

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.381-002-092.4:616.36:612.111.19:577.175.44:612.56

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-17-27>

Поступила в редакцию 22.06.2022

Received 22.06.2022

Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь***О ЗНАЧИМОСТИ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КУПФЕРА
В РАЗВИТИИ ВТОРИЧНОЙ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ
И ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА
У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

Аннотация. Перитонит является одним из тяжелейших осложнений различных заболеваний и поврежденных органов брюшной полости. Диагноз перитонита в общем смысле подразумевает любую форму и степень выраженности воспаления брюшины. В настоящее время проблема перитонита остается актуальной, несмотря на имеющиеся достижения научно-технического прогресса. Так, несмотря на успехи современной хирургии, достижения асептики и антисептики, достаточно широкие возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, частота возникновения перитонита и летальность от него остаются на высоком уровне.

Целью исследования являлось выяснение значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита у крыс снижается активность аргиназы печени, повышается содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, развивается вторичная атерогенная дислипидемия. В изменениях содержания общего холестерина в печени, общего холестерина, холестерина липопротеинов, уровня йодсодержащих гормонов в крови и температуры тела при перитоните участвуют аргиназа печени и клетки Купфера. Снижение активности клеток Купфера при перитоните сопровождается повышением уровня трийодтиронина в крови, менее выраженным снижением активности аргиназы печени и ослаблением развития характерных изменений содержания общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в крови и препятствует развитию вторичной дислипидемии. Депрессия аргиназы печени в условиях перитонита усугубляет изменение содержания общего холестерина в липопротеинах крови и печени, трийодтиронина в крови и способствует развитию вторичной дислипидемии.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, клетки Купфера, аргиназа печени, холестерин липопротеинов, йодсодержащие гормоны, печень

Для цитирования: Чепелева, Е. Н. О значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 17–27. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-17-27>

Elena N. Chepeleva, Frantisek I. Vismont*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus***ON THE SIGNIFICANCE OF THE ACTIVITY OF LIVER ARGINASE AND KUPFFER CELLS
IN THE DEVELOPMENT OF SECONDARY ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA AND THE FORMATION
OF THYROID STATUS IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS**

Abstract. Peritonitis is one of the most severe complications of various diseases and injuries of the abdominal organs. The diagnosis of peritonitis in a general sense implies any form and severity of inflammation of the peritoneum. Currently, the problem of peritonitis remains actual, despite the achievements of scientific and technological progress. So, despite the successes of modern surgery, the achievements of asepsis and antisepsis, the rather wide possibilities of antibacterial, infusion and detoxification therapy, the incidence of peritonitis and mortality from it remain at a high level.

The aim of the study was to elucidate the significance of the activity of liver arginase and Kupffer cells in the development of secondary atherogenic dyslipidemia and the formation of thyroid status in rats with experimental peritonitis.

It has been established that under conditions of experimental peritonitis in rats, the activity of liver arginase decreases, the content of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ increases and the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood decreases, secondary atherogenic dyslipoproteinemia develops. Liver arginase and Kupffer cells are involved in changes in the content of total cholesterol in the liver, total cholesterol, lipoprotein cholesterol, the level of iodine-containing hormones in the blood and body temperature in peritonitis. A decrease in the activity of Kupffer cells in peritonitis is accompanied by an increase in the level

of triiodothyronine in the blood, a less pronounced decrease in the activity of liver arginase and a weakening of the development of characteristic changes in the content of total cholesterol in the liver, lipoprotein cholesterol in the blood and prevents the development of secondary dyslipoproteinemia. Depression of liver arginase in conditions of peritonitis aggravates changes in the content of total cholesterol in blood and liver lipoproteins, triiodothyronine in the blood and contributes to the development of secondary dyslipoproteinemia.

Keywords: experimental peritonitis, Kupffer cells, liver arginase, cholesterol lipoproteins, iodine-containing hormones, liver

For citation: Chepeleva E. N., Vismont F. I. On the significance of the activity of liver arginase and Kupffer cells in the development of secondary atherogenic dyslipidemia and the formation of thyroid status in rats with experimental peritonitis. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 17–27 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-17-27>

Введение. Перитонит – локальная, регионарная или системная воспалительная реакция организма на развитие деструктивного и инфекционного процесса в органах брюшной полости, сопровождающаяся развитием абдоминального сепсиса с полиорганной дисфункцией [1]. Перитонит представляет собой системный ответ организма на вовлечение брюшины в патологический процесс, в основе которого лежит комплекс патологических реакций, проявляющийся тяжелойшей общей интоксикацией, нарушением водно-электролитного баланса и нарушением функций жизненно важных органов. Брюшина неизбежно реагирует на воспалительные или травматические изменения органов брюшной полости, что наряду с обширной площадью брюшины, исключительной важностью выполняемых ею функций, стремительным прогрессированием патологического процесса в замкнутой брюшной полости и тяжелым течением не оставляет сомнений в опасности перитонита для жизнедеятельности организма [1, 2].

Перитонит является хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой. Несмотря на прогресс современной хирургии и реаниматологии, обширные возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, летальность при распространенном перитоните составляет порядка 30 %, резко возрастая (до 50–70 %) у пациентов с терминальной стадией перитонита [3, 4]. В связи с этим поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях и перитоните в частности является одной из актуальных задач современной медицины.

Проведенные за последние десятилетия исследования позволили по-новому взглянуть на проблему перитонита и оценить роль печени в этом процессе [1, 5–7].

