

П.І. Янчук, О.В. Бондзик, Є.М. Решетнік, С.П. Весельський

Вплив L-аргініну на показники кисневого балансу печінки та її жовчосекреторну функцію

У гострих дослідях на наркотизованих щурах показано, що L-аргінін посилює киснезалежні синтетичні процеси у печінці, зокрема, пов'язані з мітохондріальними поліферментними системами біосинтезу жовчних кислот, з одночасною активацією в гепатоцитах тканинного дихання. Напруження кисню в залозі при цьому не змінюється. Реалізація вказаних ефектів відбувається частково за участі оксиду азоту. Поряд з цим L-аргінін пригнічує холерез без залучення до реакції NO. Дозозалежність ефектів L-аргініну на вміст холатів у жовчі може свідчити про різний вплив амінокислоти на такі метаболічні перетворення жовчних кислот, як гідроксилювання та кон'югація.

Ключові слова: печінка, L-аргінін, L-NAME, кисневий баланс, холерез, жовчні кислоти.

ВСТУП

Печінка – поліфункціональний орган, більшість синтетичних процесів у якому відбувається за підвищення активності тканинного дихання. Його модулятором може бути амінокислота L-аргінін. Надійшовши з їжею, вона всмоктується в тонкому кишечнику і з кров'ю по ворітній вені транспортується до печінки, де основна її частина утилізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції NO [10], який бере участь у регуляції життєво важливих функцій та діяльності різних органів, у тому числі й печінки [1, 19]. Відомо, що NO є потужним судинорозширювальним фактором, здатним істотно впливати на кровообіг в органах, постачання з кров'ю до них кисню, а, отже, і на їхній кисневий гомеостаз [3, 20, 24]. Основним джерелом ендogenous аргініну є обмін білків в організмі.

Разом з тим така специфічна і важлива функція печінки, як секреція жовчі, що є складним багатоетапним процесом, включає в себе низку переважно киснезалежних процесів [8, 13, 14]. До таких відноситься синтез жовч-

них кислот, які є основними компонентами жовчі [15, 16, 18]. Але у науковій літературі зустрічаються лише поодинокі праці щодо впливу NO та його попередників на кисневий баланс і жовчосекреторну функцію печінки. До того ж, переважна більшість дослідників, вивчаючи вплив L-аргініну на фізіологічні функції, використовують його дози, які в десятки разів перевищують фізіологічні [4, 21, 22]. Тому лишається відкритим питання стосовно того, яким чином ця амінокислота діє на функціонування печінки у дозах, близьких до її фізіологічної концентрації в крові. Метою нашої роботи було дослідити вплив L-аргініну на показники кисневого балансу печінки та її жовчосекреторну функцію.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені in vivo в умовах гострого експерименту на 83 білих лабораторних щурах-самцях масою 250–340 г, наркотизованих тіопенталом натрію (60 мг/кг) або уретаном (1 г/кг). Тиск крові в сонній артерії та ворітній вені реєстрували електроманометром ЕМТ-31. Напруження кисню (P_{O₂}) в печінці щурів вимірювали полярографом LP-9

у хроноамперометричному режимі при фіксованій напрузі – 0,6 В, використовуючи 2–3 покритих склом платинових (індикаторних) електроди, розташованих у різних ділянках печінки. Як індіферентний використовували стандартний каломельний електрод від рН-метра. Калібрували електроди за методикою Березовського [2]. Всі показники записували на реєстраторі Н071.6М.

Інтенсивність поглинання кисню тканиною печінки оцінювали за коефіцієнтом його споживання, розрахованого за швидкістю зниження $Р_{O_2}$ в паренхімі печінки під час півхвилинної оклюзії ворітної вени та печінкової артерії [6].

