

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.36-008.9-002-092.4:612.441.018.2:612.123:175.44

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-282-293>

Поступила в редакцию 10.07.2024

Received 10.07.2024

Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь***ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССАХ
ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА
И ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

Аннотация. Перитонит является хирургической и общепатологической проблемой, актуальность которой не снижается, несмотря на достижения современной клинической и экспериментальной медицины. Перитонит, будучи одним из тяжелейших осложнений различных заболеваний и повреждений органов брюшной полости, запускает сложный каскад патологических реакций с нарушением процессов жизнедеятельности. Летальность при перитоните составляет 20–30 %, а при наиболее тяжелых его формах – 50–80 %. Высокая летальность обусловлена эндотоксикемией, полиорганной недостаточностью и сепсисом. К настоящему времени накопилось достаточно данных, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии. Были основания полагать, что ее активность будет иметь значимость в патогенезе перитонита. Однако значимость активности аргиназы печени в процессах детоксикации и в патогенезе септических состояний, перитонита в частности, до сих пор изучена недостаточно.

Целью исследования являлось выяснение значимости активности аргиназы печени в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель).

В опытах на крысах установлено, что в изменении содержания общего холестерина в печени и липопротеинах в сыворотке крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуры тела при CLP-перитоните участвуют аргиназа печени и монооксид азота. Развитие CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени N^ω-гидрокси-нор-L-аргинином в дозе 10 мг/кг сопровождается более выраженным угнетением детоксикационной функции печени, усугублением изменения содержания общего холестерина в печени и липопротеинах сыворотки крови, уровня йодсодержащих гормонов в плазме крови и способствует развитию вторичной дислипидемии.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, аргиназа печени, холестерин липопротеинов, тиреоидный статус, детоксикация, печень, монооксид азота, крысы

Для цитирования: Чепелева, Е. Н. Значимость активности аргиназы печени в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 282–293. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-282-293>

Elena N. Chepeleva, Frantishek I. Vismont*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus***SIGNIFICANCE OF THE LIVER ARGINASE ACTIVITY IN THE PROCESSES
OF DETOXIFICATION, FORMATION OF THYROID STATUS AND DYSLIPIDEMIA
IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS**

Abstract. Peritonitis is a surgical and general pathological problem, the relevance of which does not decrease despite the achievements of modern clinical and experimental medicine. Peritonitis, being one of the most severe complications of various diseases and injuries to the abdominal organs, triggers a complex cascade of pathogenetic reactions with disruption of vital processes. The mortality rate for peritonitis is 20–30 %, and in its most severe forms it reaches 50–80 %. High mortality is caused by endotoxemia, multiple organ failure and sepsis. To date, sufficient data have been accumulated, indicating the importance of liver arginase in the processes of detoxification and vital activity of the body in normal conditions and in pathology. There were reasons to believe that its activity would be significant in the pathogenesis of peritonitis. However, the elucidation of significance of the liver arginase activity in detoxification processes and in the pathogenesis of septic conditions and peritonitis in particular has been still little studied.

The purpose of the study was to determine the significance of the liver arginase activity in the processes of detoxification, the formation of thyroid status and dyslipidemia in rats with experimental peritonitis (CLP-model).

In experiments on rats, it was found that liver arginase and nitrogen monoxide are involved in changes in the content of total cholesterol in the liver and lipoproteins in the blood serum, the level of iodine-containing thyroid hormones in the

blood plasma and body temperature during CLP-peritonitis. Developing CLP-peritonitis in the conditions of liver arginase depression by N^o-hydroxy-nor-L-arginine at a dose of 10 mg/kg is accompanied by a more pronounced inhibition of the detoxification function of the liver, worsening changes in the content of total cholesterol in the liver and lipoproteins in the blood serum, and the level of iodine-containing hormones in the blood plasma and contributes to the development of secondary dyslipoproteinemia.

Keywords: experimental peritonitis, liver arginase, lipoprotein cholesterol, thyroid status, detoxification, liver, nitrogen monoxide, rats

For citation: Chepeleva E. N., Vismont F. I. Significance of the liver arginase activity in the processes of detoxification, formation of thyroid status and dyslipidemia in rats with experimental peritonitis. *Vestsi Natsyunal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 282–293 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-282-293>

Введение. Несмотря на заметный прогресс в хирургическом лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, частота их осложнений и, в частности, развития перитонита остается высокой и составляет 20–30 %, достигая при наиболее тяжелых формах 50–80 % [1]. Патогенез распространенного перитонита – сложный, динамичный процесс, главенствующая роль в развитии которого отводится эндотоксинемии, обусловленной как накоплением в организме токсичных продуктов в результате нарушения обмена веществ, так и поступлением из брюшной полости токсинов [2]. В связи с этим поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях, в частности при перитоните, является одной из актуальных задач современной медицины.

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [3, 4]. Показано, что от функционального состояния печени зависят уровень липидов в крови, метаболизм йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в процессах их регуляции и детоксикации [5–7]. В ряде исследований выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO), в образовании которого имеет значение и аргиназа печени [8, 9]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтазы, были основания полагать, что ее активность будет сказываться на процессе образования NO, который играет важную роль в механизмах регуляции детоксикационной функции печени, метаболических процессах, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции.