Известно, что печеночная недостаточность сопровождается значительными нарушениями обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов (в частности, нарушения обмена липопротеинов (ЛП) сыворотки крови) [6–11]. Предполагается, что холестерин (ХС) ЛП, являясь важнейшим фактором поддержания физико-химических свойств и функций клеточных мембран, основным субстратом для стероидогенеза, обеспечивает формирование компенсаторного ответа организма на инфекцию [12].

Показано, что при септических состояниях и перитоните имеет место выраженная эндотоксинемия. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении аргиназы печени и клеток Купфера (КК) в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии, в процессах детоксикации и элиминации эндотоксинов в печени [13–19]. Установлено, что патогенные эффекты эндотоксинов на метаболизм и функции различных клеток и гепатоцитов, в частности при перитоните, связаны с усиленной продукцией КК целого ряда цитокинов, а также монооксида азота (NO) [20, 21], под воздействием которых происходят изменения в системе нейроэндокринной регуляции органов и систем [13, 15, 17].

Рядом исследователей выявлено, что печень участвует в регуляции обмена ХС ЛП сыворотки крови, метаболизме гормонов и физиологически активных веществ и, в частности, гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [22–24].

Однако, несмотря на то что исследования по выяснению роли функционального состояния печени в патогенезе септических состояний многочисленны, значимость активности аргиназы печени и КК в процессах изменения липидного профиля, метаболизма ХС ЛП крови, уровня йодсодержащих гормонов в плазме крови и температуры тела при перитоните остается во многом не изученной.

Цель исследования – выяснить значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на 124 взрослых белых крысах обоего пола массой 180–220 г. До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания содержания ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра), соблюдая термонеутральные условия (20–22 °С).

Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – CLP (*cecal ligation and puncture*) [25]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). Пассажи пищевых масс при этом не нарушался. По данным литературы, через 18–24 ч после CLP-операции у животных развивается тяжелый полимикробный сепсис, который сопровождается выраженной полиорганной недостаточностью [25, 26]. В качестве контроля использовали ложнопериабдоминальных (ЛО) крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным ушивали брюшную стенку и через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Селективную депрессию КК вызывали у животных за 12 ч до CLP-операции или ложной операции путем внутривенного введения водного раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг. Считается, что $GdCl_3$ является селективным ингибитором КК [16, 17]. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [27].

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось за максимально короткое время после декапитации. Суммарную фракцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу M. Burstein, J. Samaille [28]. Для определения содержания общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой [29]. Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови оценивали с помощью реакции Либермана–Бурхарда, а содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП – по формуле $ХС\ ЛПОНП + ЛПНП = \text{общий ХС сыворотки крови} - ХС\ ЛПВП$.

Коэффициент атерогенности рассчитывали по следующей формуле: коэффициент атерогенности = $(ХС\ ЛПОНП + ЛПНП) / ХС\ ЛПВП$.

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^- / NO_2^-) [30], содержание общего трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови – радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

Тяжесть поражения печени оценивали по изменению соотношения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (АлАТ/АсАТ) в сыворотке крови. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови определяли колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом [31].

У всех животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация) измеряли ректальную температуру. Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представляли в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у всех крыс развиваются некротические изменения в слепой кишке, отмечаются перитонит с выпотом в брюшную полость и парез кишечника, имеются выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев – геморрагический конъюнктивит и диарея.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита через 24 ч после CLP-операции, но не у ЛО крыс, ректальная температура снижалась на $1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ – с $37,9 \pm 0,09$ до $36,8 \pm 0,21\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 12$). Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови животных с перитонитом через 24 ч после CLP-операции возрастала. Развитие перитонита у крыс ($n = 10$) сопровождалось повышением активности АлАТ в сыворотке крови по сравнению с данным показателем у ЛО животных ($n = 10$) на $71,2\%$ ($p < 0,01$): активность составляла $0,59 \pm 0,05$ мккат/л у ЛО крыс и $1,01 \pm 0,09$ мккат/л у опытных животных после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях возрастала по сравнению с ее активностью у ЛО животных на $15,5\%$ ($p < 0,05$) и составляла $0,84 \pm 0,04$ мккат/л у ЛО крыс ($n = 10$) и $0,97 \pm 0,05$ мккат/л у опытных животных ($n = 10$). Соотношение активностей АлАТ/АсАТ составляло $0,70 \pm 0,04$ у ЛО крыс и $1,04 \pm 0,08$ у животных с перитонитом.

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс после CLP-операции повышалось на $14,1\%$ ($p < 0,05$): у ЛО животных ($n = 10$) оно составляло $0,298 \pm 0,007$ мг/100 мг ткани, а у крыс с перитонитом ($n = 10$) – $0,340 \pm 0,014$ мг/100 мг ткани. Кроме того, отмечались повышение уровня общего ХС в сыворотке крови на $23,3\%$ ($p < 0,05$) – с $2,66 \pm 0,14$ ммоль/л ($n = 10$) до $3,28 \pm 0,11$ ммоль/л ($n = 10$) и выраженные изменения в содержании ХС различных классов ЛП в сыворотке крови крыс: содержание ХС ЛПВП по сравнению с таковым у ЛО животных снижалось на $37,1\%$ ($p < 0,01$) – с $1,32 \pm 0,09$ ммоль/л ($n = 10$) до $0,83 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$), уровень ХС ЛПОНП + ЛПНП повышался на $82,8\%$ ($p < 0,001$) – с $1,34 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$) до $2,45 \pm 0,08$ ммоль/л ($n = 10$). Установлено, что в условиях перитонита имеет место возрастание коэффициента атерогенности (Ка) на $189,2\%$ ($p < 0,001$) – с $1,02 \pm 0,07$ ед. у ЛО крыс ($n = 10$) до $2,95 \pm 0,08$ ед. у опытных животных ($n = 10$).