Упродовж перших 30 хв визначали вихідний рівень жовчовиділення через забір із жовчної протоки трьох 10-хвилинних порцій жовчі. Після цього шураем у ворітну вену робили ін'єкцію розчину L-аргініну (5 та 10 мг/кг; "Sigma", США). Неселективний блокатор NO-синтаз L-NAME (20 мг/кг; "Sigma", США) вводили внутрішньопортально за 5 хв до інфузії L-аргініну. У зібраних впродовж двох півгодинних проміжків дослідження пробах жовчі визначали вміст жовчних кислот [5]. Цей метод дає змогу виявити такі жовчні кислоти: кон'юговані таурохолеву (ТХК), таурохенодезоксихолеву і тауродезоксихолеву в суміші (ТХДХК і ТДХК), глікохолеву (ГХК), глікохенодезоксихолеву і глікодезоксихолеву в суміші (ГХДХК і ГДХК), а також вільні жовчні кислоти холеву (ХК) та хенодезоксихолеву і дезоксихолеву в суміші (ХДХК і ДХК). Чутливість методу – 1–3 мкг органічного компонента в пробі. Концентрацію кожної з зазначених органічних фракцій у пробах жовчі, отриманих після введення досліджуваних речовин, порівнювали зі значеннями вмісту відповідної органічної фракції у першій півгодинній пробі жовчі, яку вважали вихідним рівнем.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для оцінки нормальності розподілу використовували тест Шапіро-Уїл-

ка. Оскільки результати наших досліджень мали нормальний розподіл, то для оцінки вірогідних відмінностей між залежними вибірками використовували критерій t Стюдента. Для вибірок розраховували $M \pm SD$ (середнє значення \pm середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважали вірогідними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихідні значення системного артеріального тиску (САТ) становили $(97,9 \pm 8,3)$ мм рт. ст., тиску у ворітній вені (Твв) – $(7,4 \pm 1,5)$ мм рт. ст., $Р_{O_2}$ – $(35,6 \pm 6,8)$ мм рт. ст. Внутрішньопортальне введення L-аргініну у дозах 5 і 10 мг/кг викликало зниження САТ на 14,6 % ($P < 0,05$) і 18,9 % ($P < 0,01$) та Твв – на 8,7 % ($P < 0,05$) і 28,6 % ($P < 0,01$) від вихідного рівня відповідно, а також зумовлювало невелике і статистично невірогідне підвищення рівня $Р_{O_2}$ в печінці. Це свідчить про те, що L-аргінін у вказаних дозах розширює артеріальні і ворітні судини, більш імовірно, за рахунок вазодилататорної дії оксиду азоту, попередником якого він є, та не впливає на $Р_{O_2}$ в залозі. Той факт, що розширення кровоносних судин печінки під впливом цієї амінокислоти, а отже, і зростання її кровопостачання та надходження до неї з кров'ю кисню, не призводить до змін цього показника в органі, може свідчити про активацію споживання кисню в залозі.

І дійсно, наші дослідження засвідчили, що L-аргінін спричиняв вірогідне зростання коефіцієнта швидкості споживання кисню печінкою впродовж усього дослідження. При введенні його в дозі 5 мг/кг найістотніше підвищення цього показника на 56,2 % ($P < 0,01$) відносно вихідного рівня $(2,28 \pm 0,77)$ спостерігалось на 60-й хвилині дослідження (рис. 1). Введення вдвічі вищої дози (10 мг/кг) амінокислоти ще більш суттєво збільшувало коефіцієнт швидкості споживання кисню органом (рис. 1). Максимальне його підвищення на 88,8 % ($P < 0,001$) щодо вихідного рівня $(1,78 \pm 0,72)$ відбувалося на 50-й хвилині експерименту.

Надалі вирішили з'ясувати роль NO у реалізації стимулювальної дії L-аргініну на тканинне дихання печінки. Слід відмітити, що введення блокатора NO-синтази L-NAME пригнічувало максимальні реакції збільшення швидкості споживання кисню печінкою на дію L-аргініну у дозі 5 мг/кг на 41,4 %, а у дозі 10 мг/кг на 67,7 % (див. рис. 1). Причому в останньому випадку блокувальний ефект спостерігався лише після 20 хв реєстрації показника.

