

## ЭФФЕКТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО И СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА И АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГУСАКОВСКАЯ Э.В., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 31-41.

## THE EFFECTS OF ISOLATED AND COMBINED ADMINISTRATION OF L-ARGININE AND AMINOGUANIDINE IN ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS

HUSAKOUSKAYA E.V., MAKSIMOVICH N.Ye.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):31-41.

---

### Резюме.

Цель – изучить эффекты изолированного и сочетанного введения L-аргинина и аминокуанидина при остром экспериментальном перитоните.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых крысах-самцах (n=185), разделенных на 5 равных серий, которым внутрибрюшинно, вводили 0,6 мл/100 г: 1-й серии (контроль) – 0,9 %-й NaCl, 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП)–5-й серий – 15 % каловую взвесь, с внутримышечным введением животным 3-й серии – субстрата NO-синтазы (NOS) – L-аргинина, L-Arg (300 мг/кг), 4-й серии – ингибитора индуцируемой изоформы NOS – аминокуанидина, AG (15 мг/кг), 5-й серии – L-Arg и AG в аналогичной дозе. Изучены проявления синдрома интоксикации, изменения лейкоцитарной формулы крови и перитонеальной жидкости, выраженность прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, повреждения сосудистого эндотелия и брюшины.

Результаты. Изучение развития ЭП у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG выявило наличие более значимого терапевтического эффекта, чем при изолированном их введении, проявляющегося увеличением двигательной активности и мышечной силы, нормализацией дыхания и терморегуляции, уменьшением выраженности лейкоцитоза и ядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышением активности фагоцитоза, снижением концентрации нитрит/нитратов и малонового диальдегида, увеличением уровня восстановленного глутатиона, уменьшением числа циркулирующих эндотелиальных клеток в крови и структурных нарушений в брюшине.

Заключение. Наиболее выраженный корригирующий эффект сочетанного введения субстрата NOS – L-Arg и ингибитора ее индуцируемой изоформы – AG при ЭП у крыс может быть обусловлен подавлением избыточного образования NO аминокуанидином, а также поддержанием активности конститутивных NOS и разнообразных метаболических путей в условиях введения L-Arg.

*Ключевые слова:* экспериментальный перитонит, лейкоциты, NO-синтаза, окислительный стресс, эндотелий, брюшина, L-аргинин, аминокуанидин.

### Abstract.

Objectives. To study the effects of isolated and combined administration of L-arginine and aminoguanidine in acute experimental peritonitis.

Material and methods. Experiments were conducted on white male rats (n=185), divided into 5 equal series, which were injected intraperitoneally, 0,6 ml/100 g: the 1st series (control) – 0.9% NaCl, the 2nd (experimental peritonitis, EP) – the 5th series – 15% fecal suspension, with intramuscular injection to rats of the 3rd series with: substrate of NO-synthase (NOS) – L-arginine, L-Arg (300 mg/kg), 4th series – inhibitor of inducible NOS – aminoguanidine, AG (15 mg/kg), the 5th series – L-Arg and AG in analogous doses. The signs of intoxication syndrome, changes in leukocyte differential count and peritoneal fluid, the severity of prooxidant-antioxidant imbalance, lesions of vascular endothelium

and structural changes in the peritoneum were studied.

**Results.** The research of the EP course in rats with combined administration of L-Arg and AG revealed in the presence of more significant corrective effect, in comparison with the results in EP with their isolated use, showing up in the increase of motor activity and muscular strength, normalization of breathing and thermoregulation, decrease in the severity of leukocytosis and nuclear shift of the leukogram to the left, increase in the phagocytic activity, decline in the concentration of nitrite/nitrates and malondialdehyde, increased level of reduced glutathione, decrease in the quantity of circulating endothelial cells in blood and structural disorders in peritoneum.

**Conclusions.** The most pronounced corrective effect of combined administration of the NOS-substrate, L-Arg, and the inhibitor of its inducible isoform, AG, in rats with EP may result from the suppression of excessive NO production by AG, as well as the maintenance of the constitutive NOS-activity and various metabolic pathways in the course of L-Arg administration.

**Key words:** *experimental peritonitis, leukocytes, NO-synthase, oxidative stress, endothelium, peritoneum, L-arginine, aminoguanidine.*

Проблема лечения перитонита остаётся актуальной в связи с высокой летальностью, достигающей 85-90% при развитии септического шока и полиорганной недостаточности [1]. Учитывая, что усугубление течения воспалительного процесса в брюшной полости связано с прогрессирующим развитием интоксикации, нарушений микроциркуляции и иммунной защиты представляется важным назначением адекватной патогенетической терапии. В то же время, недостаточная изученность патогенеза перитонита, в частности эффектов монооксида азота (NO), принимающего участие в окислительных реакциях, регуляции кровотока и реализации бактерицидных свойств лейкоцитов [2], может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения. Известно, что образование NO происходит из аминокислоты L-аргинин (L-Arg) при участии нейрональной, индуцируемой и эндотелиальной изоформ NO-синтазы (NOS) [2]. Особая роль при воспалении принадлежит индуцируемой (макрофагальной) NOS (iNOS). Таким образом, изучение роли NO различного происхождения в развитии перитонита с целью детализации его патогенеза может быть достигнуто путем модуляции активности различных изоформ NOS. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение эффектов изолированного и сочетанного введения субстрата NOS – L-аргинина и ингибитора iNOS – аминогуанидина при остром экспериментальном перитоните у крыс.

