Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра патологической физиологии

ЗНАЧИМОСТЬ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Чепелева Елена Николаевна, старший преподаватель
Висмонт Франтишек Иванович, заведующий кафедрой, д.м.н., проф., чл.-корр. НАН Беларуси

ВВЕДЕНИЕ

Перитонит является хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой [1]. Несмотря на обширные возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, летальность при распространенном перитоните составляет около 30 % [2]. 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.

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [3]. Показано, что от функционального состояния печени зависит уровень липидов в крови, активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в процессах их регуляции и детоксикации [4–6]. Рядом исследователей установлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO), в процессах образования которого имеет значение и аргиназа печени [7, 8]. 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 процессов, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции [3, 9].

Подтверждение было получено в настоящем исследовании в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения содержания холестерина (ХС) различных классов липопротеинов (ЛП) в сыворотке крови, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровня NO_2^-/NO_3^- (NOx), тиреоидных гормонов в крови, температуры тела и процессов детоксикации в условиях депрессии аргиназы печени.

Целью данной работы было выяснить участие аргиназы печени в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 198 взрослых белых крысах-самцах массой 180-220 г. Все процедуры, проведенные в исследовании с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Республики Беларусь, принципам Базельской декларации, требованиям директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях [10], и рекомендациям комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 10 от 20.06.2024 г.).

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 термонейтральные условия (20-22 °C).

Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – CLP (cecal ligation and puncture) [12]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутрибрюшинно) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку (рис. 1). 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.

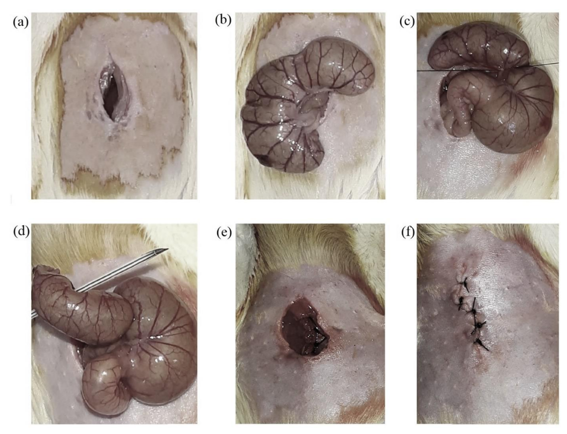

Рис. 1. Схематическое изображение CLP-операции у крыс: (a) выполнен продольный разрез (2 см) передней брюшной стенки; (b) осуществлено извлечение слепой кишки; (c) ниже илеоцекального клапана на слепую кишку наложена лигатура; (d) выполнено однократное пунктирование слепой кишки иглой (18 gauge); (e) возвращена слепая кишка в брюшную полость; (f) осуществлено ушивание брюшной стенки.

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 и J. Samaille [13]. 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 [14]. 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 = общий ХС сыворотки крови – ХС ЛПВП.

Коэффициент атерогенности (Ка) рассчитывали по следующей формуле: коэффициент атерогенности = (ХС ЛПОНП + ЛПНП) / 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 внутрибрюшинно ежедневно в течение недели. В указанной дозе данный ингибитор широко используется в экспериментальной практике с целью выяснения значимости аргиназы печени в процессах жизнедеятельности [15].

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NOx) [16], содержание общего и свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови – радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА-T_3-СТ, РИА-T_3-свободный-СТ, РИА-T_4-СТ и РИА-T_4-свободный производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

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 динитрофенилгидразиновым методом [17].

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). Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиным с соавт. [18], СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [19]. О ПНС у крыс (гексенал 100.0 мг/кг, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении.

В таблице 1 представлены экспериментальные группы, которые использовались для изучения изменения показателей липидного обмена (содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, ХС в различных классах ЛП сыворотки крови и Ка) и тяжести поражения печени (активность АсАТ, АлАТ и их соотношение в сыворотке крови), уровня NOx, тиреоидных гормонов в крови, детоксикационной функции печени и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени.