Таким чином, результати цієї серії досліджень свідчать про те, що введення L-аргініну в дозі 5 мг/кг, яка збігається з фізіологічною концентрацією амінокислоти в крові [9, 25], посилює споживання кисню печінкою впродовж усього періоду спостережень. Реалізація цієї дії відбувається частково за участі NO, а решта її складової – це, ймовірно, пряма активуюча дія L-аргініну на

процеси мітохондріального дихання в залозі, про що свідчать дані Nisoli [22]. Внаслідок цього, як вказує автор, інтенсифікується утворення активних форм кисню мітохондріальним ферментним комплексом II, що, у свою чергу, стимулює процеси ліпопероксидації. Щодо стимулювального впливу на тканинне дихання в печінці L-аргініну у дозі 10 мг/кг, то спочатку (до 20-ї хвилини) проявляється його пряма дія на мітохондрії гепатоцитів, а потім – опосередкована NO. Відсутність вірогідних змін PO_2 в печінці разом з одночасним збільшенням споживання нею кисню при дії L-аргініну пов'язане, мабуть, зі зростанням надходження кисню до залози з кров'ю внаслідок розширення її кровоносних судин, зумовленого впливом NO.

У зв'язку з тим, що L-аргінін стимулює споживання кисню печінкою, він може віді-

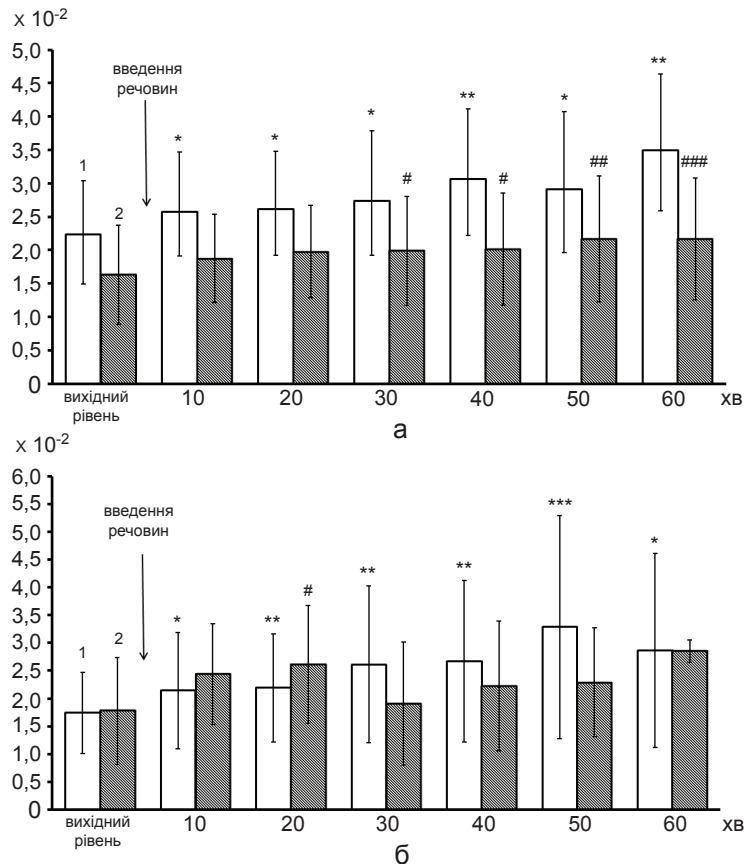


Рис. 1. Зміни коефіцієнта споживання кисню печінкою при внутрішньопортальному введенні L-аргініну в дозах 5 мг/кг (а) і 10 мг/кг (б) до (1) та після (2) блокади NO-синтази L-NAME (20 мг/кг). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 порівняно з вихідним рівнем до блокади; #P<0,05, ##P<0,01, ###P<0,001 порівняно з вихідним рівнем після блокади

гравати роль активатора в ній киснезалежних біосинтетичних процесів, зокрема холесекреції. Вона, як відомо, є результатом інтеграції низки біохімічних реакцій у печінці, чільне місце серед яких посідають аеробні метаболічні процеси, пов'язані з переносом електронів у мітохондріальному та мікросомальному (ендоплазматична сітка) ланцюгах окиснення.

Було проведено серію дослідів з внутрішньопортальним введенням фізіологічного розчину у кількості 1 мл/кг. Виявилось, що швидкість жовчовиділення при цьому коливається в межах $1,27 \pm 0,35 - (1,30 \pm 0,36)$ мкл · г⁻¹ печінки · хв⁻¹. Вірогідних змін відносно вихідного рівня жовчотоку у 10-хвилинних пробах жовчі протягом години дослідів не відбувалось, але спостерігалася тенденція до зниження об'єму печінкового секрету. Це

можна пояснити порушенням ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот внаслідок оперативного втручання.