### Материал и методы

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n=185), разделенных на 5 равных серий, которым внутривентриально вво-

дили 0,6 мл/100 г: 1-й серии (контроль) – 0,9%-й хлорид натрия, 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП), 3-й–5-й серии – 15% каловую взвесь по методике Лазаренко В.А. с соавторами, в модификации [3]. При этом животным 3-й-5-й серий дополнительно внутримышечно вводили: 3-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NOS – L-аргинин, L-Arg, 300 мг/кг (Sigma, США), 4-й серии (ЭП+AG) – ингибитор iNOS – аминогуанидин, AG, 15 мг/кг (Sigma, США), 5-й серии – L-Arg (Sigma, США) и AG (Sigma, США) в аналогичной дозе. Исследование двигательной активности и мышечной силы осуществляли в тесте «открытое поле» и «мышечная сила», соответственно, определяли частоту дыхания и ректальную температуру крыс [4]. Изучение количественного состава лейкоцитов производили в камере Горяева и в мазках крови и перитонеальной жидкости (ПЖ), с окраской азур-эозином. Фагоцитарную активность перитонеальных лейкоцитов определяли путем подсчета количества формазан-позитивных нейтрофилов (ФПН) в камере Горяева, используя адаптированную методику Пацула Ю.И., Власенко В.С. [5]. Выраженность повреждения сосудистого эндотелия изучали путем определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в гемоцитометре [6]. Уровень метаболитов NO – нитрит/нитратов (NOx), содержание продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) определяли в плазме крови (ПК) и ПЖ [7, 8]. Структурные изменения брюшины изучали в микропрепаратах брюшной стенки и подвздошной кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, используя шкалу полуколичественной оценки нарушений (от + до ++++). Статистическую обработку данных проводили с помощью

программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США) с использованием непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса и апостериорных сравнений по критерию Данна. Данные представлены: Me (LQ; UQ) – медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль).

### Результаты

Течение острого ЭП у крыс сопровождалось развитием выраженной интоксикации, нейтрофильно-моноцитарного лейкоцитоза с гиперрегенераторным сдвигом влево, снижением фагоцитарной активности перитонеальных нейтрофилов, лимфопенией и анэозинофилией, повышением уровня NOx, смещением проокси-

дантно-антиоксидантного равновесия в сторону процессов липопероксидации, повреждением эндотелия кровеносных сосудов и брюшины (табл. 1-5).

Изолированное либо сочетанное введение крысам с ЭП субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG приводило к корригирующим эффектам в отношении изучаемых показателей. При этом наиболее значимая коррекция достигалась в условиях сочетанного введения изучаемых модуляторов NOS. Об этом свидетельствовало менее выраженное изменение общего состояния, наряду с более значимым увеличением двигательной активности и мышечной силы, уменьшением частоты дыхания и снижением ректальной температуры, по сравнению с результатами при

Таблица 1 – Проявления синдрома интоксикации у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, сроки ЭП		ДП, дм	ВУР, с	ЧД/мин	РТ, °С
Контроль		29,7 (27,0; 33,3)	120 (109; 130)	94 (88; 96)	37,2 (36,8; 37,4)
ЭП	0,5 сут	9,2 (7,5; 11,3)***	27 (20; 30)***	141 (137; 146)**	39,8 (39,5; 40,1)**
	1 сут	5,9 (5,5; 7,2)***ψ	16 (13; 19)***ψ	149 (144; 152)***ψ	40,5 (40,1; 40,9)***ψ
	3 сут	7,8 (6,4; 8,8)***	20 (17; 24)***	129 (124; 133)***ψ	38,8 (38,5; 39,1)***ψΔ
ЭП+ L-Arg	0,5 сут	13,2 (10,1; 16,0)**	31 (29; 34)**	131 (128; 133)**#	39,0 (38,7; 39,2)**#
	1 сут	9,0 (8,0; 10,3)**#	25 (22; 26)**#ψ	139 (136; 141)**#ψ	39,6 (39,4; 39,8)**#ψ
	3 сут	15,3 (13,4; 16,3)***Δ	33 (30; 36)***Δ	118 (116; 120)***ψΔ	38,1 (37,9; 38,3)***ψΔ
ЭП+ AG	0,5 сут	16,2 (13,3; 17,7)**#	42 (37; 45)**#	118 (115; 123)**#	38,0 (37,7; 38,4)***#
	1 сут	14,0 (12,6; 15,4)**#	39 (36; 42)**#	128 (121; 129)***ψ	38,5 (38,2; 38,7)***#
	3 сут	20,1 (18,6; 21,1)**#	48 (42; 52)***Δ	110 (106; 113)**#ψΔ	37,8 (37,5; 38,1)***Δ
ЭП+ L-Arg+ AG	0,5 сут	15,0 (13,6; 16,2)**#	44 (39; 51)***§	108 (105; 111)**#§	37,7 (37,6; 38,1)***§
	1 сут	13,1 (12,0; 15,6)***§	42 (39; 46)***§	114 (111; 116)***§	37,8 (37,7; 38,0)***§α
	3 сут	25,3 (24,3; 26,2)***ψΔ§α	59 (56; 62)***ψΔ§α	99 (96; 103)***ψΔ§α	37,1 (36,8; 37,2)***Δ§α

Примечание: ДП – длина пройденного пути в тесте «открытое поле»; – ВУР – время удержания на решетке в тесте «мышечная сила»; – ЧД – частота дыхания; – РТ – ректальная температура; сут – сутки; – 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»; ψ – p<0,05 – полсуток и Δ – p<0,05 – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

изолированном введении L-Arg и AG (табл. 1). 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 37,7% меньше, чем при ЭП с введением L-Arg ( $p < 0,05$ ), и на 10,5% меньше ( $p > 0,05$ ), чем при ЭП с введением AG.