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп для изучения изменения показателей липидного обмена и тяжести поражения печени, уровня NOx, тиреоидных гормонов в крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени

Название группы (количество животных)	Характеристика 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 внутрибрюшинно вводили 1.0 мл физраствора ежедневно в течение недели
Контроль + nor-NOHA (n = 18)	Крысы, которым внутрибрюшинно вводили Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение недели
ЛО + ФР (n = 18)	Крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1.0 мл физраствора ежедневно в течение недели и после этого выполняли ложную операцию
ЛО + nor-NOHA (n = 18)	Крысы, которым внутрибрюшинно вводили Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение недели и после этого выполняли ложную операцию
CLP-перитонит + ФР (n = 28)	Крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1.0 мл физраствора ежедневно в течение недели и после этого выполняли CLP-операцию
CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 35)	Крысы, которым внутрибрюшинно 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 + nor-NOHA через 24 ч после моделирования CLP-перитонита отмечалась следующая выживаемость животных: 66.7 %, 64.3 % и 51.4 %.

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 представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($X \pm S_x$). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 ректальная температура снижалась на 1.1 °C ($p < 0.001$): с 37.9 ± 0.1 °C у ЛО крыс (n = 10) до 36.8 ± 0.2 °C у крыс с CLP-перитонитом (n = 10). У крыс в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA через 24 ч после CLP-операции (CLP-перитонит + nor-NOHA, n = 10) температура тела была на 0.6 °C ниже ($p < 0.05$), чем у животных с CLP-перитонитом, которым вводили 1.0 мл физраствора (CLP-перитонит + ФР, n = 10), и составила 36.0 ± 0.2 °C/

Развитие перитонита у крыс (n = 10) сопровождалось повышением активности АлАТ в сыворотке крови по сравнению с данным показателем у ЛО животных (n = 10) на 183.9 % ($p < 0.001$): активность составляла 0.62 ± 0.04 мккат/л у ЛО крыс и 1.76 ± 0.11 мккат/л у опытных животных после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях по сравнению с ЛО животными повышалась на 33.8 % ($p < 0.05$) и составляла 0.65 ± 0.05 мккат/л у ЛО крыс (n = 10) и 0.87 ± 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 ± 0.12 у ЛО крыс (n = 10) и 0.51 ± 0.06 у животных с CLP-перитонитом (n = 10).

Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ингибитора аргиназы печени nor-NOHA в группе Контроль + nor-NOHA (n = 10) приводит к повышению активности АсАТ на 25.0 % (p < 0.05) и АлАТ на 25.8 % (p > 0.05) в сыворотке крови в сравнении с группой 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 депрессия аргиназы печени nor-NOHA в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10) в сравнении с животными с CLP-перитонитом, которым вводили физ. р-р 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 T4 на 31.4 % (p < 0.01): с 49.32 ± 3.08 нМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 33.85 ± 2.26 нМоль/л у опытных животных (n = 10). Кроме этого, отмечалось снижение в плазме крови уровня T3 на 30.5 % (p < 0.05): с 1.67 ± 0.14 нМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 1.16 ± 0.14 нМоль/л у опытных животных (n = 10). При этом в данных условиях уровни сT4 и сT3 снижались на 33.2 % (p < 0.001) и на 34.0 % (p < 0.05) соответственно. Содержание сТ4 снижалось с 13.95 ± 0.57 пМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 9.32 ± 0.34 пМоль/л у опытных животных (n = 10), а сТ3 снижалось с 3.76 ± 0.34 пМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 2.48 ± 0.26 пМоль/л у опытных животных (n = 10).

Депрессия аргиназы печени nor-NOHA усугубляла выраженность характерных изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы у крыс с CLP-перитонитом. Так, у крыс в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР (n = 10) содержание T4 в плазме крови снижалось на 42.9 % (p < 0.001): с 33.07 ± 2.26 нМоль/л до 18.87 ± 1.54 нМоль/л, а содержание T3 понижалось на 29.3 % (p < 0.05): с 1.16 ± 0.12 нМоль/л до 0.82 ± 0.05 нМоль/л. В этих условиях содержание сT4 в плазме крови понижалось на 43.9 % (p < 0.001): с 9.28 ± 0.39 пМоль/л в группе CLP-перитонит + ФР (n = 10) до 5.21 ± 0.22 пМоль/л в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10), а сТ3 в плазме крови понижалось на 27.9 % (p < 0.05): с 2.44 ± 0.21 пМоль/л в группе CLP-перитонит + ФР (n = 10) до 1.76 ± 0.15 пМоль/л в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10).