L-аргінін у дозі 5 мг/кг викликав зменшення холерезу порівняно з вихідним рівнем ($0,94 \pm 0,31$) мкл · г⁻¹ печінки · хв⁻¹, максимальні зміни якого на 19,6 % ($P < 0,001$) відбувалися на 60-й хвилині дослідів (рис. 2). Аналогічна ситуація спостерігалася при введенні досліджуваної амінокислоти у дозі 10 мг/кг. Максимальне зменшення об'єму секретованої жовчі на 17,2 % ($P < 0,001$) відносно вихідного рівня ($1,20 \pm 0,18$) мкл · г⁻¹ печінки · хв⁻¹ спостерігалось також на 60-й хвилині дослідів.

Для з'ясування можливої участі NO у механізмі гіпохолеретичної дії L-аргініну ми провели серію дослідів з L-NAME. L-аргінін за умов попереднього введення блокатора NO-синтази пригнічував холерез майже

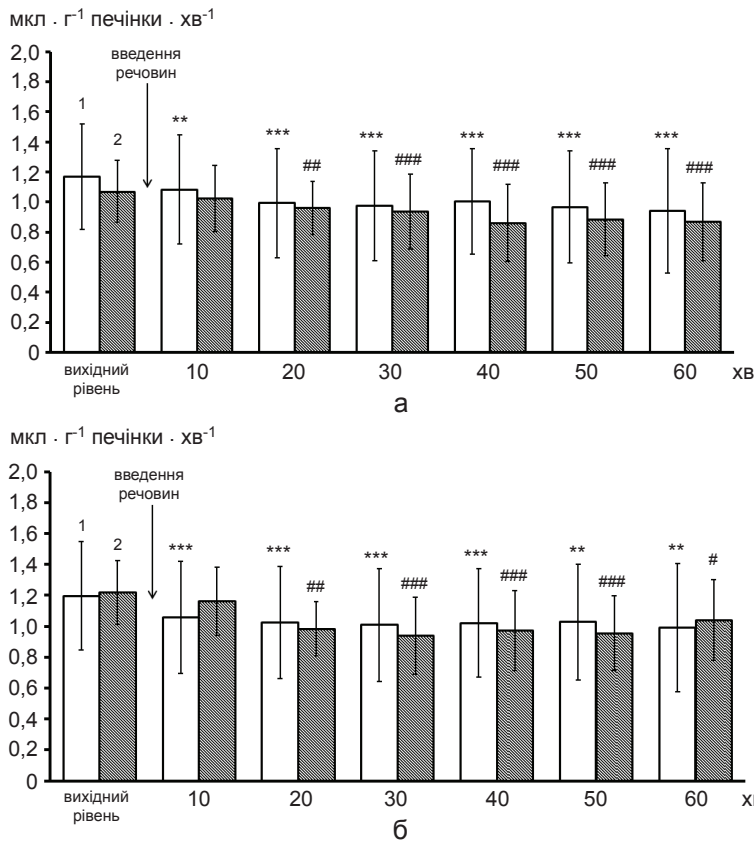


Рис. 2. Об'ємна швидкість секретії жовчі у щурів при внутрішньопортальному введенні L-аргініну в дозах 5 мг/кг (а) і 10 мг/кг (б) до (1) та після (2) блокади NO-синтази L-NAME (20 мг/кг). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем до блокади; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем після блокади

так само, як і до блокади (див. рис. 2). Це свідчить про те, що NO до цих впливів не залучений.

Отже, L-аргінін у застосованих нами дозах виявляє гіпохолеретичну дію. Механізми такого впливу можуть бути зумовлені утворенням метаболітів амінокислоти, які виявляють регуляторний вплив на системному рівні, і дією самого L-аргініну на певні ланки процесу холесекреції. Можна припустити, що це стосується перебігу процесів активного вилучення жовчних кислот з синусоїдної крові, їхньої біотрансформації, кон'югації з таурином і гліцином, гідроксилювання, і внутрішньоклітинного транспорту чи активного перенесення через каналікулярну мембрану зі зміною їх концентрації у первинних жовчних протоках, оскільки саме ці процеси складають основу формування жовчі [11, 14]. Отримані результати змін швидкості холерезу під впливом L-аргініну стали підґрунтям для подальших досліджень жовчочислотного складу зібраної впродовж гострих дослі-

дів жовчі. Рушійною силою секреції жовчі є осмотичнозалежне надходження води в жовчні каналікули, що зумовлене активним транспортом осмотично активних речовин, основними з яких є, перш за все, жовчні кислоти [11, 12]. Оскільки внаслідок оперативного втручання порушується ентерогепатична циркуляція жовчних кислот, логічним може бути припущення щодо посилення їх синтезу. Однак наші попередні дослідження не виявили посилення синтезу жовчних кислот впродовж однієї години досліду у щурів, яким внутрішньопортально вводили фізіологічний розчин.