Подтверждение было получено в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения содержания холестерина (ХС) различных классов липопротеинов (ЛП) в сыворотке крови, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови, уровней NOx и тиреоидных гормонов в плазме крови и температуры тела в условиях депрессии аргиназы печени.

Цель работы – выяснение значимости участия аргиназы печени в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 198 взрослых белых крысах-самцах массой 180–220 г. Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях [10].

До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных [11]. 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) [12, 13].

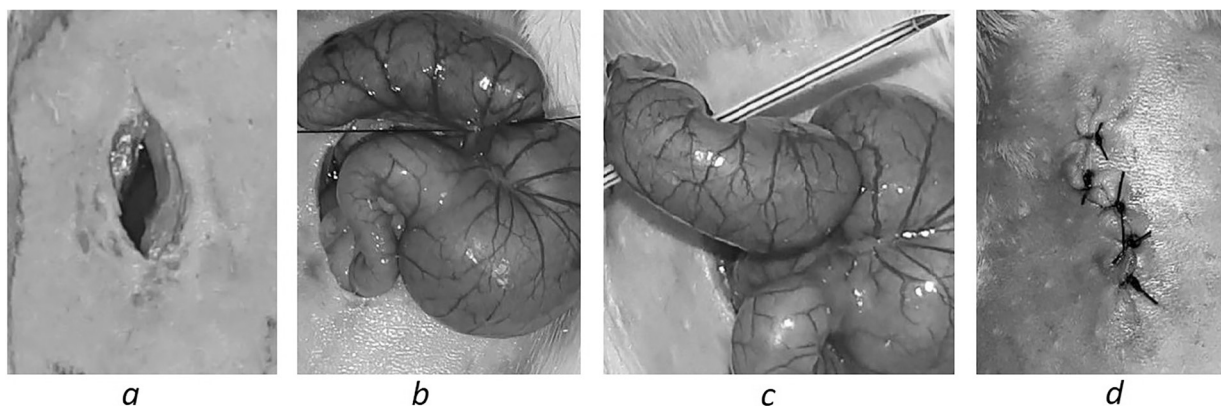
Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно) делали двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). Пассаж 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. В качестве контроля использовали ложнооперированных (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. Схематическое изображение CLP-операции у крыс представлено на рисунке.

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Забор крови, ткани печени у контрольных и опытных животных осуществляли за максимально короткое время после декапитации. Суммарную фракцию ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛП низкой плотности (ЛПНП) из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу М. Burstein и J. Samaille [14]. Для определения содержания общего ХС, ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой [15]. Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови оценивали с помощью реакции Либермана–Бурхарда, а содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП – по формуле $\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП} = \text{общий ХС сыворотки крови} - \text{ХС ЛПВП}$.

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по следующей формуле: $(\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

С целью выяснения значимости активности аргиназы печени в развитии выявленных изменений исследуемых показателей при CLP-перитоните использовали ингибитор аргиназы печени N^ω-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA). Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг вводили крысам внутривенно однократно ежедневно в течение недели. В указанной дозе данный ингибитор широко используется в экспериментальной практике с целью выяснения значимости аргиназы печени в процессах жизнедеятельности [16].

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NOx) [17]. Содержание общего и свободного трийодтиронина (T₃) и тироксина (T₄) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы реактивов РИА-T₃-СТ, РИА-свT₃-СТ, РИА-T₄-СТ и РИА-свT₄ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».



Схематическое изображение CLP-операции у крыс: *a* – продольный разрез передней брюшной стенки; *b* – извлечение слепой кишки и наложение лигатуры ниже илеоцекального клапана; *c* – однократное пунктирование слепой кишки иглой; *d* – возвращение слепой кишки в брюшную полость и ушивание брюшной стенки

Schematic representation of CLP-surgery in rats: *a* – a longitudinal incision was made in the anterior abdominal wall; *b* – the cecum was removed and a ligature was applied below the ileocecal valve; *c* – a single puncture of the cecum with a needle was performed; *d* – the cecum was returned to the abdominal cavity and the abdominal wall was sutured

Тяжесть поражения печени оценивали по изменению соотношения активности АЛАТ и АсАТ (АЛАТ/АсАТ) в сыворотке крови. Активность АЛАТ и АсАТ в плазме крови определяли колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом [18].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), концентрации в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Содержание СМ определяли методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиным с соавт. [19], СТК – способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [20]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривентально) судили по времени нахождения животных в боковом положении.

Животные были разделены на следующие экспериментальные группы:

Интактные ($n = 18$) – интактные крысы;

ЛО ($n = 18$) – ложнооперированные крысы, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки;

CLP-перитонит ($n = 27$) – крысы, которым выполняли CLP-операцию;

Контроль + ФР ($n = 18$) – крысы, которым внутривентально вводили 1,0 мл физраствора ежедневно в течение недели;

Контроль + *por*-НОНА ($n = 18$) – крысы, которым внутривентально вводили *Nor*-НОНА в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение недели;

ЛО + ФР ($n = 18$) – крысы, которым внутривентально вводили 1,0 мл физраствора ежедневно в течение недели и после этого выполняли ложную операцию;

ЛО + *por*-НОНА ($n = 18$) – крысы, которым внутривентально вводили *Nor*-НОНА в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение недели и после этого выполняли ложную операцию;

CLP-перитонит + ФР ($n = 28$) – крысы, которым внутривентально вводили 1,0 мл физраствора ежедневно в течение недели и после этого выполняли CLP-операцию;

CLP-перитонит + *por*-НОНА ($n = 35$) – крысы, которым внутривентально вводили 1,0 мл физраствора ежедневно в течение недели и после этого выполняли CLP-операцию.

