 ± 7,11*	184 ± 10,2**	66,7 ± 4,99**	100 ± 6,33**
Нітрати та нітрити у СОК, нмоль/г	274 ± 27	798 ± 55*	1216 ± 86**	402 ± 29**	571 ± 42**
Нітрати та нітрити у БАЛ, мкмоль/л	14,0 ± 1,75	61,3 ± 4,77*	128 ± 4,61**	29,3 ± 2,49**	42,3 ± 3,49**
Карбоксигемоглобін, %	3,66 ± 0,36	8,32 ± 0,31*	9,42 ± 0,33**	6,12 ± 0,32**	6,08 ± 0,49**
Гемоксигеназа печінки, нмоль/хв на 1 мг білка	0,10 ± 0,01	0,28 ± 0,02*	0,37 ± 0,03**	0,21 ± 0,01**	0,20 ± 0,01**
H ₂ S у сироватці крові, мкмоль/л	50,6 ± 6,23	131 ± 8,94*	166 ± 9,02**	103 ± 6,90**	98,3 ± 8,11**
Цистагінон-γ-ліаза у печінці, нмоль/хв на 1 мг білка	3,28 ± 0,15	4,87 ± 0,17*	6,06 ± 0,25**	4,54 ± 0,18*	4,07 ± 0,19**
Цистагінон-β-синтаза у печінці, нмоль/хв на 1 мг білка	2,77 ± 0,18	3,47 ± 0,19*	4,17 ± 0,23**	3,02 ± 0,17	2,96 ± 0,17
Аденозин у сечі, мкмоль/ммоль креатиніну	4,98 ± 0,39	16,6 ± 0,66*	19,7 ± 1,03**	13,9 ± 1,02*	7,05 ± 0,51**
S-аденозилгомоцистеїнгідролаза у печінці, нмоль/хв на 1 мг білка	2,81 ± 0,40	5,71 ± 0,48*	7,07 ± 0,35**	5,71 ± 0,48*	4,02 ± 0,23**
5'-нуклеотидаза печінки, нмоль/хв на 1 мг білка	4,58 ± 0,29	5,84 ± 0,35*	4,27 ± 0,38*	5,53 ± 0,32*	7,23 ± 0,38**
Аденозиндезаміназа печінки, нмоль/хв на 1 мг білка	240 ± 9,58	139 ± 7,55*	140 ± 10,4*	150 ± 8,27*	189 ± 11,8**

Примітка: * Достовірна різниця щодо групи контролю; ** достовірна різниця щодо групи моделі цирозу.

Таблиця 3. Показники стану нирок, кишечника, легень та вміст вазоактивних метаболітів у щурів з асцитом та без (M ± m)

Показник	Контроль (n = 7)	Цироз печінки	
		Без асцити (n = 17)	З асцитом (n = 20)
Екскреція натрію, ммоль/добу	0,82 ± 0,03	0,68 ± 0,02*	0,51 ± 0,02**
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	0,30 ± 0,02	0,19 ± 0,009*	0,12 ± 0,007**
Проникність кишечника для сахарози, відсоток екскреції з сечею	0,30 ± 0,023	0,74 ± 0,04*	1,28 ± 0,07**
Мієлопероксидаза печінки, мкмоль/хв на 1 мг білка	0,52 ± 0,06	1,53 ± 0,10*	2,49 ± 0,16**
Ендотоксин у сироватці крові, пг/мл	0,09 ± 0,012	0,51 ± 0,041*	1,29 ± 0,092**
Глутатіон-S-трансфераза БАЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	0,12 ± 0,02	0,33 ± 0,02*	0,72 ± 0,05**
Гаммаглутамілтрансфераза БАЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	0,09 ± 0,01	0,27 ± 0,02*	0,60 ± 0,04**
Моторна активність, кількість горизонтальних переходів за 60 хв	46,1 ± 3,00	29,7 ± 4,70*	17,9 ± 0,80**
Моторна активність, кількість вертикальних підйомів за 60 хв	110,4 ± 10,4	62,0 ± 1,99*	37,1 ± 1,77**
Глутамін мозку, мкмоль/л	4,87 ± 0,30	12,8 ± 0,39*	16,2 ± 0,48**
Глутамат мозку, мкмоль/л	9,84 ± 0,40	7,04 ± 0,25*	5,37 ± 0,22**
Гліцин мозку, мкмоль/л	2,14 ± 0,15	3,94 ± 0,13*	5,39 ± 0,19**
Нітрати та нітрити у сироватці крові, мкмоль/л	42,9 ± 2,53	94,3 ± 5,70*	153 ± 8,22**
Карбоксигемоглобін, %	3,66 ± 0,36	6,07 ± 0,23*	8,65 ± 0,22**
H ₂ S у сироватці крові, мкмоль/л	50,6 ± 6,23	93,8 ± 3,11*	147 ± 5,33**
Аденозин у сечі, мкмоль/ммоль креатиніну	4,98 ± 0,39	11,2 ± 0,74*	17,0 ± 0,87**

