

УДК 616-001-089.844:615.916'172.6

Гришко Ю.М.

## ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА МІСЦЕВІ ТА СИСТЕМНІ ПРОЦЕСИ ВІДНОВЛЕННЯ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ ДІЇ АГРЕСИВНИХ ФАКТОРІВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В огляді літератури наводяться сучасні уявлення про важливу роль L-аргініну у механізмах репаративної регенерації, висвітлюють певні стреспротективні, антиоксидантні, антигіпоксичні властивості цієї амінокислоти. Підкреслюється доцільність розробки нових медичних технологій із системним і місцевим застосуванням L-аргініну для попередження негативних наслідків хірургічної травми та прискорення загоєння ран, що має особливе значення для військово-польової хірургії.*

Ключові слова: L-аргінін, хірургічна травма, післяопераційний стрес, рановий процес, хірургічний шовний матеріал.

*Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).*

В останні роки детально досліджені такі складові патогенезу хірургічної травми:

1) рановий процес з розвитком гемодинамічних, метаболічних та імунних порушень [13,24,39,51,55] та можливим розвитком синдромів системної запальної відповіді (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [55,60] та компенсаторної протизапальної відповіді (compensatory anti-inflammatory response syndrome; характеризується низьким рівнем прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів (ІЛ) -1 $\beta$ , -12 та інтерферону- $\gamma$  та помітним підвищенням протизапальних цитокінів – ІЛ-6, -10) [54,60];

2) хірургічний стрес [3,24,48];

3) ноцицептивні механізми та побічна дія анестетиків [4,42,58];

4) операційна крововтрата [15].

У деяких сприйнятливих осіб все це може призводити до розвитку синдрому поліорганної недостатності (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) і смерті [22]. SIRS, сепсис та MODS вносять значний внесок у післяопераційну летальність.

Первинні прояви хірургічної травми пов'язані зі зниженням метаболічних процесів протягом 24 годин після хірургічного втручання [60]. Надалі розвивається катаболічна фаза тривалістю до 2 тижнів, спрямована на досягнення корисного результату елімінації масиву чужорідних тканин. У крові підвищується рівень кортизолу, соматотропного гормону (СТГ), глюкагону, антидіуретичного гормону, пролактину і катехоламінів, пригнічується секреція інсуліну [60].

Посилення секреції стрес-реалізуючих гормонів призводить до перерозподілу субстратів і джерел енергії, мобілізованих нейроендокринною катаболічною системою з депо жирових, м'язових клітин та інших джерел. Під час цієї фази пригнічується синтез білка, активується протеоліз (особливо у м'язах) та ліполіз [63], підвищується рівень амінокислот, необхідних для синтезу білків гострої фази у печінці.

Після катаболічної фази починається анаболічна. Для неї притаманне підвищення активності інсуліну, відновлення втраченої м'язової маси і позитивний азотистий баланс [46,60].

Хірургічна травма закладає основи функціональних розладів, які продовжують діяти і в післяопераційному періоді.

В останні роки показана роль хірургічних шовних матеріалів (ХШМ) у патогенезі ушкоджень, викликаних хірургічною травмою [16]. Якщо раніше ХШМ вважалися виключно пасивними засобами з'єднання тканин і їхня біологічна дія виявлялася поза увагою дослідників, то в наш час ситуація істотно змінилася.

Повідомляється, що новою вимогою до сучасного покоління ХШМ є наявність певних фармакологічних властивостей, спрямованих на профілактику ускладнень, обумовлених операцією, і забезпечення лікувального впливу на основне чи супутнє захворювання [16,59]. Тобто, ХШМ повинні активно брати участь у процесах загоєння хірургічної рани та позитивно впливати на системні процеси в організмі. Видається за можливе за допомогою надання нитці спрямованої фармакологічної активності тією чи іншою мірою попереджати або коригувати те тільки місцеві, але і системні порушення, викликані агресивними чинниками хірургічної травми [29,31,13,53]. Полімерні волокна розглядаються як засоби постачання у locus morbi лікарських засобів [47].

В останні роки повідомляється про вплив L-аргініну на місцеві та системні процеси відновлення організму після дії агресивних факторів хірургічної травми.

*Вплив L-аргініну на перебіг ранового процесу.* В літературних джерелах підкреслюється здатність L-аргініну поліпшувати плин ранового процесу, механічної травми та синдрому системної запальної відповіді [40, 65, 66]. Так, L-аргінін підсилює проліферацію Т-лімфоцитів, поліпшує функції і морфологічні характеристики ентероцитів, підвищує концентрацію інсуліну та інсуліноподібного фактора росту в плазмі крові, поліпшує азотистий баланс у хворих на злоякісні пухлини, активує процеси мітогенезу лімфоцитів.