В группах CLP-перитонит, CLP-перитонит + ФР и CLP-перитонит + *por*-НОНА через 24 ч после моделирования CLP-перитонита выживаемость животных составила 66,7; 64,3 и 51,4 % соответственно.

У всех животных с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация) измеряли ректальную температуру.

Достоверность различий между группами показателей оценивали по *t*-критерию Стьюдента для независимых выборок. Все данные представляли в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Показано, 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 ректальная температура снижалась на 1,1 °C ($p < 0,001$): с $37,9 \pm 0,14$ °C у ЛО крыс ($n = 10$) до $36,8 \pm 0,21$ °C у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$). У крыс в условиях депрессии аргиназы печени ($n = 10$) с помощью *por*-НОНА через 24 ч после CLP-операции (CLP-перитонит + *por*-НОНА) температура тела была на 0,6 °C ниже ($p < 0,05$), чем у животных с CLP-перитонитом ($n = 10$), которым вводили 1,0 мл физраствора (CLP-перитонит + ФР), $-36,0 \pm 0,16$ °C.

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс после CLP-операции повышалось на 37,2 % ($p < 0,01$): у ЛО животных ($n = 10$) оно составляло $0,235 \pm 0,016$ мг/100 мг ткани, а у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$) – $0,321 \pm 0,018$ мг/100 мг ткани. Кроме того, имело место повышение содержания общего ХС в сыворотке крови на 23,7 % ($p < 0,05$) – с $2,66 \pm 0,14$ ммоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $3,29 \pm 0,17$ ммоль/л у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$), а также отмечались выраженные изменения в содержании ХС различных классов ЛП в сыворотке крови крыс: содержание ХС ЛПВП снижалось на 42,4 % ($p < 0,01$) – с $1,32 \pm 0,18$ ммоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л

у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$), содержание ХС ЛПОНП + ЛПНП повышалось на 88,8 % ($p < 0,001$) – с $1,34 \pm 0,07$ ммоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $2,53 \pm 0,13$ ммоль/л у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$). Установлено, что в условиях CLP-перитонита имело место возрастание Ка на 185,8 % ($p < 0,001$): с $1,27 \pm 0,23$ ед. у ЛО крыс ($n = 10$) до $3,63 \pm 0,40$ ед. у животных с CLP-перитонитом ($n = 10$). Выявлено, что у крыс с CLP-перитонитом в условиях системного действия в организме *por*-NOHA отмечаются более выраженные изменения содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС различных классов ЛП в сыворотке крови. Так, содержание общего ХС в печени крыс в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) повышалось на 19,9 % ($p < 0,05$): с $0,327 \pm 0,021$ до $0,392 \pm 0,020$ мг/100 мг ткани. В данных условиях имело место и повышение на 19,3 % содержания общего ХС в сыворотке крови ($p < 0,01$): с $3,47 \pm 0,17$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) до $4,14 \pm 0,14$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$). У животных с CLP-перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени с помощью *por*-NOHA обнаружены выраженные изменения содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови, в частности повышение содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП на 17,0 % ($p < 0,05$): с $2,65 \pm 0,17$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) до $3,10 \pm 0,14$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$), а также повышение на 26,8 % содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови ($p < 0,01$): с $0,82 \pm 0,05$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) до $1,04 \pm 0,02$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$). Уровень Ка в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) статистически значимо не изменялся ($p > 0,05$) и составлял $3,00 \pm 0,16$ ед. Данные о содержании общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС различных классов ЛП в сыворотке крови и Ка у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель) в условиях действия в организме животных ингибитора аргиназы печени *por*-NOHA представлены в табл. 1.

Развитие перитонита у крыс ($n = 10$) сопровождалось повышением активности АЛАТ в сыворотке крови на 183,9 % по сравнению с данным показателем у ЛО животных ($n = 10$) ($p < 0,001$), составляя $0,62 \pm 0,04$ мккат/л у ЛО крыс и $1,76 \pm 0,11$ мккат/л у опытных животных после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях была на 33,8 % выше, чем у ЛО животных ($p < 0,05$), и составляла $0,65 \pm 0,05$ мккат/л у ЛО крыс ($n = 10$) и $0,87 \pm 0,08$ мккат/л у опытных животных ($n = 10$). Соотношение активности АсАТ/АЛАТ у животных после CLP-операции понизилось на 53,6 % ($p < 0,01$) и составило $1,10 \pm 0,12$ у ЛО крыс ($n = 10$) и $0,51 \pm 0,06$ у животных с CLP-перитонитом ($n = 10$).

Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ингибитора аргиназы печени *por*-NOHA в группе Контроль + *por*-NOHA ($n = 10$) приводит к повышению активности АсАТ на 25,0 % ($p < 0,05$), АЛАТ – на 25,8 % ($p > 0,05$) в сыворотке крови в сравнении с аналогичными показателями в группе Контроль + ФР ($n = 10$). При этом соотношение активности АсАТ/АЛАТ статистически значимо не изменялось ($p > 0,05$).