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 ± 0.016 мг/100 мг ткани, а у крыс с CLP-перитонитом (n = 10) – 0.321 ± 0.018 мг/100 мг ткани/

Кроме этого, имело место повышение содержания общего ХС в сыворотке крови на 23.7 % (p < 0.05) – с 2.66 ± 0.14 мМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 3.29 ± 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 ± 0.18 мМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 0.76 ± 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 ± 0.07 мМоль/л у ЛО крыс (n = 10) до 2.53 ± 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 ± 0.23 ед. у ЛО крыс (n = 10) до 3.63 ± 0.40 ед. у животных с CLP-перитонитом (n = 10). Выявлено, что у крыс с CLP-перитонитом в условиях системного действия в организме nor-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 + nor-NOHA (n = 10) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР (n = 10) повышалось на 19.9 % (p < 0.05): с 0.327 ± 0.021 мг/100 мг ткани до 0.392 ± 0.020 мг/100 мг ткани. В данных условиях имело место и повышение содержания общего ХС в сыворотке крови на 19.3 % (p < 0,01): с 3.47 ± 0.17 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР (n = 10) до 4.14 ± 0.14 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10). У животных с CLP-перитонитом в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA были 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 ± 0.17 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР (n = 10) до 3.10 ± 0.14 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10), а также повышение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 26.8 % (p < 0.01): с 0.82 ± 0.05 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + ФР (n = 10) до 1.04 ± 0.02 мМоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10). Ка в группе CLP-перитонит + nor-NOHA (n = 10) в сравнении с группой CLP-перитонит + ФР (n = 10) статистически значимо не изменялся (p > 0.05) и составлял 3.00 ± 0.16 ед.

В группе Интактные животные (n = 10) продукция NOx в плазме крови и активность аргиназы печени составляли 12.87 ± 1.32 мкМоль/л и 5.64 ± 0.37 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч соответственно, а в группе ЛО (n = 10) 12.58 ± 1.27 мкМоль/л и 5.81 ± 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) и составили 21.67 ± 1.86 мкМоль/л и 3.70 ± 0.21 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч соответственно.

Развитие CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA (предварительное в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинное введение ежедневно на протяжении недели) 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 группой CLP-перитонит + ФР (n = 10) уровень NOx в плазме крови повышался на 56.1 % (p < 0.01) и составлял 33.38 ± 1.93 мкМоль/л, а активность аргиназы печени у крыс в данных условиях понижалась на 77.2 % (p < 0.001) и составляла 0.86 ± 0.04 мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч.

Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции имеет 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.

Развитие CLP-перитонита у крыс в условиях депрессии аргиназы печени nor-NOHA (в группе CLP-перитонит + nor-NOHA) 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) и увеличение 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 ± 0.027 г/л (n = 10), 2.77 ± 0.19 ед. (n = 10) и 42.13 ± 3.76 мин (n = 8) соответственно, а в группе CLP-перитонит + nor-NOHA – 1.516 ± 0.031 г/л (n = 10), 3.49 ± 0.13 ед. (n = 10) и 54.04 ± 2.47 мин (n = 8) соответственно.

Сводные данные изменения температуры тела, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и их свободных фракций в плазме крови, активности АсАТ, АлАТ и соотношения активности АсАТ/АлАТ в сыворотке крови, содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, ХС в различных классах ЛП сыворотки крови, Ка, активности аргиназы печени и уровня NOx в плазме крови, а также СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс после CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA (10 мг/кг) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменение температуры тела, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и их свободных фракций в плазме крови, активности АсАТ, АлАТ и соотношения активности АсАТ/АлАТ в сыворотке крови, содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, ХС в различных классах ЛП сыворотки крови, Ка, активности аргиназы печени и уровня NOx в плазме крови, а также СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс после CLP-перитонита в условиях депрессии аргиназы печени с помощью nor-NOHA (10 мг/кг)