Репаративну здатність L-аргініну пояснюють можливістю утворення проліну – важливого компоненту сполучної тканини, з якого, у свою чергу, утворюється гідроксипролін [65].

Доведена здатність L-аргініну стимулювати продукцію СТГ [66], який впливає на активність фібробластів, утворення грануляційної тканини та експресію гену інсуліноподібного фактора росту-1 у вогнищі ранового запалення. Призначення L-аргініну істотно знижує втрати азоту і маси тіла після травми та хірургічного втручання [65]. Призначення L-аргініну (через СТГ-опосередкований механізм) збільшує м'язову масу, зменшує жирові відкладення.

L-аргінін є попередником орнітину. Останній за участю орнітиндекарбоксилази перетворюється у путресцин, на основі якого потім утворюються інші поліаміни – спермідин і спермін, що містяться в клітинах усіх органів і локалізовані переважно у ядрі [56]. Путресцин утворюється також з продукту декарбоксилювання L-аргініну – агматину – під дією агматинази.

Поліаміни розглядаються як універсальні внутрішньоядерні посередники впливу соматомедінів, а через них – і СТГ, на процеси проліферації. Вони входять до складу хроматину та беруть участь у реплікації ДНК. Доведено, що концентрація поліамінів значно збільшується у період активної мітотичної активності клітин [56].

*Вплив L-аргініну на механізми психоемоційного стресу.* Останній також є важливим агресивним фактором оперативного втручання [3]. Психоемоційна напруга, очікування лікувальних та діагностичних маніпуляцій, страх і біль істотно позначаються на тяжкості післяопераційних ускладнень.

Smruga M. et al. [64] при проведенні подвійного сліпого, плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження виявили, що тижневе пероральне введення L-аргініну (2,64 г на добу) та L-лізину (2,64 г на добу) зменшує ознаки стрес-індукованої тривожності та базального рівня кортизолу в слині і хромограніну-A (слинного маркеру активності симпато-адреналової системи).

Однією з важливих властивостей L-аргініну є здатність забезпечувати відновлення організму при астенії, яка значно погіршує якість життя хворих. На основі солі аргініну аспартату створений антиастенічний засіб, який субстратно активує клітинний метаболізм, регулює вміст глюкози крові під час м'язового навантаження і зменшує лактат-ацидоз, покращує роботу м'язів, виявляє ноотропну дію, перешкоджає порушенню обміну медіаторних амінокислот під впливом стресу, підвищує фосфорилування ряду білків [1].

Примітно, що L-аргінін є попередником γ-аміномасляної кислоти та NO [66], які є компонентами ендогенної стрес-лімітуючої системи. Повідомляється, що введення L-аргініну виявляє позитивний психотропний ефект, поліпшує настрій, збільшує бадьорість, значно послаблює симптоми депресії, покращує пам'ять, активність і увагу [14].

Введення L-аргініну щурам зі стресорними пошкодженнями шлунка та пептичною виразкою

виявляє протективний ефект на слизову оболонку шлунка, зменшує ступінь катаболізму захисних білків шлункового слизу, пригнічує підвищену активацію ПОЛ, нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал та гемоциркуляцію, що супроводжується істотним послабленням деструктивних змін [62].

За даними Л.В. Скотнікової та В.О. Костенка [29], імплантація в міжм'язовий карман передньої черевної стінки кетгуту, модифікованого L-аргініном, на тлі хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу обмежує на 3-тю добу післяопераційного періоду процес деполімеризації фуко-, сіалоглікопротеїнів та глікозаміногліканів слизової оболонки шлунка, істотно зменшує множинність виразок та виразковий індекс. Це, на думку авторів, підтверджує можливість реалізації системних антистресорних ефектів при застосуванні L-аргініну, іммобілізованого на ХШМ.

*Вплив L-аргініну на ноцицептивні механізми.* Alves D.P. et al. [38] в експерименті на тваринах виявили, що L-аргінін, введений у дозі 100; 200 або 400 мг у лапу щура) значно протидіє карагінан-індукованій гіперальгезії, збільшує поріг больової чутливості. На підставі отриманих результатів автори роблять висновок, що шлях L-аргінін/NO/цГМФ виконує функцію ендогенного модулятора периферичної запальної гіперальгезії.

