

ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КУПФЕРА В РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ПЕЧЕНИ И ЛИПОПРОТЕИНАХ КРОВИ, УРОВНЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

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

Целью исследования являлось выяснение значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в регуляции содержания общего холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита у крыс снижается активность аргиназы печени, повышается содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, развивается вторичная атерогенная дислиппротеинемия. В изменениях содержания общего холестерина в печени, общего холестерина, холестерина липопротеинов, уровня йодсодержащих гормонов в крови и температуры тела при перитоните участвуют аргиназа печени и клетки Купфера.

Снижение активности клеток Купфера при перитоните сопровождается повышением уровня трийодтиронина в крови, менее выраженным снижением активности аргиназы печени и ослаблением развития характерных изменений в содержании общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в крови и препятствует развитию вторичной дислиппротеинемии. Депрессия аргиназы печени в условиях перитонита усугубляет изменения содержания общего холестерина в липопротеинах крови и печени, трийодтиронина в крови и способствует развитию вторичной дислиппротеинемии.

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

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

Перитонит является хирургической, общеклинической и общепатологической проблемой. Несмотря на прогресс современной хирургии и реаниматологии, обширные возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, летальность при распространенном перитоните составляет порядка 30 %, резко возрастающая среди больных с терминальной стадией перитонита и достигая 50–70 % [1].

В связи с этим поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях, и перитоните в частности, является одной из актуальных задач современной медицины.

Проведенные за последние десятилетия исследования позволили по-новому взглянуть на проблему перитонита и оценить роль печени в этом процессе.

Известно, что печеночная недостаточность сопровождается значительными нарушениями

обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов, в частности обмена липопротеинов (ЛП) сыворотки крови. Предполагается, что холестерин (ХС) ЛП, являясь важнейшим фактором поддержания физико-химических свойств и функций клеточных мембран, основным субстратом для стероидогенеза, обеспечивает формирование компенсаторного ответа организма на инфекцию.

Показано, что при септических состояниях и перитоните имеет место выраженная эндотоксинемия. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении аргиназы печени и клеток Купфера (КК) в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии, в процессах детоксикации и элиминации эндотоксинов в печени [2, 3]. Показано, что патогенные эффекты эндотоксинов на метаболизм и функции различных клеток и гепатоцитов, в частности при перитоните, связаны с усиленной продукцией КК целого ряда цитокинов, а также монооксида азота (NO), под воздействием которых происходят изменения в системе нейроэндокринной регуляции органов и систем.

Рядом исследователей выявлено, что печень участвует в метаболизме гормонов и физиологически активных веществ, имеет значение в регуляции обмена ХС ЛП сыворотки крови, и в частности, гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [4].

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

Цель работы — выяснить значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в регуляции содержания общего холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель).

Материалы и методы. Опыты выполнены на 124 взрослых белых крысах обоего пола массой 180–250 г. До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 часов 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*) [5]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). 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 [5]. В качестве контроля использовали ложнопериораных (ЛО) крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным ушивали брюшную стенку и через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Селективную депрессию КК вызывали у животных за 12 ч до CLP-операции или ложной операции внутривенным введением водного раствора гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг. Считается, что $GdCl_3$ является селективным ингибитором КК [3]. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [6].

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось за максимально короткое время после декапитации. Суммарную фракцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу M. Burstein, J. Samaille (1955). 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 (1971). Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови оценивали с использованием реакции Либермана — Бурхарда, а содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП — по формуле $ХС\ ЛПОНП + ЛПНП = \text{общий ХС сыворотки крови} - ХС\ ЛПВП$.

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

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) [7], содержание общего трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови — радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

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

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

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у всех крыс развиваются некротические изме-

нения в слепой кишке, отмечается перитонит с выпотом в брюшную полость и парез кишечника, имеются выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев — геморрагический конъюнктивит и диарея.

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

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

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

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

Выявлено, что в этих условиях у крыс изменяется активность аргиназы печени и содержание в плазме крови NO_3^-/NO_2^- — конечных продуктов деградации NO. Развитие перитонита у крыс приводило к снижению активности аргиназы печени и повышению концентрации NO_3^-/NO_2^- в плазме крови животных на 31,3% ($p < 0,05$) и 81,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Активность аргиназы печени и концентрация NO_3^-/NO_2^- в плазме крови крыс с перитонитом ($n = 8$) составляли $3,1 \pm 0,26$ мкМоль мочевины/г ткани/час и $9,58 \pm 1,27$ мкМоль/л.