Ін'єкція шурам L-аргініну певним чином модулювала процеси синтезу жовчних кислот. Так, ця амінокислота в дозі 5 мг/кг викликала вірогідне підвищення концентрації в жовчі ТХК на 9,6 % ($P<0,05$) відносно вихідного рівня у перші 30 хв після його введення (табл. 1). Водночас вміст у жовчі вільної ХК зменшувався на 26,8 % ($P<0,05$) в другій півгодинній пробі жовчі. Зміни тауро-

Таблиця 1. Концентрація жовчних кислот у жовчі щурів за умов дії L-аргініну в дозах 5 і 10 мг/кг ($M\pm SD$)

Дози препарату	Проби жовчі	Таурохолева кислота	Таурохенодезоксихолева і Тауродезоксихолева кистоти	Глікохолева кислота	Глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кистоти	Холева кислота	Хенодезоксихолева і дезоксихолева кистоти
5 мг/кг	1	202,38 ±18,93	125,7 ±16,22	113,25 ±31,18	45,3 ±17,73	24,8 ±5,73	9,58 ±2,73
	2	221,73 ±15,72*	137,47 ±17,6	112,42 ±24,8	44,8 8±14,78	22,43 ±7,61	8,08 ±4,75
	3	208,46 ±21,80	124,8 ±19,58	103,15 ±28,1	41,78 ±16,29	18,15 ±4,43*	8,51 ±4,11
10 мг/кг	1	171,28 ±10,14	96,33 ±15,44	152,78 ±51,92	22,68 ±6,32	19,1 ±8,94	8,83 ±1,51
	2	171,5 ±3,4	105,2 ±20,52	152,93 ±65,69	23,6 ±9,23	21,65 ±15,37	12,08 ±2,93*
	3	167,43 ±6,86	106,05 ±20,46*	134,3 ±64,73*	21,8 ±6,92	21,17 ±11,23	10,38 ±1,93

Примітка. Тут і в табл. 2: 1 – проба жовчі, зібрана впродовж 30 хв до введення досліджуваних речовин (вихідний рівень); 2 і 3 – 30-хвилинні проби жовчі, зібрані після введення досліджуваних речовин. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$ порівняно з вихідним рівнем.

кон'югатів і глікохенодезоксихолевої кислоти при цьому були невірогідні. L-аргінін у дозі 10 мг/кг підвищував порівняно з вихідним рівнем концентрації суміші ТХДХК і ТДХК на 10,1 % ($P < 0,05$) та ХДХК і ДХК на 36,8 % ($P < 0,05$) в 2-й півгодинній порції жовчі, водночас знижуючи вказаний параметр для ГХК на 12,1 % ($P < 0,05$). При цьому вміст у жовчі щурів ТХК і суміші ГХДХК і ГДХК знижувався невірогідно.