Северьянова Л.А. та співавт. [25] дослідили вплив малих доз L-аргініну (від 15 до 450 мг/кг) на ефекторні ланки гуморальної та клітинної імунної відповіді у щурів і активність нейтрофілів у мишей за умов емоційно-больового стресу. Автори встановили здатність цієї амінокислоти посилювати гуморальну імунну відповідь, підвищувати фагоцитару активність нейтрофілів, пригнічувати розвиток реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

*Вплив L-аргініну на наслідки масивної крововтрати.* В останні роки експериментально доведено позитивний ефект L-аргініну за умов дії ще одного агресивного фактору хірургічної травми – крововтрати. Так, Г.В. Гришина та співавт. [6] виявили, що введення L-аргініну тваринам у стані геморагічного шоку покращує функцію легенів після крововтрати, активує макрофаги, попереджає розвиток уражень слизової оболонки шлунка, покращує кровотік у селезінці. Автори вважають за можливе впливати через L-аргінін/NO-залежний механізм на ендотелійзалежну регуляцію судинного тонуусу, що забезпечує перфузію життєво важливих органів.

*Вплив L-аргініну на окиснювальні процеси у тканинах.* Процеси вільнорадикального окиснення мають принципове значення у механізмах ранового процесу, больового синдрому, побічної дії анестетиків та операційного стресу, що розвиваються внаслідок оперативного втручання [3, 11, 12]. Порушення окиснювально-антиоксидантного гомеостазу виявляються на всіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці:

доопераційному, під час хірургічного втручання та у післяопераційному періоді.

Ijaz S. et al. [45] в експерименті на щурах лінії Sprague-Dawley виявили здатність L-аргініну при введенні у дозах, що послідовно збільшуються, позитивно впливати на мікроциркуляцію і тканинну оксигенацію у печінці, що, на думку авторів, збільшує її резистентність до ішемічно-реперфузійної травми. Отримані результати, за думкою авторів, є підставою для подальшого застосування L-аргініну з терапевтичною метою при пересадці печінки з помірним стеатозом.

Филимоненко В.П. та співавт. [34] при відтворенні експериментального рабдоміолізу виявили, що введення L-аргініну запобігає накопиченню ТБК-реагуючих продуктів та протеїнових карбонільних похідних і нормалізує супероксиддисмутазу та каталазу активність у серці щурів. Автори вважають, що захисний вплив попереднього введення L-аргініну може бути обумовлений не тільки утворенням NO, але і антиоксидантними та антирадикальними властивостями самої амінокислоти.

Милютіна Н.П. та співавт. [21] показали, що L-аргінін в модельних системах гальмує утворення супероксидного аніон-радикала ( $O_2^-$ ), а також зменшує вміст продуктів ПОЛ *in vitro* і *in vivo* за умов висотної гіпоксії.

Повідомляється, що застосування L-аргініну *in vivo* знижує рівень продукції  $O_2^-$ , підвищує накопичення NO при ішемічному / реперфузійному пошкодженні скелетних м'язів [49].

Нещодавно показано системний характер обмеження продукції  $O_2^-$  при введенні L-аргініну у складі ХШМ за умов хірургічної травми [27-29]. Автори показали здатність L-аргініну, введеного у складі кетгуту, пригнічувати ПОЛ та активувати компоненти АО системи в крові, слизової оболонки шлунка та печінці щурів.

Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником оксиду азоту. Молекула NO відіграє важливу роль у функціонуванні всіх функціональних систем організму. Здатність NO стимулювати загоєння ран доведена як експериментально, так і клінічно [36, 57].

Молекула NO є однією з найбільш дрібних відомих молекул – біологічних месенджерів. Завдяки хімічній простоті, ефекти NO можуть регулюватися виключно його концентрацією та стабільністю. NO легко проникає крізь мембрани клітин, не потребує каналів або рецепторів. Ініційований NO сигнальний період досить короткий, оскільки NO швидко окиснюється з перетворенням у нітриту та нітрату. Ось чому біологічні ефекти NO обмежені місцем його утворення.

Мішенню для NO в більшості випадків є генова частина розчинної гуанілатциклази. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізі-

ологічних ефектів NO. Проте відомі й інші фізіологічні ефекти NO, незалежні від активації гуанілатциклази або навіть NO-синтази (NOS), включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів та інших біомолекул [61].

Однієї з мішеней дії NO є матрична РНК. У цьому зв'язку інтерес має здатність NO та його похідних експресувати ряд найважливіших білків і ферментів, причому як на рівні транскрипції, так і трансляції (стрес-білків, феритину, білків АО захисту, ядерного білка p53, відповідального за попередження пухлинної трансформації клітини, та інших протеїнів) [19,61].

Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофільних гранулоцитів на патогенні мікроорганізми тощо) і контролю нейрональних функцій (передача сигналу в нейронах, синаптична пластичність в центральній нервовій системі, осциляторна активність нейрональної мережі, регуляція больової чутливості, нейропротекція) [18]. В органах травлення NO виконує роль нейротрансмітера у неадренергічних-нехолінергічних нейронах, бере участь у регуляції процесів секреції, моторики, транспорту води та електролітів [43].

Роль NO у підтриманні судинного гомеостазу виявляється у регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регуляції окиснювальних процесів.

NO здатний обмежувати негативну дію стресу шляхом прямого зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення (за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів), нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та гемоциркуляції, що визначає послаблення або усунення деструктивних змін [52,62].

Окрім того, для NO притаманні власні антиоксидантні властивості [7,37]. Ця молекула здатна взаємодіяти з алкілпероксильними й алкоксильними радикалами, зв'язувати вільні іони заліза у складі нітрозильних комплексів, що пригнічує реакції вільно-радикального окиснення, які каталізуються редокс-активними іонами заліза, захищає біополімери від окисної модифікації шляхом нітрозилування гему та відновлення оксоферилформ гемопротеїнів, активує синтез цитопротекторних білків теплового шоку сімейства HSP-70, які здатні підсилювати відновлення ушкоджених тканин.

У літературі наводяться численні дані про те, що антигіпоксичний і протиішемічний ефекти NO обумовлені функціонуванням саме конститутивних ізоформ NOS, що забезпечують постійну продукцію невеликих концентрацій NO, у той час як негативні наслідки пов'язані з активацією індуцибельної NOS (iNOS), наслідком чого є багаторазове підвищення тканинної концентрації NO та його цитотоксична дія [26,30,43].

Проте ефекти NO є важкопрогнозованими, залежними від дії низки ендогенних та екзоген-

них факторів, залежними від співвідношення активностей різних ізоформ NOS [20].

Склярів О.Я. та співавт. [26] виявили, що при ульцерогенному коліті (введення щурам 4% розчину оцтової кислоти) в слизовій оболонці товстої кишки підвищується активність NOS: активність загальної NOS зростає від  $1,09 \pm 0,09$  до  $2,68 \pm 0,58$  мкмоль/хв  $\times$  г ( $p < 0,001$ ), ендотеліальної (eNOS) – на 21%, iNOS – в 6,9 раз. Вміст NO збільшується на 64%. Паралельно в крові знижується концентрація L-аргініну. Автори зазначають, що експериментальний ульцерогенний коліт супроводжується активацією процесів ПОЛ та зміною активності NOS – в основному різко зростає активність iNOS. Активація NOS обумовлює зменшення концентрації L-аргініну у плазмі крові та підвищення вмісту NO в слизовій оболонці товстої кишки. При цьому пригнічення iNOS аміногуанідином, за даними дослідників, активує процеси цитопротекції.

Введення L-аргініну на фоні ульцерогенного коліту призводить до зменшення рівня активності, вмісту нітрит-аніону, підвищення активності аргінази у слизовій оболонці товстої кишки [35]. При цьому суттєво обмежуються структурно-геморагічні ушкодження слизової оболонки товстої кишки: зменшується площа деструктивних змін, гістологічно збільшується площа неушкодженого слизового бар'єра, зменшується інтенсивність інфільтрації слизової оболонки нейтрофілами [26].

На певні конкурентні відносини між eNOS і iNOS звертають увагу і інші дослідники [50]. В експерименті з відтворенням ішемії та реперфузії тканин було виявлено значне збільшення виділення із сечею кінцевих продуктів метаболізму NO – нітритів і нітратів, а введення L-аргініну призводило не до підвищення, а до зниження екскреції нітратів і нітритів із сечею. Автори зробили висновок, що за умов ішемії та реперфузії в клітинах виникає дефіцит L-аргініну, що обумовлює пригнічення активності eNOS зі зниженням продукції NO та компенсаторною гіперактивацією iNOS. Це призводить до значного росту концентрації NO у клітинах, що негативно позначається на їхньому метаболізмі. Додаткове введення L-аргініну підтримує активність eNOS і перешкоджає активації iNOS.

Проте пероральний шлях надходження L-аргініну є недостатньо ефективним у порівнянні з інфузіями, тому що ця високополярна амінокислота погано всмоктується у кишечнику, особливо оперованому. Значна частина L-аргініну легко метаболізується мікрофлорою кишечнику і не надходить у кров'яне русло.