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

Подтверждение было получено в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения температуры тела, содержания ХС ЛП, уровня NO_3^-/NO_2^- и тиреоидных гормонов в плазме крови в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$.

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

Депрессия КК $GdCl_3$ сопровождалась менее выраженным снижением активности арги-

назы печени и ослабляла развитие характерных изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, общего ХС в печени и ЛП

крови, а также температуры тела у крыс с перитонитом (таблица 1).

Таблица 1 — Изменение температуры тела, содержания общего холестерина в крови и печени, холестерина липопротеинов крови, активности АлАТ и АсАТ и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови у крыс в эксперименте

Группа животных	Ректальная температура, °С	Общий ХС крови, мМоль/л	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	ХС ЛПВП, мМоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, мМоль/л
1. Интактные	37,4 ± 0,07 (n = 12)	2,68 ± 0,10 (n = 10)	0,271 ± 0,08 (n = 10)	1,35 ± 0,08 (n = 10)	1,33 ± 0,06 (n = 10)
2. ЛО	37,9 ± 0,09 (n = 12)	2,66 ± 0,14 (n = 10)	0,298 ± 0,007 (n = 10)	1,32 ± 0,09 (n = 10)	1,34 ± 0,07 (n = 10)
3. Перитонит	36,8 ± 0,21 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 12)	3,28 ± 0,11 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	0,340 ± 0,014 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	0,83 ± 0,07 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	2,45 ± 0,08 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)
4. Физраствор + перитонит	36,9 ± 0,27 (n = 12)	3,26 ± 0,12 (n = 10)	0,346 ± 0,011 (n = 10)	0,86 ± 0,08 (n = 10)	2,40 ± 0,09 (n = 10)
5. GdCl ₃ + перитонит	36,3 ± 0,23 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 12)	2,54 ± 0,12 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	0,287 ± 0,015 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	1,08 ± 0,11 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)	1,46 ± 0,07 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)

Ка, ед.	АлАТ/АсАТ	АлАТ, мккат/л	АсАТ, мккат/л	T ₃ , нМоль/л	T ₄ , нМоль/л
0,99 ± 0,05 (n = 10)	0,82 ± 0,04 (n = 10)	0,51 ± 0,05 (n = 10)	0,62 ± 0,04 (n = 10)	1,6 ± 0,11 (n = 8)	54,6 ± 5,22 (n = 8)
1,02 ± 0,07 (n = 10)	0,70 ± 0,04 (n = 10)	0,59 ± 0,05 (n = 10)	0,84 ± 0,04 (n = 10)	1,62 ± 0,12 (n = 8)	48,40 ± 9,5 (n = 8)
2,95 ± 0,08 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	1,04 ± 0,08 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	1,01 ± 0,09 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	0,97 ± 0,05 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	1,23 ± 0,07 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 8)	14,67 ± 1,6 * <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05 (n = 8)
2,79 ± 0,07 (n = 10)	1,37 ± 0,06 (n = 10)	0,97 ± 0,11 (n = 10)	0,71 ± 0,04 (n = 10)	1,24 ± 0,06 (n = 8)	14,71 ± 1,7 (n = 8)
1,24 ± 0,09 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)	1,11 ± 0,06 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	0,72 ± 0,07 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	0,65 ± 0,05 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	1,58 ± 0,09 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 8)	44,51 ± 7,8 * <i>p</i> ₅₋₄ < 0,05 (n = 8)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.

Опыты показали, что предварительное (за 12 ч до CLP-операции) введение крысам GdCl₃ в дозе 10 мг/кг не приводило к значительному снижению содержания общего T₄ в их крови по сравнению с животными контрольной группы. Содержание T₄ в плазме крови крыс опытной группы (n = 8) увеличилось на 302,6 % (*p* < 0,01) по сравнению с его уровнем в крови животных контрольной группы (n = 8), подвергнутых CLP-операции и получивших внутривенно 1,0 мл физраствора. Применение GdCl₃ препятствовало и практически устраняло снижение содержания T₃ у животных с перитонитом, а также приводило к менее

значимому снижению активности аргиназы печени и не столь выраженному повышению уровня NO₃⁻/NO₂⁻ в крови. Через 24 ч после CLP-операции концентрация T₃ в плазме крови крыс (n = 8), предварительно получивших GdCl₃, составила 1,58 ± 0,09 нМоль/л, а у крыс с перитонитом (n = 8), предварительно получивших физраствор, — 1,24 ± 0,06 мМоль/л. Активность аргиназы печени у крыс с перитонитом, получивших GdCl₃, по сравнению с животными с перитонитом, получившими физраствор, была выше на 17,8 % (*p* < 0,05), а уровень NO₃⁻/NO₂⁻ в плазме крови животных был ниже на 31,8 % (*p* < 0,05) и составлял соответ-

ственно $3,75 \pm 0,28$ мкМоль мочевины/г ткани/час ($n = 8$) и $6,51 \pm 1,04$ мкМоль/л ($n = 8$).