Как следует из результатов исследования, повышение коэффициента атерогенности обусловлено как понижением содержания ХС ЛПВП, так и, главным образом, увеличением содержания ХС суммарных фракций ЛПОНП + ЛПНП в крови, что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислипотеинемии.

Обнаружено, что при перитоните через 24 ч после CLP-операции имеет место снижение в плазме крови крыс уровня T_4 на $69,7\%$ ($p < 0,05$) и содержания T_3 на $24,1\%$ ($p < 0,05$): с $48,40 \pm 9,5$ нмоль/л у ЛО крыс ($n = 8$) до $14,67 \pm 1,6$ нмоль/л у опытных животных ($n = 8$) и с $1,62 \pm 0,12$ нмоль/л ($n = 8$) до $1,23 \pm 0,07$ нмоль/л ($n = 8$) соответственно.

Выявлено, что в этих условиях у крыс изменяются активность аргиназы печени и содержание в плазме крови $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – конечных продуктов деградации NO. Развитие перитонита у крыс приводило к снижению активности аргиназы печени на $31,3\%$ ($p < 0,05$) и к повышению концентрации $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови животных на $81,8\%$ ($p < 0,05$). Активность аргиназы печени и концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови крыс с перитонитом ($n = 8$) составляли $3,1 \pm 0,26$ мкмоль мочевины/г ткани·ч и $9,58 \pm 1,27$ мкмоль/л.

Учитывая, что КК играют важную эндотоксинэлиминирующую и эндотоксинобезвреживающую функцию в организме и в образовании целого ряда цитокинов, а также NO, участвующих в регуляции процессов жизнедеятельности, в частности в обмене тиреоидных гормонов и ЛП крови, были основания полагать, что в выявленных изменениях тиреоидного статуса организма, содержания ХС ЛП и температуры тела в условиях перитонита, сопровождающегося печеночной дисфункцией, могут иметь значение и КК.

Подтверждение было получено в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения температуры тела, активности аргиназы печени, содержания ХС ЛП, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и тиреоидных гормонов в плазме крови в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК GdCl_3 .

Обнаружено, что действие в организме крыс $GdCl_3$ в дозе 10 мкг/кг (дозе, подавляющей эндотоксинобезвреживающую функцию КК) сопровождается изменением температуры тела и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови животных. Внутривнутрибрюшинное введение раствора $GdCl_3$ приводило через 12 ч после введения препарата к повышению температуры тела на 1,1 °С ($p < 0,05$; $n = 12$) по сравнению с таковой у контрольных животных (внутрибрюшинное введение 1,0 мл физраствора). Через 12 ч после введения препарата уровень T_3 в плазме крови крыс возрастал на 171,4 % ($p < 0,05$; $n = 8$), а концентрация T_4 в крови была на 38,9 % ниже ($p < 0,05$; $n = 8$), чем в контрольной группе.

Депрессия КК $GdCl_3$ сопровождалась менее выраженным снижением активности аргиназы печени и ослабляла развитие характерных изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, общего ХС в печени и ЛП крови, а также температуры тела у крыс с перитонитом. Опыты показали, что предварительное (за 12 ч до CLP-операции) введение крысам $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг приводит к менее значимому снижению содержания общего T_4 в их крови, чем у животных контрольной группы ($n = 8$), подвергнутых CLP-операции и получивших внутривнутрибрюшинно 1,0 мл физраствора. Содержание T_4 в плазме крови крыс опытной группы ($n = 8$) увеличилось на 302,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с его уровнем в крови животных контрольной группы ($n = 8$). Применение $GdCl_3$ препятствовало и практически устраняло снижение содержания T_3 у животных с перитонитом, а также приводило к менее значимому снижению активности аргиназы печени и не столь выраженному повышению уровня NO_3^-/NO_2^- в крови. Через 24 ч после CLP-операции концентрация T_3 в плазме крови крыс ($n = 8$), предварительно получивших $GdCl_3$, составила $1,58 \pm 0,09$ нМоль/л, а у крыс с перитонитом ($n = 8$), предварительно получивших физраствор, – $1,24 \pm 0,06$ мМоль/л. Активность аргиназы печени у крыс с перитонитом, получивших $GdCl_3$, по сравнению с животными с перитонитом, получившими физраствор, была выше на 17,8 % ($p < 0,05$), а уровень NO_3^-/NO_2^- в плазме крови животных был ниже на 31,8 % ($p < 0,05$) и составлял соответственно $3,75 \pm 0,28$ мкМоль мочевины/г ткани·ч ($n = 8$) и $6,51 \pm 1,04$ мкМоль/л ($n = 8$).