Также у крыс с ЭП и комбинированным введением L-Arg и AG отмечено развитие менее выраженного лейкоцитоза, чем при их изолированном введении (табл. 2, 3). При этом общее количество лейкоцитов в крови и ПЖ было меньше, чем при введении L-Arg, спустя полсуток – на 32%,  $p < 0,01$ , и 28%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – на 40%,  $p < 0,01$ , и 24%,  $p < 0,01$ , 3 суток – на 43%,  $p < 0,01$ , и 37%,  $p < 0,01$ , соответственно, и чем при введении AG: спустя полсуток – на 16%,  $p < 0,01$ , и 18%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – на 24%,  $p < 0,01$ , и 11%,  $p < 0,01$ , 3 суток – на 26%,  $p < 0,01$ , и 25%,  $p < 0,01$  соответственно.

При изучении лейкоцитарной формулы крыс с сочетанным введением L-Arg и AG выявлено, что содержание в крови и ПЖ метамеллоцитов и палочкоядерных нейтрофилов было наименьшим, по сравнению с результатами при ЭП без их введения либо с их изолированным использованием, наряду с отсутствием миелоцитов (табл. 4), указывая на развитие регенераторного сдвига лейкоцитарной формулы влево. В то же время при ЭП и изолированном введении L-Arg и AG изменения в лейкоцитарной формуле характеризовались развитием гиперрегенераторного ядерного сдвига влево.

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях сочетанного введения L-Arg и AG установило ее повышение, о чем свидетельствовало большее, чем у крыс с ЭП, количество перитонеальных ФПН, которое составило: спустя полсуток, 1 сутки и 3 суток – 67 (63; 69)%, 60 (58; 62)% и 64 (62; 67)% соответственно. Это было больше, чем при ЭП, – на 23% ( $p < 0,05$ ), 25% ( $p < 0,05$ ) и 20% ( $p < 0,05$ ), чем при введении L-Arg, – на 16% ( $p < 0,05$ ), 16% ( $p < 0,05$ ) и 14% ( $p < 0,05$ ) и чем при введении AG, – на 8% ( $p < 0,05$ ), 7% ( $p < 0,05$ ) и 7% ( $p > 0,05$ ) соответственно. По сравнению со значением в «контроле», у крыс с введением комбинации L-Arg и AG количество ФПН было больше: спустя полсуток и 3 суток – на 10% ( $p < 0,05$ ) и 7% ( $p < 0,05$ ) соответственно, в отсутствие различий спустя 1 сутки.

Изучение у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG реакции со стороны эозинофилов и

базофилов/тучных клеток, выполняющих важную роль в регуляции микроциркуляции и экскреции в очаге воспаления, не обнаружило очевидных различий в их количестве в крови и ПЖ, по сравнению со значениями при ЭП без введения модуляторов NOS.

При исследовании содержания агранулоцитов в крови и ПЖ крыс с введением комбинации L-Arg и AG обнаружено уменьшение количества моноцитов/макрофагов, наряду с изменением содержания лимфоцитов в обеих средах, по сравнению со значениями при ЭП, в том числе с введением L-Arg.

Таким образом, сочетанное применение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG у крыс с ЭП приводило к менее выраженным изменениям в лейкоцитарной формуле крови и ПЖ, чем при перитоните без их введения.

Изучение NO-синтазной активности у крыс с введением комбинации изучаемых модуляторов NOS выявило наиболее значимое уменьшение уровня NOx в ПК и ПЖ, по сравнению со значениями при ЭП без их введения либо с изолированным введением L-Arg и AG (табл. 5). При этом уменьшение [NOx] в ПК было больше, чем при ЭП с изолированным введением L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 45%,  $p < 0,01$ , и 21%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – на 35%,  $p < 0,01$ , и 12%,  $p < 0,01$ , 3 суток – на 40%,  $p < 0,01$ , и 24%,  $p < 0,01$  соответственно. В то же время отмечено уменьшение уровня NOx в ПЖ: спустя полсуток – на 41%,  $p < 0,01$ , и 18%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – на 44%,  $p < 0,01$ , и 19%,  $p < 0,01$ , 3 суток – на 39%,  $p < 0,01$ , и 21%,  $p < 0,01$  соответственно.

Об изменениях в прооксидантно-антиоксидантном состоянии свидетельствовало наиболее выраженное уменьшение содержания продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и повышение уровня антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) в ПК и ПЖ крыс с ЭП и сочетанным введением изучаемых модуляторов NOS, по сравнению со значениями показателей при ЭП без введения препаратов либо при их изолированном использовании. В частности, уменьшение [MDA] в ПК, по сравнению со значениями при изолированном введении L-Arg и AG, составило: спустя полсуток – 57%,  $p < 0,01$ , и 42%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – 54%,  $p < 0,01$ , и 34%,  $p < 0,01$ , 3 суток – 61%,  $p < 0,01$ , и 43%,  $p < 0,01$  соответственно. В то же время [MDA] в ПЖ была меньше, чем при введении L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 43%,  $p < 0,01$ , и 29%,  $p < 0,01$ , 1 сутки – на 39%,