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

Температура тела у крыс с перитонитом, которым до СLP-операции предварительно внутривентриально вводили $GdCl_3$ (10 мкг/кг), была ниже на 0,6 °С ($p < 0,05$; $n = 12$) по сравнению с животными с экспериментальным перитонитом, которые получили 1,0 мл физраствора.

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

Можно было предположить, что выявленные изменения уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при перитоните в условиях поражения печени $GdCl_3$ могут быть обусловлены изменениями функционального состояния печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций и, возможно, являются важным звеном оптимизации

тиреоидного статуса организма при этом состоянии.

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

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

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

Развитие перитонита у крыс, получивших T_3 , сопровождалось менее значимым возрастанием в крови содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП — на 29,3 % ($p < 0,01$). Содержание ХС ЛПНОП + ЛПНП в крови животных с перитонитом, получивших 1%-й крахмальный раствор ($n = 8$), составляло $2,49 \pm 0,08$ мМоль/л, а у крыс с перитонитом, получивших T_3 ($n = 8$), — $1,76 \pm 0,14$ мМоль/л. Коэффициент атерогенности у крыс с перитонитом, получив-

ших 1%-й раствор крахмала, повысился до 192,4 % ($p < 0,01$): от $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛО животных ($n = 10$) до $3,07 \pm 0,16$ ед. у крыс с перитонитом ($n = 10$), в то время как у животных, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе, развитие перитонита сопровождалось менее выраженным возрастанием данного показателя — на 60,0 % ($p < 0,01$): от $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛО крыс, получивших 1%-й крахмальным раствором ($n = 10$), до $1,68 \pm 0,11$ ед. у крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе ($n = 8$).

У крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе ($n = 8$), по

сравнению с животными после CLP-операции и получивших 1%-й крахмальным раствором содержание общего ХС в печени крыс было меньше на 12,9 % ($p < 0,05$): $0,340 \pm 0,014$ у крыс с перитонитом, получивших 1%-й крахмальным раствором ($n = 10$), и $0,296 \pm 0,018$ мг/100 г ткани у крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе ($n = 8$).

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

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

Группа животных	Ректальная температура, °С	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	Общий ХС крови, мМоль/л	ХС ЛПВП, мМоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, мМоль/л	Ка, ед.
1. ЛО + 1%-й крахмальным раствором	$37,8 \pm 0,10$ ($n = 12$)	$0,307 \pm 0,009$ ($n = 8$)	$2,66 \pm 0,12$ ($n = 10$)	$1,30 \pm 0,11$ ($n = 10$)	$1,36 \pm 0,06$ ($n = 10$)	$1,05 \pm 0,05$ ($n = 10$)
2. Перитонит + 1%-й крахмальным раствором	$36,6 \pm 0,21$ * $p_{2-1} < 0,05$ ($n = 12$)	$0,340 \pm 0,014$ * $p_{2-1} < 0,05$ ($n = 10$)	$3,30 \pm 0,11$ * $p_{2-1} < 0,05$ ($n = 10$)	$0,81 \pm 0,07$ * $p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)	$2,49 \pm 0,08$ * $p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)	$3,07 \pm 0,16$ * $p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)
3. ЛО + T_3 на 1%-м крахмальном растворе	$38,5 \pm 0,32$ ($n = 12$)	$0,281 \pm 0,016$ ($n = 8$)	$2,48 \pm 0,14$ ($n = 8$)	$1,41 \pm 0,12$ ($n = 8$)	$1,07 \pm 0,11$ ($n = 8$)	$0,76 \pm 0,07$ ($n = 8$)
4. Перитонит + T_3 на 1%-м крахмальном растворе	$37,8 \pm 0,29$ * $p_{4-3} < 0,05$ * $p_{4-2} < 0,05$ ($n = 12$)	$0,296 \pm 0,018$ * $p_{4-3} < 0,01$ * $p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$2,81 \pm 0,16$ * $p_{4-3} < 0,05$ * $p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$1,05 \pm 0,04$ * $p_{4-3} < 0,01$ * $p_{4-2} < 0,01$ ($n = 8$)	$1,76 \pm 0,14$ * $p_{4-3} < 0,01$ * $p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$1,68 \pm 0,11$ * $p_{4-3} < 0,01$ * $p_{4-2} < 0,01$ ($n = 8$)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.