Выявлено, что у крыс с перитонитом в условиях депрессии КК ($n = 10$) отмечаются менее выраженные изменения содержания общего ХС в крови и печени, ХС ЛП в крови, а также менее значимое повышение уровней АлАТ и АсАТ в плазме крови. Так, содержание общего ХС в крови и печени в этих условиях по сравнению с его уровнем у животных контрольной группы ($n = 10$), подвергшихся CLP-операции и получивших внутривнутрибрюшинно 1,0 мл физраствора, было ниже на 22,1 и 17,1 % соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с животными контрольной группы имело место снижение содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови на 39,1 % ($p < 0,01$; $n = 10$) и повышение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 22,6 % ($p < 0,01$; $n = 10$). Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови крыс опытной группы ($n = 10$) (развитие перитонита в условиях депрессии КК) по сравнению с животными с перитонитом, получившими физраствор ($n = 10$), понижалась на 25,8 и 28,6 % соответственно ($p < 0,01$).

Температура тела у крыс с перитонитом, которым до CLP-операции предварительно внутривнутрибрюшинно вводили $GdCl_3$ (10 мкг/кг), была на 0,6 °С ниже ($p < 0,05$; $n = 12$), чем у животных с экспериментальным перитонитом, получившими 1,0 мл физраствора.

Изменения температуры тела, содержания общего ХС в крови и печени и ХС ЛП крови, активности АлАТ и АсАТ, уровней йодсодержащих гормонов щитовидной железы и нитратов/нитритов в плазме крови у крыс в эксперименте представлены в табл. 1.

Известно, что у людей и крыс более 2/3 циркулирующего 3,5,3'-трийодтиронина – высокоэффективного тиреоидного гормона – продуцируется в периферических органах из тироксина путем 5'-дейодирования последнего. Показано, что конверсия T_4 в T_3 , происходящая в основном в печени, – одно из ведущих звеньев клеточного метаболизма тиреоидных гормонов, во многом определяющего тиреоидный статус организма [22]. Показано, что тиреоидные гормоны ингибируют окисление ХС ЛПНП, проявляя тем самым антиатерогенный эффект [23]. В некоторых исследованиях показано, что тиреоидные гормоны могут стимулировать активность ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента биосинтеза ХС и, таким образом, индуцировать синтез ХС [32].

Можно было предположить, что выявленные изменения уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при перитоните в условиях поражения печени $GdCl_3$ могут быть

Таблица 1. Изменения температуры тела, содержания общего холестерина в крови и печени, холестерина липопротеинов крови, активности АЛТ и АсАТ и уровней йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови крыс в эксперименте

Table 1. Changes in body temperature, total cholesterol in blood and liver, cholesterol in blood lipoproteins, ALT and AST activity and levels of iodine-containing thyroid hormones in blood plasma in rats in the experiment

Группа животных	Ректальная температура, °С	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	Общий ХС крови, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	Ка, ед.	АлАТ, мккат/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ/АсАТ	T _р , нМоль/л	T _р , нМоль/л
Интактные	37,4 ± 0,07 (n = 12)	0,271 ± 0,08 (n = 10)	2,68 ± 0,10 (n = 10)	1,35 ± 0,08 (n = 10)	1,33 ± 0,06 (n = 10)	0,99 ± 0,05 (n = 10)	0,51 ± 0,05 (n = 10)	0,62 ± 0,04 (n = 10)	0,82 ± 0,04 (n = 10)	1,6 ± 0,11 (n = 8)	54,6 ± 5,22 (n = 8)
ЛО	37,9 ± 0,09 (n = 12)	0,298 ± 0,007 (n = 10)	2,66 ± 0,14 (n = 10)	1,32 ± 0,09 (n = 10)	1,34 ± 0,07 (n = 10)	1,02 ± 0,07 (n = 10)	0,59 ± 0,05 (n = 10)	0,84 ± 0,04 (n = 10)	0,70 ± 0,04 (n = 10)	1,62 ± 0,12 (n = 8)	48,40 ± 9,5 (n = 8)
Перитонит	36,8 ± 0,21 P ₃₋₂ < 0,05* (n = 12)	0,340 ± 0,014 P ₃₋₂ < 0,05* (n = 10)	3,28 ± 0,11 P ₃₋₂ < 0,05* (n = 10)	0,83 ± 0,07 P ₃₋₂ < 0,01* (n = 10)	2,45 ± 0,08 P ₃₋₂ < 0,01* (n = 10)	2,95 ± 0,08 P ₃₋₂ < 0,01* (n = 10)	1,01 ± 0,09 P ₃₋₂ < 0,01* (n = 10)	0,97 ± 0,05 P ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	1,04 ± 0,08 P ₃₋₂ < 0,01* (n = 10)	1,23 ± 0,07 P ₃₋₂ < 0,05* (n = 8)	14,67 ± 1,6 P ₃₋₂ < 0,05* (n = 8)
Физ. р-р + перитонит	36,9 ± 0,27 (n = 12)	0,346 ± 0,011 (n = 10)	3,26 ± 0,12 (n = 10)	0,86 ± 0,08 (n = 10)	2,40 ± 0,09 (n = 10)	2,79 ± 0,07 (n = 10)	0,97 ± 0,11 (n = 10)	0,91 ± 0,04 (n = 10)	1,07 ± 0,06 (n = 10)	1,24 ± 0,06 (n = 8)	14,71 ± 1,7 (n = 8)
GdCl ₃ + перитонит	36,3 ± 0,23 P ₅₋₄ < 0,05* (n = 12)	0,287 ± 0,015 P ₅₋₄ < 0,05* (n = 10)	2,54 ± 0,12 P ₅₋₄ < 0,05* (n = 10)	1,08 ± 0,11 P ₅₋₄ < 0,01* (n = 10)	1,46 ± 0,07 P ₅₋₄ < 0,01* (n = 10)	1,24 ± 0,09 P ₅₋₄ < 0,01* (n = 10)	0,72 ± 0,07 P ₅₋₄ < 0,01* (n = 10)	0,65 ± 0,05 P ₅₋₄ < 0,01* (n = 10)	1,11 ± 0,06 (n = 10)	1,58 ± 0,09 P ₅₋₄ < 0,05* (n = 8)	44,51 ± 7,8 P ₅₋₄ < 0,05* (n = 8)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.