Таблица 2 – Общее количество (x 10<sup>9</sup>/л) и содержание различных видов лейкоцитов (x 10<sup>6</sup>/л) в крови крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргина (L-Arg) и аминокислотина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект, срок ЭП	L, x 10 <sup>9</sup> /л	Содержание различных видов лейкоцитов, x 10 <sup>6</sup> /л									
		Ми	Мм	П	Н	Э	Б	М	Л		
0,5 сут	Контроль	6,5 (4,7; 7,6)	0 (0; 0)	133 (0; 152)	581 (474; 672)	110 (0; 180)	62 (0; 126)	153 (70; 304)	5390 (4089; 6308)		
	ЭП	13,6** (11,6; 14,5)	952** (770; 1160)	1822** (1595; 2240)	7077** (5830; 7700)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1119** (660; 1508)	2464** (1972; 2584)		
	ЭП+L-Arg	12,5** (11,9; 15,0)	548** (450; 600)	1423** (1309; 1680)	6528** (5290; 7084)	0 (0; 150)	0 (0; 120)	1295** (1071; 1560)	3240** (2990; 3450)		
1 сут	ЭП+AG	10,1** (9,6; 11,2)	198** (114; 297)	1047** (912; 1140)	5459** (4845; 5562)	0 (0; 112)	0 (0; 96)	1003** (912; 1120)	2427** (2240; 2784)		
	ЭП+L-Arg+AG	8,6** (8,3; 9,1)	86** (0; 91)	788** (637; 828)	4176** (3995; 4233)	84 (0; 91)	43 (0; 86)	788** (736; 819)	2865** (2573; 3003)		
	ЭП	16,1** (14,5; 17,8)	773** (632; 1068)	3217** (2414; 4186)	6218** (5576; 6478)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2979** (2136; 3160)	2011** (1780; 2296)		
3 сут	ЭП+L-Arg	15,0** (14,4; 16,1)	428** (326; 456)	2022** (1771; 2160)	6191** (5605; 6660)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2924** (2608; 3381)	3100** (2516; 3381)		
	ЭП+AG	11,9** (10,2; 12,7)	372** (234; 393)	1299** (1143; 1428)	4692** (3800; 5633)	0 (0; 100)	0 (0; 102)	2621** (2489; 2904)	2423** (2286; 2905)		
	ЭП+L-Arg+AG	9,1** (8,8; 9,6)	0** (0; 0)	935** (728; 1032)	3408** (3168; 3456)	43 (0; 88)	43 (0; 91)	1884** (1806; 2070)	2863** (2408; 2976)		
3 сут	ЭП	14,6** (13,4; 16,1)	1121** (710; 1328)	2578** (2254; 2656)	5285** (4970; 5513)	0 (0; 149)	0 (0; 142)	2943** (2144; 3124)	2311** (1988; 2737)		
	ЭП+L-Arg	12,8** (11,5; 13,7)	448** (393; 548)	1411** (1370; 1595)	3793** (3052; 4192)	304** (250; 411)	55 <sup>Δ</sup> (0; 115)	2099** (1750; 2740)	3920** (3875; 3930)		
	ЭП+AG	9,7** (9,1; 10,7)	109** (100; 178)	982** (752; 1001)	3242** (2912; 3410)	291** (182; 321)	0 (0; 91)	1790** (1700; 1820)	3412** (2914; 3600)		
ЭП+L-Arg+AG	7,3** (6,8; 7,5)	0** (0; 0)	454** (400; 592)	1932** (1904; 2368)	173** (144; 204)	33 (0; 72)	1470** (1428; 1512)	2954** (2652; 3225)			

Примечания: L – общее содержание лейкоцитов; Ми – миелоциты; Мм – миелоциты; П – лимфоциты; Н – метамиелоциты; Э – эозинофилы; Б – базофилы; М – моноциты; Л – лимфоциты; ЭП – перитонит; L-Arg – L-аргинин; AG – аминокислотин; \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 контрольной группы; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – группы «ЭП»; § – p<0,05 – полугруппы «ЭП»; Δ – p<0,05 – 1 сутки; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

Таблица 3 – Общее количество (x 10<sup>9</sup>/л) и содержание различных видов лейкоцитов (x 10<sup>6</sup>/л) в перитонеальном экссудате крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргина (L-Arg) и аминокислотина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект, срок ЭП	L, x 10 <sup>9</sup> /л	Содержание различных видов лейкоцитов, x 10 <sup>6</sup> /л									
		Ми	Мм	П	Н	Э	ТК	Мф	Л		
Контроль	4,1 (2,5; 5,4)	0 (0; 0)	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)		
0,5 сут	ЭП+L-Arg	0 (0; 0)	1107** (1062; 1272)	3423** (3051; 4134)	19005** (17710; 21518)	363** (339; 644)	347 (0; 644)	2130** (1835; 2597)	7047** (6762; 7340)		
	ЭП+AG	0 (0; 0)	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	0 (0; 0)	238##§ (0; 252)	1761**##§ (1512; 2000)	13609**##§ (12750; 13860)	618** (522; 717)	257* (236; 504)	2635** (2349; 2832)	6168**§ (5544; 6608)		
	ЭП+AG	3640** (3138; 4050)	4164** (4050; 4440)	9542** (8368; 9842)	18296** (17822; 21238)	521** (488; 888)	494* (450; 523)	5508** (4500; 6322)	5478** (4662; 5753)		
3 сут	ЭП+L-Arg	1965** (1792; 2700)	2689** (1945; 3150)	6490** (6062; 7200)	17070** (13950; 19918)	613** (445; 794)	393 (0; 449)	6062** (5057; 6352)	7146** (6495; 8337)		
	ЭП+AG	1316**##§ (1086; 1488)	1476**##§ (1167; 1564)	4810**##§ (4026; 5446)	16770** (15566; 17204)	947** (732; 1134)	375* (362; 389)	4980** (4692; 5292)	7230** (6222; 7602)		
3 сут	ЭП+L-Arg	0##§ (0; 0)	817**##§ (648; 996)	3114**##§ (2680; 3751)	14666** (13944; 16121)	825** (664; 1005)	339* (324; 642)	5576** (5145; 5778)	7544** (7203; 7776)		
	ЭП+AG	3340** (3087; 4710)	2499** (1884; 3264)	7203** (6201; 7536)	14949** (14112; 15741)	474** (427; 682)	440 (0; 477)	7531** (6832; 8379)	6569** (5978; 7065)		
3 сут	ЭП+L-Arg	1432** (1101; 1770)	1442** (1308; 1592)	5087** (3984; 5572)	12474** (11952; 13407)	787** (664; 1062)	350 (0; 1389)	6090** (5559; 8169)	7852** (7521; 9175)		
	ЭП+AG	642**##§ (606; 837)	699**##§ (323; 909)	2827**##§ (1953; 3080)	10051**##§ (9210; 10846)	839** (638; 1228)	140* (0; 303)	6150** (5454; 7337)	9148** (8400; 9824)		
3 сут	ЭП+L-Arg	0##§ (0; 0)	220**##§ (215; 231)	1566**##§ (1290; 1744)	7928**##§ (6976; 8604)	554** (444; 717)	219 <sup>Δ</sup> (0; 231)	4982** (4440; 5082)	7923** (7648; 8019)		
	ЭП+AG	0##§ (0; 0)	220**##§ (215; 231)	1566**##§ (1290; 1744)	7928**##§ (6976; 8604)	554** (444; 717)	219 <sup>Δ</sup> (0; 231)	4982** (4440; 5082)	7923** (7648; 8019)		