Отже, L-аргінін зумовлює активацію киснезалежних процесів біосинтезу жовчних кислот, пов'язаних з мітохондріальними поліферментними системами [12], що підтверджується вище представленими результатами про зростання споживання кисню печінкою під впливом цієї амінокислоти. У дозі 5 мг/кг L-аргінін стимулює в гепатоцитах процеси кон'югації тригідроксихоланової первинної жовчної кислоти – ХК з таурином, не впливаючи на утворення глікокон'югатів. Більша доза амінокислоти (10 мг/кг) пригальмовує кон'югацію жовчних кислот як з гліцином, так і з таурином. Слід відзначити також встановлені нами залежні від дози особливості впливу L-аргініну на вміст холатів у жовчі. Таким чином, якщо досліджувана амінокислота у дозі 5 мг/кг збільшувала концентрацію ТХК із одночасним зменшенням ХК, то при застосуванні L-аргініну в дозі 10 мг/кг збільшувалася концентрація дигідроксихоланових кислот (ТХДХК і ТДХК, ХДХК і ДХК). Це свідчить про різний дозозалежний вплив L-аргініну на такі метаболічні перетворення холатів, як гідроксилування та кон'югація. Відомо, що остання є заключним етапом їх біосинтезу у більшості ссавців і, зокрема, у щурів, близько 90 % цих специфічних компонентів жовчі знаходяться у кон'югованому з таурином або гліцином стані [12, 17]. Зазначені амінокислоти взаємодіють з КоА-ефіром відповідної жовчної кислоти. Каталізаторами цієї реакції виступають мікросомальна КоА-лігаза жовчних кислот і цитозольна N-ацетилтрансфе-

раза, які працюють із витратою енергії та за наявності НАД, АМФ, Mg^{2+} , КоА [17]. Можна припустити, що збільшення концентрації таурокон'югатів жовчних кислот у жовчі тварин при введенні L-аргініну пов'язане зі зміною активності відповідних ферментних систем гепатоцитів. Фізіологічне значення кон'югації полягає у тому, що пов'язані з таурином і гліцином холати більш розчинні, ніж відповідні вільні жовчні кислоти. Завдяки цьому значно зростає швидкість їх секреції з жовчю. Оскільки здатність останньої солюбілізувати жири та сприяти їх всмоктуванню в кишечнику значною мірою залежить від вмісту в ній холатів, можна вважати, що L-аргінін покращує вказані властивості жовчі. Разом з тим ступінь літогенності печінкового секрету залежить також від вмісту в ньому певних фракцій жовчних кислот. І саме збільшення концентрації ТХК має знижувати ризик виникнення жовчокам'яної хвороби [7].

Введення L-аргініну у дозі 5 мг/кг під час блокади NO-синтаз L-NAME зумовлювало збільшення концентрації кон'югованих жовчних кислот з одночасним зниженням вмісту вільних холатів порівняно з вихідним рівнем (табл. 2). Так, концентрація ТХК в 1-й та 2-й півгодинних пробах жовчі збільшувалася відповідно на 9,3 та 20,6 % ($P < 0,001$). Паралельно з цим збільшувався вміст у жовчі суміші ТХДХК і ТДХК на 4,5 та 7,8 % відповідно ($P < 0,05$). Концентрація фракції ГХК підвищувалася на 4,3 % ($P < 0,05$) у перші 30 хв після введення речовин. Водночас знижувалася концентрація вільних жовчних кислот у жовчі відносно вихідного рівня. В обох дослідних півгодинних пробах жовчі досліджуваного зменшувався вміст вільної ХК на 10,4 та 18,0 % ($P < 0,01$), а суміші ХДХК і ДХК на 4,7 та 7,9 % відповідно ($P < 0,05$).

При введенні L-аргініну у дозі 10 мг/кг на фоні дії L-NAME також збільшувався вміст у жовчі кон'югованих холатів порівняно з вихідним рівнем (див. табл. 2). Так, в 1-й та 2-й

Таблиця 2. Концентрація жовчних кислот у жовчі щурів після введення L-аргініну в дозах 5 і 10 мг/кг на фоні дії L-NAME в дозі 20 мг/кг (M±SD)

Дози препарату	Проби жовчі	Таурохолева кислота	Таурохенодезоксихолева і Тауродезоксиохолева кистоти	Глікохолева кислота	Глікохенодезоксихолева і глікодезоксихолева кистоти	Холева кислота	Хенодезоксихолева і дезоксихолева кистоти
5 мг/кг	1	179,5 ±8,49	98,54 ±7,63	140,46 ±11,28	17,92 ±5,24	21,62 ±3,21	7,64 ±0,49
	2	196,14 ±10,94***	103,0 ±8,41**	146,56 ±10,29**	18,36 ±6,1	19,38 ±2,86**	7,28 ±0,54***
	3	216,54 ±9,67 ***	106,26 ±8,82**	144,6 ±13,36	17,4 ±7,1	17,72 ±2,81***	7,04 ±0,54***
10 мг/кг	1	188,62 ±14,09	96,07 ±17,61	164,55 ±62,0	25,97 ±10,58	20,15 ±8,54	10,27 ±2,93
	2	207,55 ±21,71**	107,73 ±18,99**	176,93 ±76,15*	29,00 ±10,6 *	20,7 ±8,19	10,7 ±2,04
	3	213,25 ±30,25*	108,4 ±25,78*	171,48 ±113,46	28,5 ±11,45	21,32 ±11,59	10,9 ±1,96