Активность АсАТ и АЛАТ в сыворотке крови крыс при развитии CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени *por*-NOHA в группе CLP-перитонит + *por*-NOHA ($n = 10$) в сравнении с животными с CLP-перитонитом, которым вводили физраствор, в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) понижалась на 26,1 % ($p < 0,05$) и 25,1 % ($p < 0,05$) соответственно. При этом соотношение активности АсАТ/АЛАТ в данных условиях статистически значимо не изменялось ($p > 0,05$).

Обнаружено, что при перитоните в организме крыс через 24 ч после CLP-операции имело место снижение в плазме крови содержания T_4 на 31,4 % ($p < 0,01$): с $49,32 \pm 3,08$ нмоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $33,85 \pm 2,26$ нмоль/л у опытных животных ($n = 10$). Кроме того, отмечалось снижение в плазме крови уровня T_3 на 30,5 % ($p < 0,05$): с $1,67 \pm 0,14$ нмоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $1,16 \pm 0,14$ нмоль/л у опытных животных ($n = 10$). При этом в данных условиях уровни $свT_4$ и $свT_3$ снижались на 33,2 % ($p < 0,001$) и 34,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание $свT_4$ снижалось с $13,95 \pm 0,57$ пмоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $9,32 \pm 0,34$ пмоль/л у опытных животных ($n = 10$), а $свT_3$ снижалось с $3,76 \pm 0,34$ пмоль/л у ЛО крыс ($n = 10$) до $2,48 \pm 0,26$ пмоль/л у опытных животных ($n = 10$).

Таблица 1. Изменение содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС в различных классах ЛП сыворотки крови и Ка у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени *nor*-NOHA (10 мг/кг)

Table 1. Changes in the content of total cholesterol in the liver and blood serum, as well as cholesterol in various classes of serum drugs and Ka in rats with experimental peritonitis under the conditions of liver arginase depression using *nor* NOHA (10 mg/kg)

Группа животных	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	Общий ХС крови, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	Ка, ед.
1. Интактные ($n = 10$)	$0,231 \pm 0,013$	$2,73 \pm 0,15$	$1,37 \pm 0,17$	$1,36 \pm 0,06$	$1,18 \pm 0,20$
2. ЛО ($n = 10$)	$0,235 \pm 0,016$ $p_{2-1} > 0,05$	$2,66 \pm 0,14$ $p_{2-1} > 0,05$	$1,32 \pm 0,18$ $p_{2-1} > 0,05$	$1,34 \pm 0,07$ $p_{2-1} > 0,05$	$1,27 \pm 0,23$ $p_{2-1} > 0,05$
3. CLP-перитонит ($n = 10$)	$0,321 \pm 0,018$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$	$3,29 \pm 0,17$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$	$0,76 \pm 0,08$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,01$	$2,53 \pm 0,13$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	$3,63 \pm 0,40$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$
4. Контроль + ФР ($n = 10$)	$0,238 \pm 0,014$ $p_{4-1} > 0,05$	$2,72 \pm 0,14$ $p_{4-1} > 0,05$	$1,32 \pm 0,13$ $p_{4-1} > 0,05$	$1,41 \pm 0,06$ $p_{4-1} > 0,05$	$1,18 \pm 0,14$ $p_{4-1} > 0,05$
5. Контроль + <i>nor</i> -NOHA ($n = 10$)	$0,280 \pm 0,012$ $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$	$3,21 \pm 0,13$ $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$	$1,31 \pm 0,08$ $p_{5-1} > 0,05$ $p_{5-4} > 0,05$	$1,90 \pm 0,10$ $p_{5-1} < 0,001$ $p_{5-4} < 0,001$	$1,50 \pm 0,12$ $p_{5-1} > 0,05$ $p_{5-4} > 0,05$
6. ЛО + ФР ($n = 10$)	$0,235 \pm 0,012$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	$2,70 \pm 0,12$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	$1,33 \pm 0,14$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	$1,37 \pm 0,08$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	$1,22 \pm 0,22$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$
7. ЛО + <i>nor</i> -NOHA ($n = 10$)	$0,284 \pm 0,013$ $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$	$3,23 \pm 0,14$ $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$	$1,31 \pm 0,10$ $p_{7-2} > 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} > 0,05$	$1,92 \pm 0,10$ $p_{7-2} < 0,001$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,001$	$1,55 \pm 0,15$ $p_{7-2} > 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} > 0,05$
8. CLP-перитонит + ФР ($n = 10$)	$0,327 \pm 0,021$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$	$3,47 \pm 0,17$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$	$0,82 \pm 0,05$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$	$2,65 \pm 0,17$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,001$	$3,43 \pm 0,39$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,001$
9. CLP-перитонит + <i>nor</i> -NOHA ($n = 10$)	$0,392 \pm 0,020$ $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,01$ $p_{9-8} < 0,05$	$4,14 \pm 0,14$ $p_{9-3} < 0,01$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} < 0,01$	$1,04 \pm 0,02$ $p_{9-3} < 0,01$ $p_{9-6} > 0,05$ $p_{9-7} > 0,05$ $p_{9-8} < 0,01$	$3,10 \pm 0,14$ $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} < 0,05$	$3,00 \pm 0,16$ $p_{9-3} > 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} > 0,05$