Відома також можливість негативної дії L-аргініну. Клінічні дослідження повідомляють про розвиток за цих умов диспепсичних розладів, спазмів м'язів шлунка та кишечнику, діареї [44]. В експерименті на щурах при внутрішньоочеревинному введенні L-аргініну у дозі понад 3 г/кг маси тварини спостерігається ускладнена вира-

зка шлунка та дванадцятипалої кишки [33] та гострий панкреатит [2,32]. Більш суттєві зміни відбуваються при застосуванні доз 4,5 і 5 г/кг.

В останні роки було доведена можливість прицільного введення L-аргініну у locus morbi у складі ХШМ. Головною перевагою такого шляху введення L-аргініну в організм є можливість створення необхідної концентрації безпосередньо у паравульнарних тканинах і попередження його утилізації у ході пресистемного (мікрофлорою кишечника) та системного метаболізму [16].

Наявність у молекулі L-аргініну електричного заряду дозволила іммобілізувати електролізним методом цю сполуку на ХШМ, що містить колаген (кетгут, біофіл, колагенові нитки) [23]. В останні роки НВО "Біополімер" (м. Полтава) розробило технологію введення L-аргініну у структуру синтетичного ХШМ, що розсмоктується, на основі полігліколевої кислоти.

Показано, що введення L-аргініну (системне та у складі полігліколідної хірургічної нитки) обмежує процеси окиснювального стресу, підвищує вміст макроергічних сполук та енергетичний потенціал у паравульнарних тканинах тонкої кишки (після ентеротомії) [9]. Виявлено, що за відсутності додаткового внесення L-аргініну у паравульнарні тканини з функціональною активністю як iNOS, так і нейрональної ізоформи (nNOS), а також аргінази пов'язані процеси деструктивного характеру (підсилення вільнорадикальних реакцій, зниження енергетичного потенціалу, дезорганізація сполучної тканини) в паравульнарних тканинах тонкої кишки на 3 добу після ентеротомії. У той же час, функціонування nNOS та аргінази за умов додаткового надходження у паравульнарні тканини L-аргініну (у складі шовного матеріалу) позитивно впливає на перебіг вільнорадикальних процесів, збільшує енергетичний потенціал та обмежує дезорганізацію сполучної тканини тонкої кишки [9,10].

Автори повідомляють, що застосування у якості шовного матеріалу полігліколідної нитки, модифікованої L-аргініном, прискорює перехід ранового запалення у паравульнарних тканинах тонкої кишки на макрофагально-моноцитарну (на 3 добу після ентеротомії) та фібробластичну стадії (на 3 добу післяопераційного періоду) [8].

В експерименті на білих щурах та собаках показано, що введення L-аргініну у складі ХШМ прискорює процес загоєння паравульнарних тканин в зоні тонкокишкового анастомозу [17], в нирках після нефротомії [5].

Включення L-аргініну до складу кетгуту, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, суттєво впливає на системні зміни вільнорадикальних процесів у організмі щурів, зменшує у ранньому післяопераційному

періоді продукцію  $O_2^-$  мітохондріями у клітинах печінки [28], а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові [27].

Показано, що L-аргінін, введений у складі кет-

гугу, здатний коригувати стрес-індуковане зростання продукції  $O_2$  мікосомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки щурів, активацію ПОЛ у крові, слизовій оболонці шлунка та печінці, зниження антиоксидантного потенціала у тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, істотно зменшує множність виразок шлунка та виразковий індекс [29].

Таким чином, літературні джерела доводять важливу роль L-аргініну у механізмах репаративної регенерації, висвітлюють певні стреспротективні, антиоксидантні, антигіпоксичні властивості цієї амінокислоти. Все це обґрунтовує доцільність розробки нових медичних технологій із системним і місцевим застосуванням L-аргініну для попередження негативних наслідків хірургічної травми та прискорення загоєння ран, що має особливе значення для військово-польової хірургії.