Группа животных	Температура тела, °C	T_4, нМоль/л	сT_4, пМоль/л	T_3, нМоль/л	сT_3, пМоль/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ, мккат/л	АсАТ/АлАТ	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани
1. Интактные	38.0 ± 0.12	52.60 ± 3.24	14.12 ± 0.63	1.72 ± 0.13	3.82 ± 0.37	0,63 ± 0,04	0,61 ± 0,03	1,06 ± 0,10	0.231 ± 0.013
2. ЛО	37.9 ± 0.14 $p_{2-1} > 0.05$	49.32 ± 3.08 $p_{2-1} > 0.05$	13.95 ± 0.57 $p_{2-1} > 0.05$	1.67 ± 0.14 $p_{2-1} > 0.05$	3.76 ± 0.34 $p_{2-1} > 0.05$	0,65 ± 0,05 $p_{2-1} > 0,05$	0,62 ± 0,04 $p_{2-1} > 0,05$	1,10 ± 0,12 $p_{2-1} > 0,05$	0.235 ± 0.016 $p_{2-1} > 0.05$
3. CLP-перитонит	36.8 ± 0.21 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	33.85 ± 2.26 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.01$	9.32 ± 0.34 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	1.16 ± 0.14 $p_{3-1} < 0.05$ $p_{3-2} < 0.05$	2.48 ± 0.26 $p_{3-1} < 0.05$ $p_{3-2} < 0.05$	0,86 ± 0,08 $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$	1,76 ± 0,11 $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,001$	0,51 ± 0,06 $p_{3-1} < 0,001$ $p_{3-2} < 0,01$	0.321 ± 0.018 $p_{3-1} < 0.01$ $p_{3-2} < 0.01$
4. Контроль + ФР	37.9 ± 0.11 $p_{4-1} > 0.05$	51.73 ± 3.62 $p_{4-1} > 0.05$	14.31 ± 0.55 $p_{4-1} > 0.05$	1.68 ± 0.16 $p_{4-1} > 0.05$	3.89 ± 0.31 $p_{4-1} > 0.05$	0,64 ± 0,06 $p_{4-1} > 0,05$	0,62 ± 0,04 $p_{4-1} > 0,05$	1,08 ± 0,14 $p_{4-1} > 0,05$	0.238 ± 0.014 $p_{4-1} > 0.05$
5. Контроль + nor-NOHA	37.5 ± 0.09 $p_{5-1} < 0.01$ $p_{5-4} < 0.01$	32.94 ± 2.19 $p_{5-1} < 0.001$ $p_{5-4} < 0.001$	8.25 ± 0.37 $p_{5-1} < 0.001$ $p_{5-4} < 0.001$	1.26 ± 0.12 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$	2.67 ± 0.25 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$	0,48 ± 0,04 $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$	0,46 ± 0,04 $p_{5-1} < 0,05$ $p_{5-4} < 0,05$	1,13 ± 0,14 $p_{5-1} > 0,05$ $p_{5-4} > 0,05$	0.280 ± 0.012 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$
6. ЛО + ФР	38.0 ± 0.13 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	52.58 ± 4.02 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	14.57 ± 0.63 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	1.63 ± 0.17 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	3.83 ± 0.27 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	0,62 ± 0,05 $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	0,64 ± 0,05 $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	1,04 ± 0,12 $p_{6-2} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$	0.235 ± 0.012 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$
7. ЛО + nor-NOHA	37.4 ± 0.12 $p_{7-2} < 0.01$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.01$	31.72 ± 2.09 $p_{7-2} < 0.001$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.001$	8.14 ± 0.34 $p_{7-2} < 0.001$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.001$	1.21 ± 0.11 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$	2.65 ± 0.24 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$	0,49 ± 0,03 $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$	0,49 ± 0,03 $p_{7-2} < 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} < 0,05$	1,03 ± 0,07 $p_{7-2} > 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$ $p_{7-6} > 0,05$	0.284 ± 0.013 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$
8. CLP-перитонит + ФР	36.6 ± 0.18 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	33.07 ± 2.26 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$	9.28 ± 0.39 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	1.16 ± 0.12 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.05$	2.44 ± 0.21 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.05$	0,88 ± 0,07 $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,05$	1,75 ± 0,14 $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,001$	0,52 ± 0,04 $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} < 0,01$	0.327 ± 0.021 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$
9. CLP-перитонит + nor-NOHA	36.0 ± 0.16 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.05$	18.87 ± 1.54 $p_{9-3} < 0.001$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.001$	5.21 ± 0.22 $p_{9-3} < 0.001$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.001$	0.82 ± 0.05 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.01$ $p_{9-7} < 0.01$ $p_{9-8} < 0.05$	1.76 ± 0.15 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.01$ $p_{9-8} < 0.05$	0,65 ± 0,05 $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} > 0,05$ $p_{9-7} < 0,05$ $p_{9-8} < 0,05$	1,31 ± 0,11 $p_{9-3} < 0,05$ $p_{9-6} < 0,001$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} < 0,05$	0,52 ± 0,04 $p_{9-3} > 0,05$ $p_{9-6} < 0,01$ $p_{9-7} < 0,001$ $p_{9-8} > 0,05$	0.392 ± 0.020 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.01$ $p_{9-8} < 0.05$