Примітка: * Достовірна різниця щодо групи контролю; ** достовірна різниця щодо групи тварин з цирозом печінки без асцити.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між показниками стану печінки, нирок, кишечника, головного мозку, легень щурів з цирозом печінки та вмістом вазоактивних речовин

Показник	Ендотоксин у сироватці крові	Нітрати, нітрити у сироватці крові	H ₂ S у сироватці крові	Карбокси-гемоглобін у крові	Аденозин у сечі
Швидкість клубочкової фільтрації	-0,55*	-0,60*	-0,56*	-0,60*	-0,65*
Екскреція натрію з сечею	-0,64*	-0,64*	-0,54*	-0,54*	-0,49*
Проникність кишечника	0,72*	0,72*	0,56*	0,67*	0,63*
Мієлопероксидаза печінки	0,65*	0,70*	0,63*	0,70*	0,58*
Гаммаглутамілтрансфераза БАЛ	0,86*	0,81*	0,71*	0,71*	0,56*
Глутамін мозку	0,62*	0,51*	0,61*	0,48*	0,52*
Глутамат мозку	-0,53*	-0,54*	-0,56*	-0,45	-0,47
Ендотоксин у сироватці крові	1	0,86*	0,59*	0,78*	0,64*

Примітка. * Достовірні коефіцієнти кореляції.

Виявлену нами залежність між порушенням стану нирок, кишечника, легень, головного мозку та продукцією вазоактивних речовин при цирозі підтвердили результати кореляційного аналізу (табл. 4). Швидкість клубочкової фільтрації та натрійурез мали обернений зв'язок з рівнем ендотоксину та вмістом вазоактивних медіаторів. Проникність кишечника для сахарози, активність мієлопероксидази в печінці, гаммаглутамілтрансферази в БАЛ прямо корелювали з рівнем ендотоксину та вмістом нітратів, нітритів, карбоксигемоглобіну, H₂S в крові та аденозину в сечі. Вміст глутаміну в мозку прямо, а глутамату — обернено корелював з вмістом ендотоксину та вазоактивних речовин. Ендотоксинемія корелювала з рівнем нітратів і нітритів у сироватці крові та карбоксигемоглобіну в крові, H₂S у сироватці крові та аденозину в сечі.

Отримані нами дані свідчать, що 6-тижневе введення щурам CCl₄ та тіолактону гомоцистеїну спричиняє маніфестний цироз печінки з явищами портальної гіпертензії (спленомегалія, асцит). У тварин з цирозом виявлялися ознаки ниркової дисфункції (зменшення швидкості клубочкової фільтрації, натрійурезу), ентеропатії та бактеріальної транслокації (зниження вмісту глікозаміногліканів у СОК, зростання проникності кишечника для сахарози, активація мієлопероксидази СОК та печінки), ураження легень (збільшення надходження в БАЛ гаммаглутамілтрансферази, глутатіон-S-трансферази) та енцефалопатії (збільшення вмісту води, аміаку, глутаміну та гліцину при зменшенні рівня глутамату в головному мозку, гальмування моторної активності щурів). Наші дані підтверджують той факт, що прогресування портальної гіпертензії і