### Література

- Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України плюс. – 2011. – №1. – С. 23-26.
- Береговенко І.М. Мікроциркуляторні й патоморфологічні зміни у розвитку експериментального гострого панкреатиту у щурів / І.М. Береговенко, Д.Ю. Зінченко // Дніпровський мед. часопис – 2008. – Т. 1, №1. – С. 16-24.
- Гвак Г.В. Хирургический стресс и естественные стресс-лимитирующие системы у детей : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.37 / Гвак Геннадий Владимирович. – М., 2005. – 158 с.
- Герман К.Б. Вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / К.Б. Герман. – Харків, 2008. – 19 с.
- Гончар С.В. Морфофункціональні особливості регенерації нирок, ушитих нитками, модифікованими L-аргініном, в ранні строки після експериментальної нефротомії / С.В. Гончар // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2009. – №1. – С.157-159.
- Гришина Г.В. Применение продуцента оксида азота L-аргинина при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте / Гришина Г.В., Гербут К.А., Ремизова М.И., Селиванов Е.А. // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2012. – Т. 154, №3. – С. 312-315.
- Гудков Л.Л. Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота / Л.Л. Гудков, К.Б. Шумаев, Е.И. Каленцова [и др.] // Биофизика. – 2007. – Т.52, №3. – С.503-509.
- Діхтенко Т.Г. Вплив L-аргініну, іммобілізованого на полігліколідні нитці, на патоморфологічні та морфометричні зміни у паравальнарних тканинах оперованої тонкої кишки щурів / Т.Г. Діхтенко, І.І. Старченко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, №2. – С. 138–141.
- Діхтенко Т.Г. Вплив L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на окиснювальний обмін у паравальнарних тканинах оперованої тонкої кишки (експериментальне дослідження) / Т.Г. Діхтенко, А.А. Левков, В.О. Костенко // Клін. хірургія. – 2013. – №9. – С. 66–69.
- Діхтенко Т.Г. Механізми впливу L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на інтегральні показники дезорганізації сполучної тканини оперованої тонкої кишки щурів / Т.Г. Діхтенко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, №1. – С. 336–338.
- Звягинцева Т.В. Свободнорадикальные процессы в патогенезе стресса / Т.В. Звягинцева, Е.В. Желнин, К.Б. Герман // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 2. – С. 313–315.
- Звягинцева Т.В. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте / Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман // Эксперим. і кліні. мед. – 2006. – № 4. – С. 38–41.
- Калайчева И.Б. Оценка уровня интраоперационного стресса как предиктора ранних системных осложнений хирургического вмешательства / И.Б. Калайчева, С.А. Сумин, И.А. Сараев // Курский научн.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2008. – №1. – С. 64-74.
- Каменский А.А. Оксид азота и поведение / А.А. Каменский, К.В. Савельева – М. : Изд-во МГУ, 2002. – 156 с.
- Кораблева Н.П. Возмещение операционной кровопотери в плановой хирургии с использованием кроссберегающих технологий : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.27 / Кораблева Наталья Петровна. – СПб., 2008. – 204 с.
- Костенко В.О. Перспективи створення нових хірургічних шовних матеріалів з біорегуляторною дією / В.О. Костенко, О.В. Лігонько, Т.Г. Діхтенко, Л.В. Скотнікова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №1. – С. 227-230.
- Левков А.А. Роль NO-синтазы і пероксинітриду у патогенезі розладів окиснювального метаболізму та бар'єрної функції тонкої кишки щурів за умов її гострої непрхідності : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. А. Левков. – Харків, 2011. – 20 с.
- Львова О.А. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы // Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. [и др.] // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – №4. – С. 20-35.
- Мануйлова Е.А. Роль окиси азота в регуляції експресії гистонових мРНК / Е.А. Мануйлова, К.Т. Турпаев, Е.В. Панкратова // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, №4. – С. 634-639.
- Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, №3. – С. 150-154.
- Милотина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии / Милотина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1990. – Т. 60, №3. – С.263–265.
- Новак В.Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність: патологіологічні та клінічні аспекти проблеми / В.Л. Новак, О.М. Оборін // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263–275.
- Пат. 39088 Україна, МПК А61 L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Гончар С.В., Проніа О.М., Костенко В.О., Скотнікова Л.В., Левков А.А. ; № u 2008 06857 ; Заявл. 19.05.2008 , Опубл. 10.02.2009 , Бюл. №3.
- Русина Н.А. Эмоциональный стресс хирургических и онкологических пациентов: личный и ситуационный факторы / Н.А. Русина, А.Т. Барабошин // Росс. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 15-24.
- Северьянова Л.А. Иммуотропные эффекты L-аргинина в исходном состоянии и в условиях эмоционально-болевого стресса / Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Долгинцев М.Е. // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". – 2007. – № 2. – С.5-11.
- Склярков О.Я. Роль NOS-синтазной системы та процесів ліпепероксидації в цитопротекторних механізмах за умов ультрарегенного коліту / О.Я. Склярков, Н.Б. Панасюк, О.Р. Джура // Эксперим. та кліні. фізіол. і біохім. – 2009. – № 1. – С. 38-44.
- Скотнікова Л. В. Системна дія нових модифікованих хірургічних ниток на вільнорадикальні процеси в крові щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного стресу / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – №2. – С. 39-43.
- Скотнікова Л. В. Системна дія нових модифікованих хірургічних ниток на вільнорадикальні процеси в тканинах печінки щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного стресу / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №2. – С. 79-84.
- Скотнікова Л. В. Стрес-протективна дія мексидолу та L-аргініну, іммобілізованих на хірургічному шовному матеріалі / Л.В. Скотнікова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №1. – С. 170-176.
- Сорокман Т.В. Роль монооксиду нітрогену в розвитку гастродуоденальної патології / Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Буковинськ. мед. вісн. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 136-139.
- Спосіб оцінки системної дії біологічно активних хірургічних шовних матеріалів / Костенко В.О., Левков А.А., Соловйова Н.В., Міщенко А.В., Денисенко С.В., Гришко Ю.М. // Інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я. Вип. 4 з проблеми "Нормальна і патологічна фізіологія". №286-2015. – Київ, 2015. – 4 с.
- Степанов Ю.М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинининдуцированное поражение поджелудочной железы / Ю.М. Степанов, И.В. Твердохлеб, О.Ю. Сиренко // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3. – С. 63-70.
- Трегуб Т.В. Експериментальна модель ускладненої виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у щурів: нові патологіологічні механізми та підходи стосовно лікування / Т.В. Трегуб // Бюл. IV читань ім. В.В. Підвисоцького; 26-28 травня 2005 р. – Одеса, 2005. – С.33-34.