обусловлены изменениями функционального состояния печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций и, возможно, являются важным звеном оптимизации тиреоидного статуса организма при этом состоянии.

Для подтверждения выдвинутого предположения представляло интерес выяснить значимость гипертиреоидного состояния, вызываемого T_3 , в выявленных изменениях содержания ХС в печени, ЛП крови и температуры тела у крыс при перитоните, вызываемом CLP-операцией.

С этой целью были изучены сдвиги содержания общего ХС в крови и печени и ХС ЛП крови, а также изменения ректальной температуры у крыс с повышенным уровнем йодсодержащих гормонов в организме при перитоните. Для этого крысам через 3 ч после оперативного вмешательства (ЛЮ или CLP-операции) однократно интрагастрально вводили на 1 %-ном крахмальном растворе синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemi, Германия) в дозе 30 мкг/кг.

Установлено, что интрагастральное введение T_3 крысам через 3 ч после CLP-операции предотвращает развитие у них гипотермии. Так, если через 24 ч после CLP-операции ректальная температура снижалась с $37,9 \pm 0,09$ °C ($n = 12$) до $36,8 \pm 0,21$ °C ($n = 12$) ($p < 0,05$), то в условиях действия T_3 у крыс с перитонитом ($n = 12$) она составляла $37,8 \pm 0,29$ °C ($p < 0,05$). У крыс с перитонитом действие T_3 ослабляло вызываемое CLP-операцией снижение содержания ХС ЛПВП в крови, а также характерное для перитонита повышение уровня ХС в печени, ХС ЛПОНП + ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности. Так, если у крыс с экспериментальным перитонитом, получивших интрагастрально 1,0 мл 1 %-ного крахмального раствора, содержание ХС ЛПВП крови понижалось на 37,7 % ($p < 0,01$) – с $1,30 \pm 0,11$ ммоль/л у ЛЮ животных ($n = 10$), получивших 1 %-ный крахмальный раствор, до $0,81 \pm 0,07$ ммоль/л у крыс с перитонитом ($n = 10$), получивших 1 %-ный крахмальный раствор, то у крыс с перитонитом, получивших T_3 ($n = 8$), данный показатель по сравнению с таковым у ЛЮ крыс ($n = 10$), получивших 1 %-ный крахмальный раствор, снижался лишь на 19,2 % ($p < 0,01$) – до $1,05 \pm 0,04$ ммоль/л.

Развитие перитонита у крыс, получивших T_3 , сопровождалось менее значимым возрастанием в крови содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП – на 29,3 % ($p < 0,01$). Содержание ХС ЛПНОП + ЛПНП в крови животных с перитонитом, получивших 1 %-ный крахмальный раствор ($n = 8$), составляло $2,49 \pm 0,08$ ммоль/л, а у крыс с перитонитом, получивших T_3 ($n = 8$), – $1,76 \pm 0,14$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности у крыс с перитонитом, получивших 1 %-ный раствор крахмала, повысился до 192,4 % ($p < 0,01$) – с $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛЮ животных ($n = 10$) до $3,07 \pm 0,16$ ед. у крыс с перитонитом ($n = 10$), в то время как у животных, получивших T_3 на 1 %-ном крахмальном растворе, развитие перитонита сопровождалось менее выраженным возрастанием данного показателя – на 60,0 % ($p < 0,01$): с $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛЮ крыс, получивших 1 %-ный крахмальный раствор ($n = 10$), до $1,68 \pm 0,11$ ед. у крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1 %-ном крахмальном растворе ($n = 8$).

У крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1 %-ном крахмальном растворе ($n = 8$), по сравнению с животными после CLP-операции и получившими 1 %-ный крахмальный раствор, содержание общего ХС в печени крыс было меньше на 12,9 % ($p < 0,05$) – $0,340 \pm 0,014$ у крыс с перитонитом, получивших 1 %-ный крахмальный раствор ($n = 10$), и $0,296 \pm 0,018$ мг/100 г ткани у крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1 %-ном крахмальном растворе ($n = 8$).

Изменения ректальной температуры, содержания общего ХС в печени и крови и уровня ХС ЛП в крови после CLP-операции у крыс, получивших интрагастрально T_3 (30 мкг/кг), представлены в табл. 2.

Таким образом, развитие перитонита у крыс, которым интрагастрально однократно вводили T_3 на 1 %-ном крахмальном растворе, сопровождалось менее значительным приростом содержания общего ХС в печени и крови, ХС ЛПОНП + ЛПНП, менее значимым снижением ХС ЛПВП в крови и коэффициента атерогенности по сравнению с таковыми в контрольной группе животных после CLP-операции. Полученные экспериментальные данные дают основание полагать, что повышение уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при перитоните, как и в условиях депрессии КК $GdCl_3$, ослабляет характерные для его развития атерогенные нарушения показателей липопротеинового обмена крови.