Выявлено, что CLP-перитонит в условиях депрессии аргиназы печени с помощью *nor*-NOHA сопровождался выраженными изменениями уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы у крыс. Так, у крыс в группе CLP-перитонит + *nor*-NOHA ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) содержание T_4 в плазме крови снижалось на 42,9 % ($p < 0,001$): с $33,07 \pm 2,26$ до $18,87 \pm 1,54$ нмоль/л, а содержание T_3 понижалось на 29,3 % ($p < 0,05$): с $1,16 \pm 0,12$ до $0,82 \pm 0,05$ нмоль/л. В этих условиях содержание св T_4 в плазме крови понижалось на 43,9 % ($p < 0,001$): с $9,28 \pm 0,39$ пмоль/л в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) до $5,21 \pm 0,22$ пмоль/л в группе CLP-перитонит + *nor*-NOHA ($n = 10$), а уровень св T_3 в плазме крови понижался на 27,9 % ($p < 0,05$): с $2,44 \pm 0,21$ пмоль/л в группе CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) до $1,76 \pm 0,15$ пмоль/л в группе CLP-перитонит + *nor*-NOHA ($n = 10$).

В группе Интактные животные ($n = 10$) продукция NOx в плазме крови и активность аргиназы печени составляли $12,87 \pm 1,32$ мкмоль/л и $5,64 \pm 0,37$ мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч соответственно, а в группе ЛО ($n = 10$) – $12,58 \pm 1,27$ мкмоль/л и $5,81 \pm 0,41$ мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч соответственно. Развитие CLP-перитонита у крыс ($n = 10$) приводило, в сравнении с группой ЛО животных ($n = 10$), к повышению продукции NOx в плазме крови на 72,3 % ($p < 0,01$) и снижению активности аргиназы печени на 36,3 % ($p < 0,01$) – до $21,67 \pm 1,86$ мкмоль/л и $3,70 \pm 0,21$ мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч соответственно.

В условиях депрессии аргиназы печени *nor*-NOHA развитие CLP-перитонита сопровождалось более значимым снижением активности аргиназы и более выраженным повышением уровня NOx в плазме крови. В группе животных CLP-перитонит + *nor*-NOHA ($n = 10$) в сравнении с груп-

пой CLP-перитонит + ФР ($n = 10$) уровень NOx в плазме крови повышался на 56,1 % ($p < 0,01$) и составлял $33,38 \pm 1,93$ мкмоль/л, а активность аргиназы печени у крыс в данных условиях понижалась на 77,2 % ($p < 0,001$) и составляла $0,86 \pm 0,04$ мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч. Изменение активности аргиназы печени и продукции NOx в плазме крови у крыс после CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA представлено в табл. 2.

Таблица 2. Изменение активности аргиназы печени и уровня NOx в плазме крови крыс с CLP-перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA (10 мг/кг)

Table 2. Changes in the liver arginase activity and NOx levels in blood plasma in rats with CLP-peritonitis under the conditions of liver arginase depression using nor-NOHA (10 mg/kg)

Группа животных	Активность аргиназы печени, мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч	NOx, мкмоль/л
1. Интактные ($n = 10$)	$5,64 \pm 0,37$	$12,87 \pm 1,32$
2. ЛО ($n = 10$)	$5,81 \pm 0,41$ $p_{2-1} > 0,05$	$12,58 \pm 1,27$ $p_{2-1} > 0,05$
3. CLP-перитонит ($n = 10$)	$3,70 \pm 0,21$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$	$21,67 \pm 1,86$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$
4. Контроль + ФР ($n = 10$)	$5,68 \pm 0,33$ $p_{4-1} > 0,05$	$13,13 \pm 1,25$ $p_{4-1} > 0,05$
5. Контроль + nor-NOHA ($n = 10$)	$1,08 \pm 0,06$ $p_{5-1} < 0,001$ $p_{5-4} < 0,001$	$25,09 \pm 2,74$ $p_{5-1} < 0,01$ $p_{5-4} < 0,01$
6. ЛО + ФР ($n = 10$)	$5,56 \pm 0,35$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	$13,23 \pm 1,19$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$
7. ЛО + nor-NOHA ($n = 10$)	$1,02 \pm 0,04$ $p_{7-2} < 0,001$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,001$	$25,62 \pm 2,58$ $p_{7-2} < 0,01$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,01$
8. CLP-перитонит + ФР ($n = 10$)	$3,78 \pm 0,19$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$	$21,38 \pm 1,87$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$
9. CLP-перитонит + nor-NOHA ($n = 10$)	$0,86 \pm 0,04$ $p_{9-3} < 0,001$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,05$ $p_{9-8} < 0,001$	$33,38 \pm 1,93$ $p_{9-3} < 0,01$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,05$ $p_{9-8} < 0,01$

Согласно полученным данным, через 24 ч после CLP-операции имело место угнетение детоксикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 125,2 % ($p < 0,001$; $n = 10$), уровня СМ в плазме крови на 70,0 % ($p < 0,001$; $n = 10$) и увеличением ПНС на 43,4 % ($p < 0,05$; $n = 8$) по сравнению с ЛО животными.

В условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA (в группе CLP-перитонит + nor-NOHA) развитие CLP-перитонита у крыс сопровождалось более выраженным угнетением детоксикационной функции печени. Через 24 ч после CLP-операции в данных условиях были получены следующие значения показателей детоксикационной функции печени: повышение СТК на 26,0 % ($p < 0,05$; $n = 10$), уровня СМ в плазме крови – на 17,7 % ($p < 0,001$; $n = 10$), ПНС – на 28,3 % ($p < 0,05$; $n = 8$) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР. Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в группе CLP-перитонит + ФР составили $1,288 \pm 0,027$ г/л ($n = 10$), $2,77 \pm 0,19$ ед. ($n = 10$) и $42,13 \pm 3,76$ мин ($n = 8$) соответственно, а в группе CLP-перитонит + nor-NOHA – $1,516 \pm 0,031$ г/л ($n = 10$), $3,49 \pm 0,13$ ед. ($n = 10$) и $54,04 \pm 2,47$ мин ($n = 8$) соответственно. Изменение содержания СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс после CLP-операции в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA представлено в табл. 3.

Таблица 3. Изменение содержания СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс после CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA

Table 3. Changes in MM in blood plasma, DBT and DDS in rats after CLP-peritonitis under the conditions of liver arginase depression using nor-NOHA

Группа животных	СМ, г/л	СТК, ед.	ПНС, мин
1. Интактные	$0,726 \pm 0,016$ ($n = 10$)	$1,28 \pm 0,12$ ($n = 10$)	$28,28 \pm 3,21$ ($n = 8$)
2. ЛО	$0,734 \pm 0,018$ $p_{2-1} > 0,05$ ($n = 10$)	$1,31 \pm 0,13$ $p_{2-1} > 0,05$ ($n = 10$)	$29,62 \pm 3,37$ $p_{2-1} > 0,05$ ($n = 8$)
3. CLP-перитонит	$1,248 \pm 0,028$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$ ($n = 10$)	$2,95 \pm 0,19$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$ ($n = 10$)	$42,47 \pm 4,26$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$ ($n = 8$)
4. Контроль + ФР	$0,744 \pm 0,015$ $p_{4-1} > 0,05$ ($n = 10$)	$1,30 \pm 0,10$ $p_{4-1} > 0,05$ ($n = 10$)	$29,09 \pm 2,89$ $p_{4-1} > 0,05$ ($n = 8$)
5. Контроль + nor-NOHA	$0,983 \pm 0,018$ $p_{5-1} < 0,001$ $p_{5-4} < 0,001$ ($n = 10$)	$1,74 \pm 0,10$ $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$ ($n = 10$)	$39,63 \pm 3,23$ $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$ ($n = 8$)
6. ЛО + ФР	$0,731 \pm 0,017$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$ ($n = 10$)	$1,34 \pm 0,11$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$ ($n = 10$)	$29,27 \pm 3,03$ $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$ ($n = 8$)
7. ЛО + nor-NOHA	$1,003 \pm 0,016$ $p_{7-2} < 0,001$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,001$ ($n = 10$)	$1,78 \pm 0,11$ $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$ ($n = 10$)	$40,05 \pm 2,87$ $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$ ($n = 8$)
8. CLP-перитонит + ФР	$1,288 \pm 0,027$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,001$ ($n = 10$)	$2,77 \pm 0,19$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,001$ ($n = 10$)	$42,13 \pm 3,76$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,05$ ($n = 8$)
9. CLP-перитонит + nor-NOHA	$1,516 \pm 0,031$ $p_{9-3} < 0,001$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} < 0,001$ ($n = 10$)	$3,49 \pm 0,13$ $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} < 0,05$ ($n = 10$)	$54,04 \pm 2,47$ $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,01$ $p_{9-8} < 0,05$ ($n = 8$)

Таким образом, результаты выполненного исследования дают основание заключить, что развитие CLP-перитонита сопровождается более выраженными изменениями содержания общего ХС в печени и ЛПП в сыворотке крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови, угнетением детоксикационной функции печени и развитием вторичной дислипотеинемии.

Проблеме нарушений обмена ХС ЛПП плазмы крови при различных септических состояниях, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [2, 21–24]. Показано, что большинство патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией или бактериемией, вызывает заметную перестройку всех видов обмена, в том числе и липидного [23, 25–28]. Однако особенности гуморальной регуляции уровня ХС ЛПП плазмы крови при бактериальной эндотоксинеми в условиях перитонита остаются невыясненными.

В последние годы установлено, что при целом ряде экстремальных состояний организма, включая эндотоксемию и септический шок, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NO-синтазы [3]. Установлено, что при сепсисе в крови повышается уровень конечных продук-

тов элиминации NO [29]. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на разнообразные физиологические процессы, в частности на способность гепатоцитов синтезировать так называемые белки «острой фазы», между уровнем которых в крови и детоксикационной функцией печени существует тесная взаимосвязь [4, 9, 30].

За последние несколько десятилетий стало ясно, что многие из проявлений печеночной дисфункции зависят и от активности аргиназы печени [4, 30]. Известно, что под влиянием бактериальных эндотоксинов активность аргиназы макрофагов, а также печени повышается [30–33]. Поскольку индуцированная при различных септических состояниях генерация NO обнаружена во всех типах печеночных клеток [34], принято считать, что это вещество участвует в большинстве физиологических и патологических процессов, протекающих в печени.

Следовательно, были основания полагать, что изменение активности аргиназы печени будет сказываться на синтезе NO, который играет важную роль в процессах жизнедеятельности, формировании метаболических процессов и, в частности, обмена ХС ЛП липопротеидов плазмы крови при действии бактериальных эндотоксинов.