розвиток органної дисфункції при цирозі тісно пов'язані з гіперпродукцією оксиду азоту. Вміст метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів) у сироватці крові, СОК та БАЛ у тварин з цирозом значно зростає, виявлено достовірний кореляційний зв'язок між вмістом нітратів і нітритів та швидкістю клубочкової фільтрації, проникністю кишечника, активністю гаммаглутамілтрансферази у БАЛ, вмістом глутаміну та глутамату в мозку. Введення L-NAME лише частково зменшувало вияви портальної гіпертензії та органної дисфункції, що дає підстави стверджувати, що оксид азоту не є єдиним медіатором гемодинамічних розладів при цирозі.

У тварин з цирозом печінки, особливо за наявності асциту, спостерігали гіперпродукцію монооксиду карбону, про що свідчило зростання вмісту карбоксигемоглобіну в крові та активація гемоксигенази в печінці. Як відомо, монооксид карбону утворюється при деградації гему за участю гемоксигенази і регулює судинний тонус через активацію гуанілатциклази та Ca²⁺-залежних K-каналів. Особливо тісний кореляційний зв'язок виявлено між рівнем карбоксигемоглобіну в крові тварин з цирозом та проникністю кишечника, активністю мієлопероксидази печінки, гаммаглутамілтрансферази в БАЛ. Нещодавно було продемонстровано, що експресія гемоксигенази є найбільшою саме в легневих та мезентеріальних артеріях [7]. Існують також окремі повідомлення про те, що гіперпродукція монооксиду карбону в тканинах головного мозку спричиняє зростання проникності гематоенцефалічного бар'єра, оксидативний стрес та набряк головного мозку [23].

У тварин з цирозом значно зростає вміст H₂S у сироватці крові та підвищується активність

основних ферментів синтезу H_2S — цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази в печінці. Нами продемонстровано, що між вмістом H_2S у сироватці крові і тяжкістю легеневої, ниркової дисфункції та ентеропатії існує достовірний кореляційний зв'язок. Причиною цього є нещодавно доведена здатність H_2S спричиняти релаксацію мезентеріальних, легених, мозкових судин через відкриття АТФ-залежних К-каналів [15]. Відомо також, що H_2S у фізіологічних концентраціях є нейропротектором і нейромоделюатором, але вплив високих концентрацій цього медіатора на стан головного мозку практично не досліджений [15]. Наші дані свідчать, що гіперпродукція H_2S відіграє певну роль у розвитку енцефалопатії у щурів з цирозом печінки.

Розвиток ниркової, легеневої дисфункції, ентеропатії, енцефалопатії при цирозі асоціюється з накопиченням аденозину, зростанням активності S-аденозилгомоцистеїнідролази, 5'-нуклеотидази та зниженням активності аденозиндезамінази в печінці. Крім того, тварини з асцитом екскретували більшу кількість аденозину з сечею, а зміни активності ферментів нуклеотидного обміну були більшими. Враховуючи спектр фізіологічних ефектів аденозину (констрикторна дія на судини нирок, дилаторна — на мезентеріальні судини [14]), очевидно, що гіперпродукція цього медіатора впливає на виникнення розладів гемодинаміки при цирозі і, зокрема, гепаторенального синдрому. Ще одним підтвердженням цього є той факт, що пентоксифілін, який є блокаторм аденозинових рецепторів та інгібітором 5'-нуклеотидази, зменшував тяжкість асциту та органних ускладнень при цирозі.

Ми засвідчили, що введення ендотоксину посилювало портальну гіпертензію, ниркову, легене-

ву дисфункцію, ентеропатію та енцефалопатію при цирозі. Одним із механізмів патогенної дії ендотоксинемії є посилення продукції вазоактивних речовин, адже відомо, що мікробні ліпополісахариди є активаторами не лише синтази оксиду азоту, а й гемоксигенази та цистатіонін- γ -ліази [7, 24]. Наші дані свідчать про тісний кореляційний зв'язок між рівнем ендотоксину в сироватці крові та вмістом нітратів і нітритів, H_2S у сироватці крові, карбоксигемоглобіну в крові та аденозину в сечі у тварин з цирозом печінки.