Т а б л и ц а 2. Изменения ректальной температуры, содержания общего ХС в крови и печени и уровня ХС ЛП крови после CLP-операции у крыс, получивших интрагастрально T₃ (30 мкг/кг)T a b l e 2. Changes in rectal temperature, total cholesterol in blood and liver and blood lipoprotein cholesterol after CLP-surgery in rats receiving intragastric T₃ (30 µg/kg)

Группа животных	Ректальная температура, °C	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	Общий ХС крови, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	Ка, ед.
ЛО + 1 %-ный крахмальный р-р	37,8 ± 0,10 (n = 12)	0,307 ± 0,009 (n = 8)	2,66 ± 0,12 (n = 10)	1,30 ± 0,11 (n = 10)	1,36 ± 0,06 (n = 10)	1,05 ± 0,05 (n = 10)
Перитонит + 1 %-ный крахмальный р-р	36,6 ± 0,21 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,05* (n = 12)	0,340 ± 0,014 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,05* (n = 10)	3,30 ± 0,11 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,05* (n = 10)	0,81 ± 0,07 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,01* (n = 10)	2,49 ± 0,08 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,01* (n = 10)	3,07 ± 0,16 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,01* (n = 10)
ЛО + T ₃ на 1 %-ном крахмальном р-ре	38,5 ± 0,32 (n = 12)	0,281 ± 0,016 (n = 8)	2,48 ± 0,14 (n = 8)	1,41 ± 0,12 (n = 8)	1,07 ± 0,11 (n = 8)	0,76 ± 0,07 (n = 8)
Перитонит + T ₃ на 1 %-ном крахмальном р-ре	37,8 ± 0,29 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,05* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,05* (n = 12)	0,296 ± 0,018 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,01* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,05* (n = 8)	2,81 ± 0,16 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,05* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,05* (n = 8)	1,05 ± 0,04 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,01* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,01* (n = 8)	1,76 ± 0,14 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,01* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,05* (n = 8)	1,68 ± 0,11 <i>p</i> ₄₋₃ < 0,01* <i>p</i> ₄₋₂ < 0,01* (n = 8)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.

Обнаружено, что в условиях депрессии аргиназы печени, вызванной внутрибрюшинным введением за 24 и 12 ч до CLP-операции ингибитора аргиназы N^ω-гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA) фирмы WACHEM (Германия) в дозе 10 мг/кг, развитие перитонита сопровождалось более выраженными изменениями содержания ХС ЛП в крови и печени.

Развитие перитонита у крыс (*n* = 8), получивших nor-NOHA, по сравнению с животными после CLP-операции и получившими физраствор, сопровождалось более значимым возрастанием содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП – на 28,5 % (*p* < 0,01), составив 3,16 ± 0,11 ммоль/л. У крыс с перитонитом, получивших nor-NOHA, по сравнению с животными указанной контрольной группы содержание общего ХС в сыворотке крови и печени крыс были больше на 19,1 и 14,8 % соответственно (*p* < 0,05). У крыс с перитонитом содержание общего ХС в сыворотке крови в этих условиях составляло 3,70 ± 0,12 ммоль/л, а в печени – 0,365 ± 0,016 мг/100 г ткани.

Установлено, что у крыс с CLP-перитонитом (через 24 ч с момента CLP-операции) в условиях угнетения аргиназы печени nor-NOHA содержание T₃ и T₄ в крови было ниже по сравнению с контрольными значениями (физраствор внутрибрюшинно за 24 и 12 ч до CLP-операции) на 44,1 % (*p* < 0,05; *n* = 7) и 15,6 % (*p* < 0,05; *n* = 8) соответственно, а уровень NO₃⁻/NO₂⁻ возрастал на 30,4 % (*p* < 0,05; *n* = 8).

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях экспериментального перитонита у крыс через 24 ч после CLP-операции снижаются активность аргиназы печени, уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы, повышается содержание NO₃⁻/NO₂⁻ в крови, развивается вторичная атерогенная дислиппротеинемия. В изменениях содержания общего холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуры тела при перитоните (CLP-модель) участвуют аргиназа печени, клетки Купфера и монооксид азота. Угнетение клеток Купфера при перитоните сопровождается менее выраженным снижением активности аргиназы печени, уровня трийодтиронина в крови и ослаблением развития характерных изменений в содержании общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов и NO₃⁻/NO₂⁻ в крови и препятствует развитию вторичной дислиппротеинемии. Депрессия аргиназы печени усугубляет изменения содержания общего холестерина в липопротеинах крови и печени, трийодтиронина в крови и способствует развитию вторичной дислиппротеинемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев. – М. : Медицина, 1985. – 473 с.
2. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 2. – P. 138–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>

3. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов / Н. Д. Томнюк [и др.] // *Соврем. наукоёмкие технологии*. – 2010. – № 10. – С. 81–84.
4. Перитонит : учеб.-практ. пособие / Э. Г. Абдуллаев [и др.] ; Иван. гос. мед. акад ; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2014. – 144 с.
5. Гоженко, А. И. Особенности течения экспериментального перитонита у крыс при промывании брюшной полости / А. И. Гоженко, А. А. Васильев, Б. А. Насибуллин // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 2 (44). – С. 111–114.
6. Мишнев, О. Д. Патология печени при сепсисе / О. Д. Мишнев, У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // *Международ. журн. приклад. и фунд. исслед.* – 2017. – № 8-2. – С. 267–271.
7. Короткевич, Т. В. Вторичная дислипопротеинемия и дисфункция печени в условиях экспериментальной эндотоксинеми / Т. В. Короткевич, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2006. – № 6. – С. 21–23.
8. Викторов, А. В. Связывание липополисахарида и комплексов липополисахарида с сывороточными липопротеинами низкой плотности с макрофагами печени / А. В. Викторов, В. А. Юркив // *Биомед. химия*. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 36–43.
9. Чепелева, Е. Н. Особенности метаболизма холестерина липопротеинов крови у крыс при экспериментальном перитоните / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович*. – Минск, 2020. – Вып. 10. – С. 390–394.
10. Lipid metabolism in inflammation-related diseases / C. Zhang [et al.] // *Analyst*. – 2018. – Vol. 143, N 19. – P. 4526–4536. <https://doi.org/10.1039/c8an01046c>
11. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice / H. W. Harris [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86, N 3. – P. 696–702. <https://doi.org/10.1172/JCI114765>
12. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients / P. H. J. van der Voort [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, N 12. – P. 2199–2203. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2021-7>
13. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гелатоцитов в механизмах реализации влияния триiodтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // *Белорус. мед. журн.* – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 45–47.
14. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук*. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.
15. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // *Патолог. физиология и эксперим. медицина*. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
16. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs / E. Sehic [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 813, N 1. – P. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>
17. Volmar, B. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats / B. Volmar, D. Rettinger, G. A. Wanner // *Shock*. – 1996. – Vol. 6, N 6. – P. 434–441. <https://doi.org/10.1097/00024382-199612000-00008>
18. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective / G. S. Clemente [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 15. – P. 5291. <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>
19. Increased plasma arginase activity in human sepsis: association with increased circulating neutrophils / C. J. Darcy [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, N 4. – P. 573–581. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0698>
20. Are phospholipase A2 and nitric oxide involved in the alterations in peritoneal transport during CAPD peritonitis / C. E. Douma [et al.] // *Lab. Clin. Med.* – 1998. – Vol. 132, N 4. – P. 329–340. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(98\)90047-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(98)90047-6)
21. Nitric oxide synthase isoforms play distinct roles during acute peritonitis / J. Ni [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 86–96. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp415>
22. Kelly, G. S. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones : a review / G. S. Kelly // *Altern. Med. Rev.* – 2000. – Vol. 5, N 4. – P. 306–333.
23. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови / С. В. Мустафина [и др.] // *Атеросклероз*. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 15–19.
24. Чепелева, Е. Н. Клетки Купфера в регуляции содержания холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 391–401.
25. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) / Е. Ю. Шаповалова [и др.] // *Ульянов. мед.-биол. журн.* – 2020. – № 3. – С. 150–158.
26. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture / D. Rittirsch [et al.] // *Nat. Protocols*. – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 31–36. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.214>
27. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* – 1971. – Vol. 39, N 2. – P. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
28. Burstein, M. Sur la clarification du sérum lipémique par l'héparine *in vitro* / M. Burstein, J. Samaille // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*. – 1955. – Vol. 241, N 9. – P. 664–665.
29. Крехова, М. А. Фракционное определение эфиров холестерина в крови и тканях с помощью хроматографии в тонком слое / М. А. Крехова, М. К. Чехранова // *Вопр. мед. химии*. – 1971. – Т. 17, № 1. – С. 93–98.
30. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage [et al.] // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41, N 6. – P. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>

31. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников [и др.] ; под ред. В. С. Камышникова. – 10-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2020. – 736 с.
32. Duntas, L. H. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism / L. H. Duntas, E. Mantzou, D. A. Koutras // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12, N 11. – P. 1003–1007. <https://doi.org/10.1089/105072502320908349>