Примечание: L – общее содержание лейкоцитов; Ми – миелициты; Мм – мегамиелоциты; 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»; § – p<0,05 – полуготок и <sup>Δ</sup> – p<0,05 – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; <sup>α</sup> – группы «ЭП+AG».

Таблица 4 – Относительное содержание различных видов лейкоцитов (%) в крови и перитонеальном экссудате крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргина (L-Arg) и аминокислотина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект исследования, срок ЭП		Содержание различных видов лейкоцитов, %									
		Ми	Мм	П	Н	Э	Б/ТК	М/Мф	Л		
кровь	Контроль	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2 (0; 3)	9 (7; 14)	1 (1; 2)	1 (0; 1)	3 (1; 4)	85 (77; 87)		
	ЭП	0 (0; 0)	7 (6; 8)**	15 (11; 17)**	53 (49; 55)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	8 (5; 11)*	18 (17; 22)**		
	ЭП+L-Arg	0 (0; 0)	4 (3; 5)**	12 (9; 13)**	49 (46; 54)**	0 (0; 1)	0 (0; 1)	11 (9; 12)**	25 (23; 26)**		
	ЭП+AG	0 (0; 0)	2 (1; 3)*#	11 (9; 12)**	53 (49; 54)**	0 (0; 1)	0 (0; 1)	10 (8; 11)*	25 (21; 29)**		
	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)	1 (0; 1)#§	9 (7; 10)**	48 (46; 51)**	1 (0; 1)	1 (0; 1)	9 (8; 10)**	33 (31; 34)**#§		
	ЭП	5 (4; 6)**#	6 (4; 8)**	20 (17; 23)**	37 (34; 41)**#	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	18 (15; 21)**#	14 (11; 15)**#		
	ЭП+L-Arg	3 (2; 3)**#	4 (3; 4)**	13 (12; 15)**	41 (40; 45)**#	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	20 (17; 22)**#	20 (17; 22)**		
	ЭП+AG	2 (1; 2)*#	3 (2; 3)**	11 (9; 12)**#	41 (35; 44)**#	0 (0; 1)	0 (0; 1)	23 (21; 24)**#	22 (18; 24)**#		
	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§	2 (1; 2)*#	10 (8; 11)**#	36 (35; 38)**#§	1 (0; 1)	1 (0; 1)	21 (20; 23)**#	31 (28; 32)**#§		
	ЭП	6 (5; 9)**#	5 (4; 6)**	17 (15; 19)**	35 (33; 37)**#	0 (0; 1)	0 (0; 1)	18 (16; 22)**#	17 (14; 18)**		
3 сут	ЭП+L-Arg	4 (3; 4)**#	5 (3; 5)**	12 (11; 13)**	29 (28; 31)**#	3 (2; 3)	1 (0; 1)	17 (15; 20)**#	31 (29; 33)**#		
	ЭП+AG	1 (1; 2)*#	3 (2; 3)**#	10 (8; 11)**#	32 (31; 34)**#	3 (2; 3)	0 (0; 1)	18 (17; 20)**#	34 (31; 36)**#		
	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§	2 (1; 2)*#	7 (6; 8)**#§	29 (26; 31)**#	3 (2; 3)	1 (0; 1)	21 (18; 21)**#	41 (38; 43)**#		
	Контроль	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (0; 1)	12 (7; 14)	1 (0; 1)	1 (1; 2)	7 (4; 9)	77 (70; 84)		
	ЭП	0 (0; 0)	6 (4; 6)**	13 (11; 15)**	59 (54; 63)**	1 (1; 1)	1 (0; 1)	6 (4; 8)	15 (13; 18)**		
0,5 сут	ЭП+L-Arg	0 (0; 0)	3 (3; 4)**	10 (9; 13)**	57 (55; 59)**	1 (1; 2)	1 (0; 2)	7 (5; 7)	21 (20; 23)**#		
	ЭП+AG	0 (0; 0)	2 (1; 3)*	8 (7; 10)**	55 (52; 58)**	2 (2; 3)	1 (1; 2)	9 (7; 10)	22 (20; 25)**		
	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)	1 (0; 1)#§	7 (6; 8)**#	54 (51; 56)**	2 (2; 3)*	1 (1; 2)	11 (8; 12)	24 (22; 28)**#		
	ЭП	8 (6; 9)**#	9 (8; 10)**#	20 (17; 21)**#	39 (36; 41)**#	1 (1; 2)	1 (1; 1)	12 (10; 14)*	12 (9; 12)**		
	ЭП+L-Arg	5 (4; 6)**#	7 (5; 7)**	16 (14; 17)**	41 (31; 46)**#	2 (1; 2)	1 (0; 1)	14 (13; 16)**#	17 (15; 21)**#		
1 сут	ЭП+AG	4 (3; 4)**#	4 (3; 5)**#	13 (11; 14)**#	44 (42; 47)**#	3 (2; 3)	1 (1; 1)	14 (12; 14)	19 (17; 21)**#		
	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§	3 (2; 3)**#§	10 (8; 11)**#§	45 (43; 47)**#	3 (2; 3)*	1 (1; 2)	17 (15; 18)**#	23 (21; 24)**#		
	ЭП	8 (7; 10)**#	6 (4; 8)**	17 (14; 18)**	34 (32; 35)**#	1 (1; 2)	1 (0; 1)	17 (16; 19)**#	15 (13; 17)**		
	ЭП+L-Arg	4 (3; 5)**#	4 (3; 4)**	14 (12; 15)**	34 (33; 36)**#	2 (2; 3)*	1 (0; 1)	18 (16; 21)**#	24 (22; 25)**#		
	ЭП+AG	2 (2; 3)**#	3 (1; 3)*#	9 (7; 11)**#	33 (30; 35)**#	3 (2; 4)	1 (0; 1)	21 (18; 23)**#	31 (29; 32)**#		
3 сут	ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§	1 (1; 1)*#§	8 (6; 9)**#§	35 (32; 36)**#	3 (2; 3)*	1 (0; 1)	21 (19; 22)**	34 (32; 36)**#		