Группа животных	Общий ХС крови, мМоль/л	ХС ЛПВП, мМоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, мМоль/л	Ка, ед.	Активность аргиназы печени, мкМоль мочевины/г сырой ткани·ч	NOx, мкМоль/л	СМ, г/л	СТК, ед.	ПНС, мин
1. Интактные	2.73 ± 0.15	1.37 ± 0.17	1.36 ± 0.06	1.18 ± 0.20	5.64 ± 0.37	12.87 ± 1.32	0.726 ± 0.016	1.28 ± 0.12	28.28 ± 3.21
2. ЛО	2.66 ± 0.14 $p_{2-1} > 0.05$	1.32 ± 0.18 $p_{2-1} > 0.05$	1.34 ± 0.07 $p_{2-1} > 0.05$	1.27 ± 0.23 $p_{2-1} > 0.05$	5.81 ± 0.41 $p_{2-1} > 0.05$	12.58 ± 1.27 $p_{2-1} > 0.05$	0.734 ± 0.018 $p_{2-1} > 0.05$	1.31 ± 0.13 $p_{2-1} > 0.05$	29.62 ± 3.37 $p_{2-1} > 0.05$
3. CLP-перитонит	3.29 ± 0.17 $p_{3-1} < 0.05$ $p_{3-2} < 0.05$	0.76 ± 0.08 $p_{3-1} < 0.05$ $p_{3-2} < 0.01$	2.53 ± 0.13 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	3.63 ± 0.40 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	3.70 ± 0.21 $p_{3-1} < 0.01$ $p_{3-2} < 0.01$	21.67 ± 1.86 $p_{3-1} < 0.01$ $p_{3-2} < 0.01$	1.248 ± 0.028 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	2.95 ± 0.19 $p_{3-1} < 0.001$ $p_{3-2} < 0.001$	42.47 ± 4.26 $p_{3-1} < 0.05$ $p_{3-2} < 0.05$
4. Контроль + ФР	2.72 ± 0.14 $p_{4-1} > 0.05$	1.32 ± 0.13 $p_{4-1} > 0.05$	1.41 ± 0.06 $p_{4-1} > 0.05$	1.18 ± 0.14 $p_{4-1} > 0.05$	5.68 ± 0.33 $p_{4-1} > 0.05$	13.13 ± 1.25 $p_{4-1} > 0.05$	0.744 ± 0.015 $p_{4-1} > 0.05$	1.30 ± 0.10 $p_{4-1} > 0.05$	29.09 ± 2.89 $p_{4-1} > 0.05$
5. Контроль + nor-NOHA	3.21 ± 0.13 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$	1.31 ± 0.08 $p_{5-1} > 0.05$ $p_{5-4} > 0.05$	1.90 ± 0.10 $p_{5-1} < 0.001$ $p_{5-4} < 0.001$	1.50 ± 0.12 $p_{5-1} > 0.05$ $p_{5-4} > 0.05$	1.08 ± 0.06 $p_{5-1} < 0.001$ $p_{5-4} < 0.001$	25.09 ± 2.74 $p_{5-1} < 0.01$ $p_{5-4} < 0.01$	0.983 ± 0.018 $p_{5-1} < 0.001$ $p_{5-4} < 0.001$	1.74 ± 0.10 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$	39.63 ± 3.23 $p_{5-1} < 0.05$ $p_{5-4} < 0.05$
6. ЛО + ФР	2.70 ± 0.12 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	1.33 ± 0.14 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	1.37 ± 0.08 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	1.22 ± 0.22 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	5.56 ± 0.35 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	13.23 ± 1.19 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	0.731 ± 0.017 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	1.34 ± 0.11 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$	29.27 ± 3.03 $p_{6-2} > 0.05$ $p_{6-4} > 0.05$
7. ЛО + nor-NOHA	3.23 ± 0.14 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$	1.31 ± 0.10 $p_{7-2} > 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} > 0.05$	1.92 ± 0.10 $p_{7-2} < 0.001$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.001$	1.55 ± 0.15 $p_{7-2} > 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} > 0.05$	1.02 ± 0.04 $p_{7-2} < 0.001$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.001$	25.62 ± 2.58 $p_{7-2} < 0.01$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.01$	1.003 ± 0.016 $p_{7-2} < 0.001$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.001$	1.78 ± 0.11 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$	40.05 ± 2.87 $p_{7-2} < 0.05$ $p_{7-5} > 0.05$ $p_{7-6} < 0.05$
8. CLP-перитонит + ФР	3.47 ± 0.17 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$	0.82 ± 0.05 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$	2.65 ± 0.17 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	3.43 ± 0.39 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	3.78 ± 0.19 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$	21.38 ± 1.87 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.01$	1.288 ± 0.027 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	2.77 ± 0.19 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.001$	42.13 ± 3.76 $p_{8-3} > 0.05$ $p_{8-6} < 0.05$
9. CLP-перитонит + nor-NOHA	4.14 ± 0.14 $p_{9-3} < 0.01$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.01$	1.04 ± 0.02 $p_{9-3} < 0.01$ $p_{9-6} > 0.05$ $p_{9-7} > 0.05$ $p_{9-8} < 0.01$	3.10 ± 0.14 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.05$	3.00 ± 0.16 $p_{9-3} > 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} > 0.05$	0.86 ± 0.04 $p_{9-3} < 0.001$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.05$ $p_{9-8} < 0.001$	33.38 ± 1.93 $p_{9-3} < 0.01$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.05$ $p_{9-8} < 0.01$	1.516 ± 0.031 $p_{9-3} < 0.001$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.001$	3.49 ± 0.13 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.001$ $p_{9-8} < 0.05$	54.04 ± 2.47 $p_{9-3} < 0.05$ $p_{9-6} < 0.001$ $p_{9-7} < 0.01$ $p_{9-8} < 0.05$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблеме нарушений обмена ХС ЛП плазмы крови при различных септических состояниях, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [4, 5, 20–25]. Показано, что большинство патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией или бактериемией, вызывают заметную перестройку всех видов обмена, в том числе и липидного [4, 5, 23, 25]. Однако особенности гуморальной регуляции уровня ХС ЛП плазмы крови при бактериальной эндотоксинемии в условиях перитонита остаются не выясненными.