34. Филимошенко В.П. Антиоксидантные эффекты L-аргинина в сердце крыс при экспериментальном рабдомиолизе / В.П. Филимошенко, И.В. Никитченко, П.А. Калиман // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 114-121.
35. Фоменко І.С. Зміни активності NO-синтазної системи та аргінази у слизовій оболонці товстої кишки при блокуванні прозапальних ензимів за умов експериментального коліту / І.С. Фоменко, П.О. Склярів, Н.Б. Панасюк [та ін.] // Таврич. мед.-біол. вестн. – 2012. – Т.15, № 3. – Ч. 1. – С. 361-363.
36. Шехтер А.Б. Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами ускоряют заживление кожных ран у животных / А.Б. Шехтер, Т.Г. Руденко, В.А. Сереженков, А.Ф. Ванин // Биофизика. – 2007. – Т.52, №3. – С.539-547.
37. Шумаев К.Б. Антиоксидантные и прооксидантные свойства метаболитов оксида азота / К.Б. Шумаев, С.А. Губкина, А.А. Губкин [и др.] // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии : XIV Международная конференция и дискуссионный научный клуб : мат. конф. Т. 8. – Ялта – Гурзуф, 2006. – С.416-417.
38. Alves D.P. NO/cGMP production is important for the endogenous peripheral control of hyperalgesia during inflammation / D.P. Alves, P.G. da Motta, T.R. Romero [et al.] // Nitric Oxide. – 2013. – V.15, №28. – P. 8-13.
39. Banz V.M. Validation of the estimation of physiologic ability and surgical stress (E-PASS) score in liver surgery / V.M. Banz, P. Studer, D. Inderbitzin, D. Candinas // World J Surg. – 2009. – V.33, №6. – P. 1259-1265.
40. Barbul A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis / A. Barbul, A. Uliyargoli // Crit Care Med. – 2007. – V.35, № 9 Suppl. – P. S564-S567.
41. De Simone S. Development of silver nano-coatings on silk sutures as a novel approach against surgical infections / S. De Simone, A.L. Gallo, F. Paladini [et al.] // Mater Sci: Mater Med. – 2014. – V. 25, №9. – P. 2205-2214.
42. Diatta B. Post surgical pain: pathophysiological and therapeutic approaches / B. Diatta, K.A. Wade, C.A. Soumaré // Dakar Med. – 2007. – V. 52, №3. – P. 153-159.
43. Dijkstra G. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract / G. Dijkstra, H. van Goor, P.L. Jansen, H. Moshage // Curr Opin Investig Drugs. – 2004. – V.5, №5. – P. 529-536.
44. Grimble G.K. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids / G.K. Grimble // J Nutr. – 2007. – V.137. – P. 1693S-1701S.
45. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // Microvasc Res. – 2009. – №78. – P. 206-211.
46. Jakob S.M. Perioperative metabolic changes in patients undergoing cardiac surgery / S.M. Jakob, Z. Stanga // Nutrition. – 2010. – V. 26, №4. – P. 349-353.
47. Joshi M. Advances in topical drug delivery system: micro to nanofibrous structures / M. Joshi, B. S. Butola, K. Saha // J Nanosci Nanotech. – 2014. – V.14, №1. – P. 853-867.
48. Kehlet H. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J.B. Dahl // Lancet. – 2003. – V.362, №9399. – P. 1921-1928.
49. Kim J.H. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats / Kim J.H., Bugaj L.J., Oh Y.J. [et al.] // J Appl Physiol. – 2009. – V.107, №4. – P. 1249-1257.
50. Kosaka H. Induction of LOX-1 and iNOS expressions by ischemia-reperfusion of rat kidney and the opposing effect of L-arginine / Kosaka H., Yoneyama K, Zhang L. [et al.] // FASEB J. – 2003. – V. 17, №6. – P. 636-643.
51. Küçükakin B. Modification of surgical stress response by perioperative melatonin administration / B. Küçükakin // Dan Med Bull. – 2010. – V. 57, №5. – P. 1-18.
52. Kwiecien S. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P.C. Konturek, S.J. Konturek // J Phys Pharm. – 2002. – V.53, №4. – P. 761-773.
53. Lee D.H. Anti-inflammatory drug releasing absorbable surgical sutures using poly(lactic-co-glycolic acid) particle carriers / D.H. Lee, T.Y. Kwon, K.H. Kim [et al.] // Polym Bull. – 2014. – V.71, №8. – P. 1933-1946.
54. Marik P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment / Marik P.E., Flemmer M. // Trauma Acute Care Surg. – 2012. – V.73, №4. – P. 801-808.
55. Menger M.D. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? / M.D. Menger, B. Vollmar // Langenbecks Arch Surg. – 2004. – V.389, №6. – P. 475-484.
56. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin Nutr. – 2005. – V. 24, №2. – P. 184-197.
57. Naderpour M. Dietary L-arginine and cutaneous wound healing / M. Naderpour, J.S. Rad, E. Ayat [et al.] // Ital J Anat Embryol. – 2008. – V. 113, №3. – P. 135-142.
58. Nau C. Pathophysiology of chronic postoperative pain / C. Nau // Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2010. – Bd.45, №7-8. – S. 480-486.
59. Neligan P.C. Bioactive sutures / P.C. Neligan // Plast Reconstr Surg. – 2006. – V. 118, №7. – P. 1645-1647.
60. Ni Choileain N. Cell response to surgery / N. Ni Choileain, H.P. Redmond // Arch Surg. – 2006. – V.141, №11. – P. 1132-1140.
61. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro eds. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
62. Ohta Y. L-arginine protects against stress-induced gastric mucosal lesions by preserving gastric mucus / Y. Ohta, K. Nishida // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2002. – V.29, №1-2. – P.32-38.
63. Singer M. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation / M. Singer, V. De Santis, D. Vitale, W. Jeffcoate // Lancet. – 2004. – V. 364. – P. 545-548.