Примечание: Ми – миелоциты; Мм – метамиелоциты; П и Н – палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, соответственно; Э – эозинофилы; Б/ТК – базофилы/тучные клетки; М/Мф – моноциты/макрофаги; Л – лимфоциты; с/ут – 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»; § – p<0,05 – полсутки и Δ – p<0,05 – 1 сутки; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

Таблица 5 – Содержание нитрит/нитратов и показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния (MDA, GSH) у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Me (LQ; UQ)

Объект	Группы крыс, сроки ЭП	[NO <sub>x</sub> ], мкмоль/л	[MDA], мкмоль/л	[GSH], моль <sup>-1</sup> /мл	
ПК	Контроль	17 (16; 18)	0,7 (0,5; 0,9)	6,6 (6,1; 6,9)	
	ЭП	0,5 сут	96 (93; 98)**	3,3 (3,0; 3,5)**	2,9 (2,7; 3,1)**
		1 сут	112 (107; 116)**Ψ	4,3 (4,0; 4,6)**Ψ	1,8 (1,5; 2,0)**Ψ
		3 сут	68 (64; 71)**ΨΔ	3,1 (2,9; 3,4)**Δ	2,7 (2,4; 2,9)**Δ
	ЭП+L-Arg	0,5 сут	87 (85; 90)**	2,5 (2,3; 2,7)**	3,7 (3,5; 3,9)**
		1 сут	97 (95; 100)**	3,5 (3,2; 3,7)**#	2,6 (2,4; 3,0)**Ψ
		3 сут	52 (50; 56)**ΨΔ	2,2 (2,1; 2,5)**Δ	3,6 (3,4; 3,9)**Δ
	ЭП+AG	0,5 сут	61 (58; 66)**##	1,8 (1,6; 2,0)**##	4,5 (4,3; 4,7)**##
		1 сут	71 (67; 75)**##	2,5 (2,1; 2,7)**##	3,8 (3,6; 4,2)**##
		3 сут	41 (39; 44)**##ΨΔ	1,5 (1,3; 1,7)**##Δ	4,7 (4,5; 4,9)**##Δ
	ЭП+L-Arg+AG	0,5 сут	48 (44; 53)**##§α	1,1 (0,8; 1,3)**§α	5,5 (5,2; 5,9)**§α
		1 сут	62 (56; 66)**##§α	1,6 (1,4; 1,8)**##§α	4,7 (4,5; 5,0)**##§α
3 сут		33 (27; 33)**##ΨΔ§α	0,9 (0,7; 1,1)**##ΨΔ§α	5,7 (5,5; 6,0)**##ΨΔ§α	
ПЖ	Контроль	13 (10; 14)	0,5 (0,4; 0,5)	4,6 (4,3; 4,9)	
	ЭП	0,5 сут	159 (150; 164)**	4,9 (4,7; 5,2)**	1,4 (1,3; 1,7)**
		1 сут	195 (187; 203)**Ψ	5,9 (5,6; 6,2)**Ψ	0,8 (0,7; 1,0)**Ψ
		3 сут	129 (125; 134)**ΨΔ	4,5 (4,2; 4,7)**Δ	1,5 (1,3; 1,7)**Δ
	ЭП+L-Arg	0,5 сут	142 (136; 146)**	4,1 (3,9; 4,4)**	2,2 (2,0; 2,4)**
		1 сут	168 (162; 176)**Ψ	4,8 (4,6; 5,0)**	1,6 (1,3; 1,7)**#
		3 сут	112 (107; 115)**##ΨΔ	3,3 (3,1; 3,5)**##ΨΔ	2,2 (2,0; 2,4)**##Ψ
	ЭП+AG	0,5 сут	102 (95; 108)**##	3,3 (3,0; 3,5)**#	2,9 (2,7; 3,1)**§
		1 сут	118 (110; 126)**##Ψ	3,9 (3,7; 4,2)**#	2,3 (2,1; 2,5)**##
		3 сут	87 (84; 93)**##ΨΔ	2,4 (2,1; 2,7)**##ΨΔ	3,0 (2,8; 3,2)**##Δ
	ЭП+L-Arg+AG	0,5 сут	84 (79; 89)**##§α	2,4 (2,0; 2,6)**##§α	3,7 (3,5; 3,9)**##§α
		1 сут	95 (91; 101)**##§α	2,9 (2,7; 3,3)**##§α	3,0 (2,8; 3,2)**##§α
3 сут		68 (61; 75)**##ΨΔ§α	1,4 (1,1; 1,6)**##Δ§α	3,7 (3,5; 3,9)**##ΨΔ§α	