References

- Gostishchev V. K. *Peritonitis*. Moscow, Meditsina Publ., 1985. 473 p. (in Russian).
- Hotchkiss R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2003, vol. 348, no. 2, pp. 138–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
- Tomnyuk N. D., Danilina E. P., Chernykh A. N., Parno A. A., Shurka K. S. Peritonitis as one of the main causes of lethal outcomes. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies], 2010, no. 10, pp. 81–84 (in Russian).
- Abdullaev E. G., Babushin V. V., Novikov Yu. A., Gusev A. V., Malakhov N. B. *Peritonitis*. Vladimir, Vladimir State University Publishing House, 2014. 144 p. (in Russian).
- Gozhenko A. I., Vasil'ev A. A., Nasibullin B. A. Peculiarities of experimental peritonitis in rats by irrigation the abdominal cavity with xenon saturated solution. *Svit meditsini ta biologii* [The world of medicine and biology], 2014, no. 2 (44), pp. 111–114 (in Russian).
- Mishnev O. D., Tumanova U. N., Shchegolev A. I. Pathology of the liver in sepsis. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International journal of applied and basic research], 2017, no. 8-2, pp. 267–271 (in Russian).
- Korotkevich T. V., Vismont F. I. Secondary dyslipoproteinemia and liver dysfunction in experimental endotoxemia. *Zdravookhranenie* [Health care], 2006, no. 6, pp. 21–23 (in Russian).
- Viktorov A. V., Yurkiv V. A. Binding of lipopolysaccharide and complexes of lipopolysaccharide with serum low density lipoproteins to liver macrophages. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2006, vol. 52, no. 1, pp. 36–43 (in Russian).
- Chepeleva E. N., Vismont F. I. Peculiarities of blood lipoprotein cholesterol metabolism in rats with experimental peritonitis. *BGMU v avangarde meditsinskoj nauki i praktiki: retsenziruemyi ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov. Vypusk 10* [BSMU at the forefront of medical science and practice: a peer-reviewed annual collection of scientific papers. Iss. 10]. Minsk, 2020, pp. 390–394 (in Russian).
- Zhang C., Wang K., Yang L., Liu R., Chu Y., Qin X., Yang P., Yu H. Lipid metabolism in inflammation-related diseases. *Analyst*, 2018, vol. 143, no. 19, pp. 4526–4536. <https://doi.org/10.1039/c8an01046c>
- Harris H. W., Grunfeld C., Feingold K. R., Rapp J. H. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 1990, vol. 86, no. 3, pp. 696–702. <https://doi.org/10.1172/JCI114765>
- van der Voort P. H. J., Gerritsen R. T., Bakker A. J., Boerma E. Ch., Kuiper M. A., de Heide L. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 2003, vol. 29, no. 12, pp. 2199–2203. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2021-7>
- Vismont F. I., Artyushkevich S. A. On the role of Kupffer cells and hepatocytes in the mechanisms of implementation of triiodothyronine influence on the processes of detoxification and regulation of body temperature. *Belorusskii meditsinskii zhurnal* [Belarusian medical journal], 2005, vol. 13, no. 3, pp. 45–47 (in Russian).
- Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 7–16 (in Russian).
- Mayanskii D. N. Kupffer cells and liver pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina* [Pathological physiology and experimental medicine], 1985, no. 4, pp. 80–86 (in Russian).
- Sehic E., Hunter W. S., Ungar A. L., Blatteis C. M. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and prooptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997, vol. 813, no. 1, pp. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>
- Volmar B., Rettinger D., Wanner G. A. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats. *Shock*, 1996, vol. 6, no. 6, pp. 434–441. <https://doi.org/10.1097/00024382-199612000-00008>
- Clemente G. S., van Waarde A., Antunes I. F., Dömling A., Elsinga P. H. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 15, p. 5291. <https://doi.org/10.3390/ijms21155291>
- Darcy C. J., Woodberry T., Davis J. S., Piera K. A., McNeil Y. R., Chen Y., Yeo T. W., Weinberg J. B., Anstey N. M. Increased plasma arginase activity in human sepsis: association with increased circulating neutrophils. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2014, vol. 52, no. 4, pp. 573–581. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0698>
- Douma C. E., de Waart D. R., Struijk D. G., Krediet R. T. Are phospholipase A2 and nitric oxide involved in the alterations in peritoneal transport during CAPD peritonitis? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1998, vol. 132, no. 4, pp. 329–340. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(98\)90047-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(98)90047-6)
- Ni J., McLoughlin R. M., Brodovitch A., Moulin P., Brouckaert P., Casadei B., Feron O., Topley N., Balligand J.-L., Devuyst O. Nitric oxide synthase isoforms play distinct roles during acute peritonitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 86–96. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp415>
- Kelly G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic*, 2000, vol. 5, no. 4, pp. 306–333.

23. Mustafina S. V., Rymar O. D., Simonova G. I., Ragino Yu. I., Kuznetsov A. A., Shcherbakova L. V., Malyutina S. K. Functional state of thyroid gland and lipid blood profile. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis], 2010, vol. 6, no. 2, pp. 15–19 (in Russian).
24. Chepeleva E. N., Vismont F. I. Kupffer cells in the regulation of the cholesterol content in the liver and the blood lipoproteins, the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood and the body temperature in rats with experimental peritonitis. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 391–401 (in Russian).
25. Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Malanichev M. Yu., Pogosyan D. A., Zorin I. A., Shchekin V. I. Simulation of experimental sepsis by cecal ligation and puncture (CLP). *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk medical and biological journal], 2020, no. 3, pp. 150–158 (in Russian).
26. Rittirsch D., Huber-Lang M. S., Flierl M. A., Ward P. A. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. *Nature Protocols*, 2009, vol. 4, no. 1, pp. 31–36. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.214>
27. Geyer J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 1971, vol. 39, no. 2, pp. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
28. Burstein M., Samaille J. Sur la clarification du sérum lipémique par l'héparine *in vitro*. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences*, 1955, vol. 241, no. 9, pp. 664–665.
29. Krekhova M. A., Chekhranova M. K. Fractional determination of cholesterol esters in blood and tissues using thin layer chromatography. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Medicinal chemistry issues], 1971, vol. 17, no. 1, pp. 93–98 (in Russian).
30. Moshage H., Kok B., Huizenga J. R., Jansen P. L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, 1995, vol. 41, no. 6, pp. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>
31. Kamyshnikov V. S., Volotovskaya O. A., Khodyukova A. B., Dal'nova T. S., Vasiliu-Svetlitskaya S. G., Zubovskaya E. T., Alekhnovich L. I. *Clinical laboratory research methods. 10th ed.* Moscow, MEDpress-inform Publ., 2020. 736 p. (in Russian).
32. Duntas L. H., Mantzou E., Koutras D. A. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*, 2002, vol. 12, no. 11, pp. 1003–1007. <https://doi.org/10.1089/105072502320908349>

Информация об авторах

Чепелева Елена Николаева – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drhelen1993@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Information about the authors

Elena N. Chepeleva – Senior lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drhelen1993@gmail.com

Frantishek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by