В последние годы установлено, что при целом ряде экстремальных состояний организма, включая эндотоксемию и септический шок, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NO-синтазы [26]. Обнаружено, что при сепсисе повышается уровень конечных продуктов элиминации NO [27]. 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 [28–30].

За последние несколько десятилетий стало ясно, что многие из проявлений печеночной дисфункции зависят и от активности аргиназы печени [29, 30]. Известно, что под влиянием бактериальных эндотоксинов активность аргиназы макрофагов, а также печени повышается [3, 30–32]. Поскольку индуцированная при различных септических состояниях генерация NO обнаружена во всех типах печеночных клеток [33], принято считать, что это вещество участвует в большинстве физиологических и патологических процессов, протекающих в печени.

Следовательно, были основания полагать, что изменение активности аргиназы печени будут сказываться на синтезе NO в крови, 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 выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO), в процессах образования которого имеет значение и аргиназа печени [29]. 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 [34–37].

Подтверждение было получено в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения содержания ХС различных классов ЛП в сыворотке крови и печени, активности АлАТ и АсАТ, уровня NOx, тиреоидных гормонов и их фракций в плазме крови, температуры тела и детоксикационных процессов в печени в условиях депрессии аргиназы печени.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что депрессия аргиназы печени в условиях CLP-перитонита усугубляет изменения содержания общего холестерина в липопротеинах крови и печени, тиреоидных гормонов в крови и угнетает детоксикационные процессы в печени.