Примечание: NO<sub>x</sub> – нитриты/нитраты; – MDA – малоновый диальдегид; – GSH – восстановленный глутатион; – ПК – плазма крови; – ПЖ – перитонеальная жидкость; сут – сутки; – 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»; Ψ – p<0,05 – полсутки и Δ – p<0,05 – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

p<0,01, и 25%, p<0,01, 3 суток – на 59%, p<0,01, и 43%, p<0,01 соответственно. Наряду с уменьшением [MDA], выявлено увеличение [GSH] в ПК крыс с ЭП и введением комбинации модуляторов NOS, по сравнению с результатами при изолированном использовании L-Arg и AG: спустя полсутки – на 49%, p<0,01, и 22%, p<0,01, 1 сутки – на 77%, p<0,01, и 21%, p<0,01, 3 суток – на 60%, p<0,01, и 22%, p<0,01 соответственно. В свою очередь, прирост [GSH] в ПЖ, по сравнению со значениями при введении L-Arg либо AG, составил: спустя полсутки – 69%, p<0,01, и 29%, p<0,01, 1 сутки – 91%, p<0,01, и 31%, p<0,01, 3 суток – 67%, p<0,01,

и 23%, p<0,01 соответственно.

Также исследована 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, 1 сутки – 9,4 (7,7; 10,6)/мкл, 3 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, 1 сутки – в 2,2 раза, p<0,01, в 1,9 раза, p<0,05, и в 1,6 раза, p<0,01, 3 суток – в 3 раза, p<0,01, в 2,3 раза, p<0,01, и в 2 раза, p<0,01



соответственно. По сравнению с содержанием ЦЭК в «контроле» – 3,1 (2,2; 4,2)/мкл, у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG значение показателя было больше: в 1,4 раза ( $p > 0,05$ ) – спустя полсуток, в 3 раза ( $p < 0,05$ ) – спустя 1 сутки, в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) – спустя 3 суток.

Таким образом, развитие ЭП у крыс с сочетанным введением субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG характеризовалось уменьшением уровня NOx, активности окислительного стресса и морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов, по сравнению с результатами при ЭП с их изолированным использованием.

При морфологическом исследовании брюшины у крыс с перитонитом и введением комбинации L-Arg и AG выявлены менее выраженные нарушения, чем у животных с ЭП без их введения. При этом спустя полсуток отмечены менее выраженные отеки и гиперемия серозной оболочки с незначительным количеством петехий, +/++ (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), меньшим вздутием кишечника, с небольшим количеством слабомутного экссудата, + (при ЭП – ++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), менее выраженными десквамацией мезотелиоцитов, + (при ЭП – ++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), разрыхлением соединительнотканых волокон и их инфильтрацией лейкоцитами, + (при ЭП – +/+++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), гиперемией и стазом в венозных сосудах, + (при ЭП, в том числе с введением L-Arg либо AG – ++). Спустя 3 суток ЭП структурные 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 + соответственно), уменьшением повреждения и лейкоцитарной инфильтрации соединительнотканых волокон, + (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++ и +/++ соответственно), отсутствием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, микроабсцессов, – (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – + и – соответственно).

### Обсуждение

Сочетанное введение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG крысам с ЭП приводило к наиболее выраженному уменьшению

проявлений синдрома интоксикации, по сравнению с результатами при их изолированном использовании. При этом увеличение двигательной активности и мышечной силы может быть обусловлено образованием из L-Arg креатина, участвующего в энергетическом обмене в мышечной ткани [9], а уменьшение выраженности тахипноэ и лихорадки – снижением активности воспаления в условиях подавления избыточной продукции NO и повышения образования из L-Arg – агматина, обладающего противовоспалительными свойствами [10].

Уменьшение выраженности лейкоцитоза и ядерного сдвига лейкоцитарной формулы крови и ПЖ влево отражает уменьшение выхода лейкоцитов из «депо» и их миграции в брюшную полость, свидетельствуя о противовоспалительном эффекте изучаемых модуляторов NOS. Одновременно наблюдаемое увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов указывает на достаточность их функциональных свойств [11]. Это может быть обусловлено поддержанием метаболизма в иммунокомпетентных клетках в условиях введения аминокислоты L-Arg, а также уменьшением цитотоксического эффекта активных форм азота в отношении фагоцитов вследствие ингибирования iNOS.

Изучение NO-синтазной активности у крыс с ЭП и введением комбинации L-Arg и AG выявило наиболее значимое снижение [NOx] в ПК и ПЖ, что может свидетельствовать об уменьшении образования NO индуцируемой NOS, способной продуцировать микромолярные концентрации NO [2].

Уменьшение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с ЭП и введением L-Arg и AG указывают на снижение активности окислительного стресса. Это может быть обусловлено ингибированием цитотоксического эффекта NO и образуемого при его участии пероксинитрита путем подавления активности iNOS, а также введением L-Arg, являющегося предшественником в образовании глутатиона [12].

В свою очередь, меньшая активность прооксидантной системы наряду с повышением антиоксидантной защиты является фактором, предотвращающим повреждение сосудистого эндотелия, приводя к уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции [13].

У крыс с ЭП и введением L-Arg и AG выявлено уменьшение степени морфологических изменений брюшины, что может являться след-

ствием менее выраженных микроциркуляторных нарушений, лейкоцитарной инфильтрации и окислительного стресса.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте подавления избыточного образования NO при ЭП в условиях введения субстрата NOS, участвующего в «поддержании» активности конститутивных NOS и многочисленных метаболических путей.

### Заключение

Таким образом, сочетанное введение субстрата NOS – L-аргинина и ингибитора iNOS – амингуанидина крысам с ЭП оказывало наиболее выраженный корректирующий эффект в отношении развития интоксикации, изменений микроциркуляции, уровня NO и прооксидантно-антиоксидантного состояния. Это может быть следствием уменьшения активности окислительного стресса и степени эндотелиальной дисфункции.