півгодинних пробах жовчі зросла концентрація ГХК на 10,0 та 13,1 % ($P<0,05$) та суміші ТХДХК і ТДХК на 12,1 та 12,8 % відповідно ($P<0,05$). Аналогічний показник ГХК зростав на 7,5% ($P<0,05$) у перші 30 хв після введення речовин. Концентрація вільних холатів підтримувалася на рівні, близькому до такого у першій півгодинній пробі жовчі.

Отже, L-аргінін викликає посилення киснезалежних синтетичних процесів у печінці, зокрема, пов'язаного з мітохондріальними поліферментними системами біосинтезу жовчних кислот, з одночасною активацією в гепатоцитах тканинного дихання. PO_2 в залозі при цьому не змінюється, ймовірно, завдяки зростанню її кровопостачання під впливом NO. Реалізація цих ефектів амінокислоти відбувається частково за участі NO та, можливо, за її безпосередньої дії. Разом з тим L-аргінін пригнічує холерез, що не пов'язано з його здатністю бути донором утворення оксиду азоту. Встановлена нами дозозалежність ефектів L-аргініну на вміст холатів у жовчі може свідчити про різний вплив амінокислоти на такі метаболічні перетворення жовчних кислот, як гідроксилювання та кон'югація.

П.І. Янчук, Е.В. Бондзик, Е.Н. Решетник, С.П. Весельський.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДНОГО БАЛАНСА ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЖЕЛЧЕСЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ

В острых опытах на наркотизированных крысах показано, что L-аргинин вызывает усиление кислородзависимых синтетических процессов в печени, в частности, связанных с митохондриальными полиферментными системами биосинтеза желчных кислот, с одновременной активацией в гепатоцитах тканевого дыхания. Напряжение кислорода в железе при этом не изменяется. Реализация указанных эффектов осуществляется частично при участии оксида азота. Вместе с тем L-аргинин угнетает холерез без вовлечения в реакцию NO. Дозозависимое действие L-аргинина на содержание холатов в желчи может свидетельствовать о различном действии аминокислоты на такие метаболические преобразования желчных кислот, как гидроксильрование и конъюгация.

Ключевые слова: печень, L-аргинин, L-NAME, кислородный баланс, холерез, желчные кислоты.

P.I. Yanchuk, O.V. Bondzyk, E.M. Reshetnik, S.P. Veselsky

EFFECT OF L-ARGININE ON THE OXYGEN BALANCE OF THE LIVER AND ITS BILE SECRETION FUNCTION

In acute experiments on anesthetized rats we showed

that L-arginine causes an increase in oxygen-dependent synthetic processes in the liver, particularly associated with mitochondrial polyenzyme systems biosynthesis of bile acids with simultaneous activation in hepatocytes tissue respiration. The level of oxygen tension in the gland is not changed. Implementation of these effects partly involves nitric oxide. In addition, the L-arginine inhibits cholepoiesis without involving to the reaction NO. Dose-dependent influence L-arginine on the bile cholates content may indicate a different effect of this amino acids on metabolic transformation of bile acids such as hydroxylation and conjugation.

Key words: liver, L-arginine, L-NAME, oxygen balance, cholepoiesis, bile acids.