Рядом исследователей установлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме NO, в процессах образования которого имеет значение и аргиназа печени [4]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для индуцибельной NO-синтазы, были основания полагать, что ее активность будет сказываться на процессе образования NO [5–8]. В нашем исследовании установлено, что в условиях депрессии аргиназы печени *por-NOHA* развитие CLP-перитонита сопровождалось более значимым снижением активности аргиназы и более выраженным повышением уровня NOx в плазме крови.

Заключение. 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 в плазме крови, температура тела, повышается содержание NOx в плазме крови, развивается вторичная атерогенная дислипидопроteinемия. В выявленных изменениях при перитоните (CLP-модель) участвует аргиназа печени. Депрессия аргиназы печени усугубляет изменения содержания общего холестерина в печени и липопротеинах сыворотки крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и способствует развитию вторичной дислипидопроteinемии, индуцированной экспериментальным перитонитом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Peritonites post operatoires: facteurs pronostiques de mortalite / Y. Marzougui [et al.] // Arch. Inst. Pasteur Tunis. – 2014. – Vol. 91, N 1–4. – P. 67–76.
2. Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия / М. Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с.
3. Metabolism via Arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages / M. Rath [et al.] // Front Immunol. – 2014. – N 5. – Art. ID 532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>
4. Mori, M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling / M. Mori // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137, N 6–2. – P. 1616S–1620S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1616S>
5. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels / R. M. McAllister [et al.] // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 185, N 1. – P. 111–119. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06022>
6. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats / A. Quesada [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 147, N 1. – P. 117–122. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470117>
7. Duntas, L. H. Renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2018. – Vol. 9. – Art. ID 511. – P. 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00511>
8. Бондарь, Т. Н. Тиреоидный статус организма и оксид азота / Т. Н. Бондарь // Анналы Мечников. ин-ту. – 2008. – № 3. – С. 8–12.
9. Pegg, A. E. Mammalian polyamine metabolism and function / A. E. Pegg // IUBMB Life. – 2009. – Vol. 61, N 9. – P. 880–894. <https://doi.org/10.1002/iub.230>
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Electronic resource]. – Mode of access: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&qid=1660822800456&from=EN>. – Date of access: 10.07.2024.
11. Ветеринарно-санитарные правила по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках // Нац. фонд техн.

норм. правовых актов Респ. Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.tnpa.by/#!/FileText/348641/250983>. – Дата доступа: 10.07.2024.

12. 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.

13. Using the cecal ligation and puncture model of sepsis to induce rats to multiple organ dysfunction / J. M. C. Capcha [et al.] // Bio-protocol. – 2021. – Vol. 11, N 7. – P. e3979. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3979>

14. Burstein, M. Sur la clarification du sérum lipémique par l'héparine *in vitro* / M. Burstein, J. Samaille // C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. – 1955. – Vol. 241, N 9. – P. 664–665.

15. 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.

16. Increased arginase activity contributes to airway remodelling in chronic allergic asthma / H. Maarsingh [et al.] // Eur. Resp. J. – 2011. – Vol. 38, N 2. – P. 318–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057710>

17. 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>

18. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.

19. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. / В. М. Моин [и др.]. – № 4323421/28-14; заяв. 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.

20. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28 / О. А. Радькова [и др.]. – № 3458007/28-13; заяв. 18.06.84; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. – 1985. – № 41. – С. 415.

21. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis / A. Lekkou [et al.] // J. Crit. Care. – 2014. – Vol. 29, N 5. – P. 723–727. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.04.018>

22. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis *in vivo* and *in vitro* / Y. Fan [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2020. – Vol. 126. – Art. 105819. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105819>

23. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients / S. Tanaka [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol. 9, N 1. – Art. 68. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0541-8>

24. Гусаковская, Э. В. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 29, № 1. – С. 91–97.

25. Amunugama, K. The lipid biology of sepsis / K. Amunugama, D. P. Pike, D. A. Ford // J. Lipid Res. – 2021. – Vol. 62. – Art. 100090. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100090>

26. 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. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 391–401.

27. Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock / A. C. G. Bermudes [et al.] // Nutrition. – 2018. – Vol. 47. – P. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.015>

28. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation / S. Barlage [et al.] // Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 35, N 11. – P. 1877–1885. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1609-y>

29. Stuehr, D. J. Mammalian nitric oxide synthases / D. J. Stuehr // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1411, N 2–3. – P. 217–230. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(99\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00016-x)

30. MacMicking, J. Nitric oxide and macrophage function / J. MacMicking, Q. W. Xie, C. Nathan // Annu. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 15. – P. 323–350. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.323>

31. The arginase II gene is an anti-inflammatory target of liver X receptor in macrophages / C. Marathe [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, N 43. – P. 32197–32206. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605237200>

32. 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 // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 17–27.

33. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease / R. W. Caldwell [et al.] // Physiol. Rev. – 2018. – Vol. 98, N 2. – P. 641–665. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>

34. Munder, M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system / M. Munder // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 158, N 3. – P. 638–651. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x>

References

1. Marzougui Y., Missaoui K., Hannachi Z., Dhibi Y., Kouka J., Dziri C., Houissa M. Peritonites post operatoires: facteurs pronostiques de mortalite. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 2014, vol. 91, no. 1–4, pp. 67–76 (in French).