Таким чином, гіперпродукція H_2S , монооксиду карбону та аденозину призводить до прогресування портальної гіпертензії та формування ниркової, легеневої дисфункції, ентеропатії та енцефалопатії при цирозі печінки у щурів. З огляду на це модуляція продукції вазоактивних медіаторів та усунення ендотоксинемії є перспективним напрямом фармакологічної корекції гемодинамічних порушень при цирозі печінки.

Висновки

Прогресування портальної гіпертензії, розвитку ниркової та легеневої дисфункції, ентеропатії, енцефалопатії у щурів з цирозом печінки асоціюється з гіперпродукцією вазоактивних медіаторів — H_2S , монооксиду карбону, аденозину та оксиду азоту.

Введення модуляторів синтезу вазоактивних речовин — інгібітору синтази оксиду азоту — L-NAME та антагоніста аденозинових рецепторів — пентоксифіліну значно зменшує вияви портальної гіпертензії та органної дисфункції у циротичних тварин.

Введення ендотоксину посилює продукцію H_2S , монооксиду карбону, аденозину та оксиду азоту.

Список літератури

1. Грабовская Е.Ю., Мальгина В.И. Особенности поведенческой адаптации крыс с различными конституциональными особенностями к действию переменного магнитного поля сверхнизкой частоты // Уч. Зап. ТНУ.— 2006.— Т. 19 (58), № 1.— С. 21—27.
2. Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О. та ін. Визначення вмісту гідроген сульфїду в сироватці крові // Вісн. наук. досліджень.— 2009.— № 1.— С. 29—32.
3. Мельник А.В., Пентюк О.О. Активність ензимів синтезу гідроген сульфїду в нирках щурів // Укр. біохім. журн.— 2009.— № 4.— С. 12—22.
4. Пентюк Н.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування CCl_4 -індукованого фіброзу печінки у щурів // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 5.— С. 33—37.
5. Попова Л.Д. Вплив триптофану на вміст нейромедіаторів у головному мозку щурів із різним рівнем судомної готовності // Мед. хімія.— 2007.— № 1.— С. 82—85.
6. Рыбальченко В.К., Коганов М.М. Структура и функции мембран: Практикум.— К.: Вища школа, 1988.— 312 с.
7. Abraham N.G., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase // Pharmacol. Rev.— 2008.— Vol. 60 (1).— P. 79—127.
8. Colle I., Geerts A.M., Van Steenkiste C., Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension // Anat. Rec.— 2008.— Vol. 291 (6).— P. 699—713.
9. Davies N.M., Corrigan B.W. Sucrose urinary excretion in the rat measured using a simple assay: a model of gastroduodenal permeability // Pharm. Res.— 1995.— Vol. 12 (11).— P. 1733—1736.
10. Gines P., Schrier R.J. Renal failure in cirrhosis // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 361 (13).— P. 1279—1290.
11. Isa Y., Tsuge H., Hayakawa T. Effect of vitamin B6 deficiency on S-adenosylhomocysteine hydrolase activity as a target point for methionine metabolic regulation // J. Nutr. Sci. Vitaminol.— 2006.— Vol. 52, N 5.— P. 302—306.
12. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule // Hepatol.— 2006.— Vol. 43 (2).— P. S121—131.
13. Ludowieg J., Benmaman J.D. Colorimetric differentiation of hexosamines // Anal. Biochem.— 1967.— Vol. 19 (1).— P. 80—88.