Taras Shevchenko Kyiv National University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Апихтіна О.Л., Коцюрuba A.B., Андрусишина І.М. Продукція оксиду азоту в печінці за умов впливу ацетату свинцю в експерименті // Совр. пробл. токсикології. – 2007. – 2. – С. 22–26.
2. Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека // К.: Наук. думка, – 1975. – 280 с.
3. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Коркушко О.В., Безруков В.В., Кульницький О.К., Стефанов О.В., Соловйов А.І., Мала Л.Т., Фролькіс В.В. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн. – 2004. – 50, №1. – С. 11–30.
4. Мурашук К., Іккерт О., Гальків М., Гордій С. Вплив L-аргініну на вікові зміни процесів пероксидного окислення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту у тканинах щурів // Укр. біохім. журн. – 2007. – 79, № 3. – С.38–43.
5. Пат. 99031324 Україна, МБН А61В5/14. Спосіб підготовки проб біорідин для визначення вмісту речовин ліпідної природи // С.П. Весельський, П.С. Лященко, С.І. Костенко, З.А. Горенко, Л.Ф. Куровська. – № 33564А; заяв. 05.10.1999; опубл. 15.02.2001; Бюл. № 1.
6. Цыбенко В.А., Егорова Л.С., Михайлова Н.В., Жахалова Л.А., Дубилей Т.А. Нейрогенный контроль окислительного метаболизма в печени // Физиол. журн. СССР. – 1988. – 5. – С.737–745.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: *Практ. руководство*. – М. ГОЭТАР – МЕД, 2002. – 864 с.
8. Agre M., Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis // Trends Mol. Med. – 2003. – 9, № 12. – P.558–564.
9. Berthe M.C., Darquy S., Breuillard C., Lamoudi L., Marc J., Synober L., Chaumeil J.C., Couderc R. High plasma citrulline and arginine levels ensured by sustained-release citrulline supplementation in rats // Nutrition. – 2011. – 27, № 11-12. – P.1168–1171.
10. Buger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. – 2007. – 137, № 6. – P.1650–1652.
11. Boyer J.L. Bile canalicular secretion - tales from Vienna and Yale // Wien Med. Wochenschr. – 2008. – 158, № 19–20. – P.534–538.
12. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis // J. Lipid Res. – 2009. – 50, № 10. – P.1955–1966.
13. Dawson P.A., Lan T., Rao A. Bile acid transporters // Ibid. – 2009. – 50, № 12. – P.2340–2357.
14. Esteller A. Physiology of bile secretion // World J. Gastroenterol. – 2008. – 14, № 37. – P.5641–5649.
15. Hofmann A.F. Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients // Hepatology. – 2009. – 49, № 5. – P.1403–1418.
16. Hofmann A.F., Hagey L.R. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics // Cell Mol. Life Sci. – 2008. – 65, № 16. – P.2461–2483.
17. Kakiyama G., Iida T., Yoshimoto A., Goto T., Mano N., Goto J., Nambara T., Hagey L.R., Hofmann A. F. Chemical synthesis of (22E)-3 alpha,6 beta,7 beta-trihydroxy-5 beta-chol-22-en-24-oic acid and its taurine and glycine conjugates : a major bile acid in the rat // J. Lipid Res. – 2004. – 45. – P.567–573.
18. Lefebvre P., Cariou B., Lien F., Kuipers F., Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation // Physiol. Rev. – 2009. – 89, №1. – P.147–191.
19. McNaughton L., Puttagunta L., Martinez-Cuesta M.A. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver // PNAS. – 2002. – 99, № 26. – P.17161–17166.
20. Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge // J. Nutr. – 2007. – 137, № 6 (2). – P. 1602S–1609S.
21. Nikolic J., Stojanovic I., Pavlovic R., Sokolovic D., Bjelakovic G., Beninati S. The role of L-arginine in toxic liver failure: interrelation of arginase, polyamine catabolic enzymes and nitric oxide synthase // Amino acids. – 2007. – 32, № 1. – P.127–131.
22. Nisoli E., Carruba M.O. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis // J. Cell Sci. – 2006. – 119. – P.2855–2862.
23. Ozsoy Y., Ozsoy M., Coskun T., Namlı K., Var A., Cızyurt B. The effects of L-Arginine on liver damage in experimental acute cholestasis an immunohistochemical study // HPB Surgery. – 2011. – 2011. – P. 1–5.
24. Wu G., Bazer F.W., Davis T.A., Kim S.W., Li P., Marc Rhoads J., Carey Satterfield M., Smith S.B., Spencer T.E., Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease // Amino Acids. – 2009. – 37, №1. – P.153–168.
25. Zhao X., Suo Y. LC determination of amino acids in rat plasma with fluorescence detection: Application to exercise physiology // Chromatography. – 2008. – 67. – P.375–382.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: yanchuk49@ukr.net

Матеріал надійшов до редакції 08.01.2013