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

Обнаружено, что в условиях депрессии аргиназы печени, вызванной внутрибрюшинным

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

Развитие перитонита у крыс ($n = 8$), получивших nor-NOHA, по сравнению с животными после CLP-операции и получивших физраствор, сопровождалось более значимым возрастанием содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП — на 28,5 % ($p < 0,01$) и составило $3,16 \pm 0,11$ мМоль/л. У крыс с перитонитом, получивших nor-NOHA, по сравнению с животными указанной контрольной группы, содержание общего ХС в сыворотке крови и печени крыс были больше на 19,1 и 14,8 % ($p < 0,05$) соответственно. У крыс с перитони-

том содержание общего ХС в сыворотке крови в этих условиях составляло $3,70 \pm 0,12$ ммоль/л, а в печени — $0,365 \pm 0,016$ мг/100 г ткани.

Установлено, что у крыс с CLP-перитонитом (через 24 ч с момента CLP-операции) в условиях угнетения аргиназы печени погНОНА содержание T_3 и T_4 в крови было ниже по сравнению с контрольными (физраствор внутривенно за 24 и 12 ч до CLP-операции) на 44,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 15,6 % ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно, а уровень NO_3^-/NO_2^- возрос на 30,4 % ($p < 0,05$, $n = 8$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях экспериментального перитонита у крыс через 24 ч после CLP-операции снижается активность аргиназы печени, уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы, повышается содержание NO_3^-/NO_2^- в крови, развивается вторичная ате-

рогенная дислиппротеинемия. В изменениях содержания общего холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуре тела при перитоните (CLP-модель) участвуют аргиназа печени, клетки Купфера и монооксид азота. Угнетение клеток Купфера при перитоните сопровождается менее выраженным снижением активности аргиназы печени, уровня трийодтиронина в крови и ослаблением развития характерных изменений в содержании общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов и NO_3^-/NO_2^- в крови и препятствует развитию вторичной дислиппротеинемии. Депрессия аргиназы печени усугубляет изменения содержания общего холестерина в липопротеинах крови и печени, трийодтиронина в крови и способствует развитию вторичной дислиппротеинемии.

Список цитированных источников

1. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов / Н. Д. Томнюк [и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2010. — № 10. — С. 81–84.
2. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // Белорус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 45–47.
3. Volmar, B. Modulation of Kupfer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats / B. Volmar, D. Rettinger, G. A. Wanner // Shock. — 1996. — Vol. 6, № 6. — P. 434–441.
4. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови / С. В. Мустафина [и др.] // Атеросклероз. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 15–19.
5. 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.
6. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage [et al.] // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41, № 6. — P. 892–896.
7. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Analytical Biochemistry. — 1971. — Vol. 39, № 2. — P. 412–417.

On the involvement of liver arginase and Kupffer cells in the regulation of cholesterol in the liver and blood lipoproteins, the level of iodine-containing thyroid hormones and body temperature in rats with experimental peritonitis

Chepeleva E. N., Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

It has been established that under conditions of experimental peritonitis in rats, the activity of liver arginase decreases, the content of NO_3^-/NO_2^- increases and the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood decreases, secondary atherogenic dyslipoproteinemia develops. Liver arginase and Kupffer cells are involved in changes in the content of total cholesterol in the liver, total cholesterol, lipoprotein cholesterol, the level of iodine-containing hormones in the blood and body temperature in peritonitis.

A decrease in the activity of Kupffer cells in peritonitis is accompanied by an increase in the level of triiodothyronine in the blood, a less pronounced decrease in the activity of liver arginase and a weakening of the development of characteristic changes in the content of total cholesterol in the liver,

lipoprotein cholesterol in the blood and prevents the development of secondary dyslipoproteinemia. Depression of liver arginase in conditions of peritonitis aggravates changes in the content of total cholesterol in blood and liver lipoproteins, triiodothyronine in the blood and contributes to the development of secondary dyslipoproteinemia.

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

Поступила 02.06.2022