14. Ming Z., Fan Y.J., Yang X., Lauth W.W. Blockade of intrahepatic adenosine receptors improves urine excretion in cirrhotic rats induced by thioacetamide // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42 (5).— P. 680—686
15. Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H. Signaling by gasotransmitters // *Sci. Signal.*— 2009.— Vol. 28, N 2 (68).— P. 2—17.
16. Nemzek J.A., Call D., Ebong S. et al. Immunopathology of two-hit murine model of acid aspiration lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*— 2000.— Vol. 278 (3).— P. 512—520.
17. Pull I., McIlwain H. Metabolism of (14C) adenine and derivatives by cerebral tissues, superfused and electrically stimulated // *Biochem. J.*— 1972.— Vol. 126 (4).— P. 965—973.
18. Raetsch C., Jia J.D., Boigk G. et al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis // *Gut.*— 2002.— Vol. 50 (2).— P. 241—247.
19. Sarishvili A.G., Nikuradze A., Gurtskaia T.E. et al. Autoregulation of cerebral blood flow in experimental hepatic encephalopathy // *Georgian Med. News.*— 2007.— Vol. 145.— P. 73—76.
20. Shimamoto Y., Tasaki T., Kitamura H. et al. Decrease in hepatic CYP2C11 mRNA and increase in heme oxygenase activity after intracerebroventricular injection of bacterial endotoxin // *J. Vet. Med. Sci.*— 1999.— Vol. 61 (6).— P. 609—613.
21. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues // *J. Biochem. Mol. Biol.*— 2003.— Vol. 36 (2).— P. 154—158.
22. Török J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension // *Physiol. Res.*— 2008.— Vol. 57 (6).— P. 813—825.
23. Yang S., Wang J., He B. et al. Relationship between plasma carbon monoxide and blood-brain barrier permeability in cirrhotic rats // *Zhonghua Gan Zang.*— 2002.— Vol. 10 (2).— P. 129—131.
24. Zhou X.H., Huang X.L., Wei P. et al. Role of hydrogen sulfide/cystathionine-gamma-lyase system in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats // *Zhongguo Wei Zhong.*— 2009.— Vol. 21 (4).— P. 199—202.

Н.А. Пентюк, Н.В. Харченко

Гиперпродукция вазоактивных медиаторов как патогенетический фактор развития осложнений цирроза печени у крыс

Декомпенсированный цирроз печени у крыс индуцировали 6-недельным интрагастральным введением CCl_4 и тиолактона гомоцистеина. Формирование асцита, почечной и легочной дисфункции, энтеропатии и энцефалопатии ассоциировалось с гиперпродукцией вазоактивных медиаторов — H_2S , карбон монооксида, аденозина и оксида азота. Введение ингибитора синтазы оксида азота — L-NAME и антагониста аденозиновых рецепторов — пентоксифиллина существенно уменьшало явления асцита и органной дисфункции при циррозе. Введение эндотоксина усиливало продукцию H_2S , карбон монооксида, аденозина и оксида азота, что ассоциировалось с ухудшением портальной гипертензии, почечной и легочной дисфункции, энтеропатии и энцефалопатии.

N.O. Pentiuk, N.V. Kharchenko

Hyperproduction of vasoactive mediators as a pathogenic factor in the development of liver cirrhosis complications in rats

The advanced liver cirrhosis in rats was induced by 6 week intragastric administration of CCl_4 and homocysteine thiolactone. The formation of ascite, renal and pulmonary dysfunctions, enteropathy and encephalopathy associated with the hyperproduction of vasoactive substances such as hydrogen sulfide, carbon monoxide, adenosine and nitric oxide. Administration of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME and adenosine receptor antagonist pentoxifylline resulted in the significant reduction of ascite and multiple organs dysfunction in cirrhotic rats. The endotoxine infusion increased production of hydrogen sulfide, carbon monoxide, adenosine, and nitric oxide that accompanied by the aggravation of ascite, renal and pulmonary dysfunctions, enteropathy and encephalopathy.

Контактна інформація

Пентюк Наталія Олександрівна, к. мед. н, асистент кафедри
21029, Вінниця, вул. Келецька, 136, кв. 189
Тел. (432) 57-07-81. E-mail: pentiuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2010 р.