2. Yakovlev M. Yu. *Systemic endotoxemia*. Moscow, Nauka Publ., 2021. 184 p. (in Russian).

3. Rath M., Müller I., Kropf P., Closs E. I., Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Frontiers in Immunology*, 2014, no. 5, art. ID 532, pp. 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532>

4. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. *Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 6–2, pp. 1616S–1620S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1616S>

5. McAllister R. M., Albarracin I., Price E. M., Smith T. K., Turk J. R., Wyatt K. D. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. *Journal of Endocrinology*, 2005, vol. 185, no. 1, pp. 111–119. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06022>
6. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., Rodriguez-Gomez I., Vargas F., Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Endocrinology*, 2002, vol. 147, no. 1, pp. 117–122. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470117>
7. Duntas L. H., Brenta G. A renewed focus on the association between thyroid hormones and lipid metabolism. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2018, no. 9, art. ID 511, pp. 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00511>
8. Bondar' T. N. An organism thyroid status and nitric oxide. *Annali Mechnikovskogo institutu* [Annals of Mechnikov Institute], 2008, no. 3, pp. 8–12 (in Russian).
9. Pegg A. E. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life*, 2009, vol. 61, no. 9, pp. 880–894. <https://doi.org/10.1002/iub.230>
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&qid=1660822800456&from=EN> (accessed 10.07.2024).
11. The animal health rules for the reception, care and dissection of the experimental animals in the vivarium research institutes, stations, laboratories, schools and nurseries. *National Fund of Technical Legal Acts of the Republic of Belarus*. Available at: <http://www.tnpa.by/#!/FileText/348641/250983> (accessed 10.07.2024) (in Russian).
12. 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 medico-biological journal], 2020, no. 3, pp. 150–158 (in Russian).
13. Capcha J. M. C., Moreira R. S., Rodrigues C. E., Silveira M. A. D., Andrade L., Gomes S. A. Using the cecal ligation and puncture model of sepsis to induce rats to multiple organ dysfunction. *Bio-protocol*, 2021, vol. 11, no. 7, p. e3979. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3979>
14. 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 (in French).
15. 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).
16. Maarsingh H., Dekkers B. G. J., Zuidhof A. B., Bos I. S. T., Menzen M. H., Klein T., Flik G., Zaagsma J., Meurs H. Increased arginase activity contributes to airway remodelling in chronic allergic asthma. *European Respiratory Journal*, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 318–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057710>
17. 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>
18. Kamyshnikov V. S. *Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics*. 3rd ed. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009. 896 p. (in Russian).
19. Moin V. M., Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids. A. s. 1520445 SSSR, VRB F 01 no. 33/50. *Otkrytiya. Izobreteniya* [Discoveries. Inventions], 1987, no. 41, p. 415 (in Russian).
20. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. A method for determining the toxicity of biological fluids. A. s. 1146570 SSSR, MKI b Ol no. 1/28. *Otkrytiya. Izobreteniya* [Discoveries. Inventions], 1985, no. 11. 616 p. (in Russian).
21. Lekkou A., Mouzaki A., Siagris D., Ravani I., Gogos C. A. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *Journal of Critical Care*, 2014, vol. 29, no. 5, pp. 723–727. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.04.018>
22. Fan Y., Chen J., Liu D., Li W., Wang H., Huang Y., Gao C. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis *in vivo* and *in vitro*. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2020, vol. 126, art. 105819. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105819>
23. Tanaka S., Diallo D., Delbosc S., Genève C., Zappella N., Yong-Sang J. [et al.]. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. *Annals of Intensive Care*, 2019, vol. 9, no. 1, art. 68. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0541-8>
24. Gusakovskaya E. V., Maksimovich N. E. Characteristics of changes in rats with acute experimental peritonitis. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2022, vol. 20, no. 1, pp. 91–97 (in Russian).
25. Amunugama K., Pike D. P., Ford D. A. The lipid biology of sepsis. *Journal of Lipid Research*, 2021, vol. 62, art. 100090. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100090>
26. 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. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 391–401 (in Russian).
27. Bermudes A. C. G., de Carvalho W. B., Zamberlan P., Muramoto G., Maranhão R. C., Delgado A. F. Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock. *Nutrition*, 2018, vol. 47, pp. 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.015>
28. Barlage S., Gnewuch C., Liebisch G., Wolf Z., Audebert F. X., Glück T., Fröhlich D., Krämer B. K., Rothe G., Schmitz G. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation. *Intensive Care Medicine*, 2009, vol. 35, no. 11, pp. 1877–1885. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1609-y>

29. Stuehr D. J. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, vol. 1411, no. 2–3, pp. 217–230. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(99\)00016-x](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00016-x)
30. MacMicking J., Xie Q. W., Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annual Review of Immunology*, 1997, vol. 15, pp. 323–350. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.323>
31. Marathe C., Bradley M. N., Hong C., Lopez F., Ruiz de Galarreta C. M., Tontonoz P., Castrillo A. The arginase II gene is an anti-inflammatory target of liver X receptor in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, vol. 281, no. 43, pp. 32197–32206. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605237200>
32. 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 Natsyional'noi akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).
33. Caldwell R. W., Rodriguez P. C., Toque H. A., Narayanan S. P., Caldwell R. B. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiological Reviews*, 2018, vol. 98, no. 2, pp. 641–665. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>
34. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *British Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 158, no. 3, pp. 638–651. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x>

Информация об авторах

Чепелева Елена Николаевна – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, 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, 220083, 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., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drhelen1993@gmail.com

Frantyshek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by