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, температуры тела, повышается содержание NOx в крови, развивается вторичная атерогенная дислипопротеинемия, а также нарушаются процессы детоксикации в печени. В выявленных изменениях при перитоните (CLP-модель) участвуют аргиназа печени и монооксид азота. Депрессия аргиназы печени более выраженно угнетает детоксикационные процессы в печени, усугубляет изменения содержания общего холестерина в печени и липопротеинах сыворотки крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и способствует развитию вторичной дислипопротеинемии, индуцированной экспериментальным перитонитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салахов ЕК, Салахов КК (2015) Распространенный перитонит как осложнение абдоминальных операций. Практическая медицина 91 (6): 72–75. [Salakhov EK, Salakhov KK (2015) Generalized peritonitis as a complication of abdominal oncologic operations. Practical medicine 91 (6): 72–75. (In Russ)].
2. Pörner D, Von Vietinghoff S, Nattermann J, Strassburg CP, Lutz P (2021) Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. Expert Opin Pharmacother 22 (12): 1567-1578. https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1915288
3. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB (2018) Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. Physiol Rev 98 (2): 641–665. https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016.
4. Bermudes ACG, de Carvalho WB, Zamberlan P, Muramoto G, Maranhão RC, Delgado AF (2018) Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock. Nutrition 47: 104–109. https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.015
5. Amunugama K, Pike DP, Ford DA (2021) The lipid biology of sepsis. J Lipid Res. 62: 100090. https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100090
6. Morrison ML, Iwata A, Wick ML, VandenEkart E, Insko MA, Henning DJ, Frare C, Rice SA, Drew KL, Maier RV, Roth MB (2020) Iodine redistribution during trauma, sepsis, and hibernation: an evolutionarily conserved response to severe stress. Crit Care Explor 2 (10): e0215. https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000215
7. Ghazisaeidi B, Sarvghadi F, Ghasemi A, Tohidi M, Azizi F, Amouzegar A (2021) Association between serum nitric oxide level and changes in thyroid function test in a population-based study: Tehran thyroid study participants (TTS). Int J Endocrinol Metab 19 (3): e109214. https://doi.org/10.5812/ijem.109214
8. Durante W, Johnson FK, Johnson RA (2007) Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. Clin Exp Pharmacol Physiol 34 (9): 906–911. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x
9. Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW (2015) Arginase: an old enzyme with new tricks. Trends Pharmacol Sci 36 (6): 395–405. https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.006
10. Poirier GM, Bergmann C, Denais-Lalieve DG, Dontas IA, Dudoignon N, Ehall H, Fentener van Vlissingen JM, Fornasier M, Kalman R, Hansen A, Schueller S, Vergara P, Weilenmann R, Wilson J, Degryse AD (2015) ESLAV/ECLAM/LAVA/EVERI recommendations for the roles, responsibilities and training of the laboratory animal veterinarian and the designated veterinarian under Directive 2010/63/EU. Lab. Anim 49 (2): 89–99. https://doi.org/10.1177/0023677214557717
11. Ветеринарно-санитарные правила по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках [Электронный ресурс]: Национальный фонд технических нормативных правовых актов Республики Беларусь. Режим доступа: https://tnpa.by/#!/FileText/348641/250983 (дата доступа: 06.01.2025). [Veterinary and sanitary rules for the reception, care and dissection of experimental animals in vivariums of research institutes, stations, laboratories, educational institutions, as well as in nurseries [Electronic resource]: National Fund of Technical Normative Legal Acts of the Republic of Belarus. Access mode: https://tnpa.by/#!/FileText/348641/250983 (access date: 06/01/2025). (In Russ)].
12. Шаповалова ЕЮ, Демяшкин ГА, Маланичев МЮ, Погосян ДА., Зорин ИА, Щекин ВИ (2020) Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура). Ульяновский медико-биологический журнал 3: 150–158. [Shapovalova EYu, Demyashkin GA, Malanichev MYu, Pogosyan DA, Zorin IA, Shchekin VI (2020) Simulation of experimental sepsis by cecal ligation and puncture (CLP). Ulyanovsk Medico-Biological Journal 3: 150–158. (In Russ)].
13. Burstein M, Samaille J (1955) Sur la clarification du sérum lipémique par l'héparine in vitro. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences (Paris) 241 (9): 664–665.
14. Крехова МА, Чехранова МК (1971) Фракционное определение эфиров холестерина в крови и тканях с помощью хроматографии в тонком слое. Вопросы медицинской химии 17 (1): 93–98. [Krekhova MA, Chekhranova MK (1971) Fractional determination of cholesteryl esters in blood and tissues using thin-layer chromatography. Voprosy meditsinskoi khimii 17 (1): 93–98. (In Russ)].
15. Maarsingh H, Dekkers BG, Zuidhof AB, Bos IS, Menzen MH, Klein T, Flik G, Zaagsma J, Meurs H (2011) Increased arginase activity contributes to airway remodelling in chronic allergic asthma. European Respiratory Journal 38 (2): 318–328. https://doi.org/10.1183/09031936.00057710
16. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL (1995) Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. Clinical Chemistry 41 (6): 892–896. https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892
17. Камышников ВС (2009) Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. МЕДпресс-информ (3-е изд.): 896. [Kamyshnikov VS (2009) Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. MEDpress-inform (3rd ed.): 896. (In Russ)].
18. Моин ВМ, Николайчик ВВ, Кирковский ВВ (07.11.1989) Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях. Патент СССР: 1520445. [Moin VM, Nikolaychik VV, Kirkovsky VV (07.11.1989) Method for determining substances of the group of medium molecules in biological fluids. Patent USSR: 1520445. (In Russ)].
19. Радькова ОА, Бояринов ГА, Балишина ИН (23.03.1985) Способ определения токсичности биологических жидкостей. Патент СССР 1146570. [Radkova OA, Boyarinov GA, Balishina IN (23.03.1985) Method for determining the toxicity of biological fluids. Patent USSR: 1146570. (In Russ)].
20. Яковлев МЮ (2021) Системная эндотоксинемия. Наука (Москва): 184. [Yakovlev MYu (2021) Systemic endotoxemia. Science (Moscow): 184. (In Russ)].
21. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, Ravani I, Gogos CA (2014) Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. J. Crit. Care 29 (5): 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 (2020) HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis in vivo and in vitro. Int. J. Biochem. Cell Biol 126: 105819. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020
23. Tanaka S, Diallo D, Delbosc S, Genève C, Zappella N, Yong-Sang J, Patche J, Harrois A, Hamada S, Denamur E, Montravers P, Duranteau J, Meilhac O (2019) High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients. Ann. Intensive Care 9 (1): 68. https://doi.org/10.1186/s13613-019-0541-8
24. Гусаковская ЭВ, Максимович НЕ (2022) Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 29 (1): 91–97. [Husakouskaya EV, Maksimovich NYe (2022) Characteristics of changes in rats with acute experimental peritonitis. Journal of the Grodno State Medical University. 20 (1): 91–97. (In Russ)]. https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-91-97
25. Чепелева ЕН, Висмонт ФИ (2021) 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. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук 18 (4): 391–401. [Chepeleva EN., Vismont FI (2021) 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. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series 18 (4): 391–401. (In Russ)]. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-391-401
26. Rath M, Müller I, Kropf P, Closs EI, Munder M (2014) Metabolism via Arginase or Nitric Oxide Synthase: Two Competing Arginine Pathways in Macrophages. Front Immunol 5: 532. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532
27. Stuehr DJ (1999) Mammalian nitric oxide synthases. Biochim Biophys Acta 1411 (2–3): 217–230. https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00016-x
28. Pegg AE (2009) Mammalian polyamine metabolism and function. IUBMB Life 61 (9): 880–894. https://doi.org/10.1002/iub.230
29. Mori M (2007) Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. J Nutr 137 (6 Suppl 2): 1616S–1620S. https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1616S
30. MacMicking J, Xie QW, Nathan C (1997) Nitric oxide and macrophage function. Annu Rev Immunol 15: 323–350. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.323
31. Marathe C, Bradley MN, Hong C, Lopez F, Ruiz de Galarreta CM, Tontonoz P, Castrillo A (2006) The arginase II gene is an anti-inflammatory target of liver X receptor in macrophages. J Biol Chem 281 (43): 32197–32206. https://doi.org/10.1074/jbc.M605237200
32. Чепелева ЕН, Висмонт ФИ (2023) О значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук 20 (1): 17–27. [Chepeleva EN., Vismont FI (2023) 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. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series 20 (1): 17–27. (In Russ)]. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-17-27
33. Munder M (2009) Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. Br J Pharmacol 158 (3): 638–651. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00291.x
34. Бондарь ТН (2008) Тиреоидный статус организма и оксид азота. Annals of Mechnikov Institute 3: 8–12. [Bondar TN (2008) An organism thyroid status and nitric oxide. Annals of Mechnikov Institute 3: 8–12. (In Russ)].
35. McAllister RM, Albarracin I, Price EM, Smith TK, Turk JR, Wyatt KD (2005) Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels. J Endocrinol 185 (1): 111–119. https://doi.org/10.1677/joe.1.06022
36. Quesada A, Sainz J, Wangensteen R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A (2002) Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. Eur J Endocrinol 147 (1): 117–122. https://doi.org/10.1530/eje.0.1470117.
37. Duntas LH, Brenta G (2018) A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. Front Endocrinol (Lausanne) 9: 511. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00511x