## Реферат

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Гришко Ю.М.

Ключевые слова: L-аргинин, хирургическая травма, послеоперационный стресс, раневой процесс, хирургический шовный материал.

В обзоре литературы приводятся современные представления о важной роли L-аргинина в механизмах репаративной регенерации, освещаются определенные стресспротективные, антиоксидантные, антигипоксические свойства этой аминокислоты. Подчеркивается целесообразность разработки новых медицинских технологий с системным и местным применением L-аргинина для предупреждения негативных последствий хирургической травмы и ускорения заживления ран, что имеет особое значение для военно-полевой хирургии.

## Summary

EFFECT OF L-ARGININE ON LOCAL AND SYSTEMIC PROCESSES OF BODY RESTORING AFTER AGGRESSIVE FACTORS OF SURGICAL TRAUMA

Hryshko Yu. M.

Key words: L-arginine, surgical trauma, postoperative stress, traumatic process, surgical suture material.

This review article focuses on the analysis of the modern conceptions on the important role of L-arginine in the mechanisms of reparative regeneration as well as highlights certain stress-protective, antioxidant, anti-hypoxic properties of this amino acid. It has been emphasized that the development of novel medical technologies with systemic and local application of L-arginine to prevent the negative effects of surgical trauma and accelerate wound healing is of great appropriateness, especially in the field of military surgery.