### Литература

1. Гусаковская, Э. В. Альтернативность выбора адекватного способа моделирования перитонита в эксперименте / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович // Новости мед.-биол. наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 73–78.
2. Максимович, Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы ее использования в клинической практике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // Здоровоохранение. – 2003. – № 5. – С. 35–37.
3. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко [и др.] // Человек и его здоровье. – 2008. – № 4. – С. 128–132.
4. Гусаковская, Э. В. Выраженность интоксикационного синдрома у крыс с экспериментальным перитонитом и

введением амингуанидина / Э. В. Гусаковская // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Махачкала, 28 мая 2021 г. / под общ. ред. М. Н. Меджидова. – Махачкала : АЛЕФ, 2021. – С. 404–408.

5. Способ определения функциональной активности нейтрофилов по реакции восстановления нитросинего тетразолия : пат. RU 2415423C2 : МПК G 01 N 33/48 / Ю. И. Пацула, В. С. Власенко ; заявитель и патентообладатель Всерос. науч.-исслед. ин-т бруцеллеза и туберкулеза животных Сибир. отд-ния Рос. акад. с./х. наук, Городская дет. клин. больница № 2 им. В. П. Бисяриной. – Заявл. 07.05.09 ; опубл. 27.03.11.
6. Hladovec, J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / J. Hladovec, P. Rossman // Thromb. Res. – 1973 Dec. – Vol. 3, N 6. – P. 665–674.
7. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger [et al.] // Methods Enzymol. – 1996. – Vol. 268. – P. 142–151. – doi: 10.1016/s0076-6879(96)68016-1
8. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / ed. C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons. – London : Elsevier, 1991. – 291 p.
9. Терентьев, А. А. Биохимия мышечной ткани : учеб. пособие / А. А. Терентьев. – Москва : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2019. – 76 с.
10. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis / J. Satriano [et al.] // J. Cell Physiol. – 2001 Sep. – Vol. 188, N 3. – P. 313–320.
11. Лебедев, К. А. Иммунология образраспознающих рецепторов. Интегральная иммунология / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва : Либроком, 2017. – 256 с.
12. Sidney, M. M. Jr. Arginine Metabolism / Jr. M. M. Sidney // J. Nutr. – 2016 Dec. – Vol. 146, N 12. – P. 2579S–2586S.
13. Милош, Т. С. Состояние эндотелия сосудов и прооксидантно-антиоксидантный баланс у беременных крыс в условиях эндотоксинемии / Т. С. Милош, Н. Е. Максимович // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2015. – Т. 59, № 1. – С. 55–59.

Поступила 16.12.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

### References

1. Gusakovskaia EV, Maksimovich NE. Alternative choice of an adequate method for modeling peritonitis in the experiment. *Novosti Med-biol Nauk*. 2018;17(2):73-8. (In Russ.)
2. Gusakovskaia EV, Maksimovich NE. Amino acid L-arginine and prospects for its use in clinical practice. *Zdravookhranenie*. 2003;(5):35-7. (In Russ.)
3. Lazarenko VA, Lipatov VA, Blinkov Iulu, Skorikov DV. Experimental model of widespread fecal peritonitis. *Chelovek Ego Zdorov'e*. 2008;(4):128-32. (In Russ.)
4. Gusakovskaia EV. Expression of intoxication syndrome in rats with experimental peritonitis and aminoguanidine administration. V: *Medzhidov MN, red. Materialy 69-i*

Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov s mezhdunarodnym uchastiem, Makhachkala, 28 maia 2021 g. Makhachkala, RF: ALEF; 2021. P. 404-8. (In Russ.)

5. Patcula IuI, Vlasenko VS; Vseros nauch-issled in-t brutseleza i tuberkuleza zhyvotnykh Sibir otd-niia Ros akad s/kh nauk, Gorodskaiia det klin bol'nitsa № 2 im VP Bisiarinoi, zaiavitel' i patentoobladatel'. Method for determining the functional activity of neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: pat RU 2415423S2: MPK G 01 N 33/48. 2011 Mar 27. (In Russ.)
6. Hladovec J, Rossman P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. *Thromb Res*. 1973 Dec;3(6):665-74. doi: 10.1016/0049-3848(73)90014-5

7. Granger DL, Taintor RR, Boockvar KS, Hibbs JB. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. *Methods Enzymol.* 1996;268:142-51. doi: 10.1016/s0076-6879(96)68016-1
8. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MCR, ed. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research.* London: Elsevier; 1991. 291 p.
9. Terentev AA. *Biochemistry of muscle tissue: ucheb posobie.* Moscow, RF: RNIMU im NI Pirogova; 2019. 76 p. (In Russ.)
10. Satriano J, Schwartz D, Ishizuka S, Lortie MJ, Thomson SC, Gabbai F, et al. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis. *J Cell Physiol.* 2001 Sep;188(3):313-20. doi: 10.1002/jcp.1119
11. Lebedev KA, Poniakina ID. *Immunology of pattern recognition receptors.* Integral Immunology. Moscow, RF: Librokom; 2017. 256 p. (In Russ.)
12. Sidney, M. M. Jr. Arginine Metabolism. *J Nutr.* 2016 Dec;146(12):2579S-2586S. doi: 10.3945/jn.115.226621
13. Milosh TS, Maksimovich NE. State of the vascular endothelium and prooxidant-antioxidant balance in pregnant rats under conditions of endotoxemia. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii.* 2015;59(1):55-9. (In Russ.)

Submitted 16.12.2021

Accepted 21.02.2022

#### **Сведения об авторах:**

Гусаковская Э.В. – ассистент кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

#### **Information about authors:**

*Husakouskaya E.V. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;*

*Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: [hirurg8700@mail.ru](mailto:hirurg8700@mail.ru) – Гусаковская Эрна Валерьевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: [hirurg8700@mail.ru](mailto:hirurg8700@mail.ru) – Erna V. Husakouskaya.