

Е. Н. ЧЕПЕЛЕВА, Ф. И. ВИСМОНТ

ОБ УЧАСТИИ КЛЕТОК КУПФЕРА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ДИСЛИПИДЕМИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

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

Перитонит, несмотря на клинические успехи, по-прежнему сопровождается высокой летальностью вследствие развивающихся сепсиса и эндотоксинемии, а механизмы развития перитонита остаются до конца не изученными. Проведенные за последнее десятилетие исследования показали, что своевременная и качественная очистка крови от эндотоксинов, коррекция развивающейся дислипидемии в значительной степени зависят от детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей функций печени, которые обеспечиваются гепатоцитами и клетками Купфера (КК), участие которых в механизмах поддержания гомеостаза, регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при бактериальной эндотоксинемии очевидно, однако выяснение значимости данных клеток в регуляции процессов детоксикации, формирования тиреоидного статуса, обмена холестерина липопротеинов сыворотки крови при септических состояниях в условиях экспериментального перитонита не было предметом специального исследования.

Целью исследования явилось выяснение значимости активности КК в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом (cecal ligation and puncture (CLP)-модель). В результате исследования установлено, что активность КК имеет значимость в изменениях активностей аргиназы, детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса, содержания общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в сыворотке крови, уровня нитритов/нитратов в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом. Угнетение активности КК $GdCl_3$ (10 мг/кг) ослабляет развитие атерогенной дислипидемии, характерного изменения уровня трийодтиронина и содержания нитритов/нитратов в плазме крови, активности аргиназы и детоксикационной функции печени и температуры тела после CLP-операции.

Ключевые слова: перитонит, клетки Купфера, дислипидемия, тиреоидный статус, детоксикация, аргиназа, нитриты/нитраты, температура тела, крысы.

Введение. В настоящее время, несмотря на значительные успехи в лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, частота осложнений, в том числе развития перитонита, остается по-прежнему высокой и составляет 20–30 % (при тяжелых формах 50–80 %) [1]. Патогенез распространенного перитонита является сложным динамичным процессом, главенствующая роль в развитии которого отводится эндотоксинемии, обусловленной как накоплением в организме токсичных продуктов нарушенного обмена веществ, так и поступающими из брюшной полости токсинами [2].

Известно, что в процессах детоксикации в условиях эндотоксинемии задействованы две большие популяции клеток печени: гепатоциты и звездчатые макрофаги (клетки Купфера (КК)), которые, с одной стороны, элиминируют из кровотока эндотоксины, а с другой – активируются последними и продуцируют во внутреннюю среду организма, в том числе в кровь, огромное количество физиологически активных веществ (интерлейкины, фактор некроза опухолей, колониестимулирующие факторы и др.) – важнейших «медиаторов» острофазного ответа и воспаления [3].

Показано, что бактериальная эндотоксинемия при перитоните, сопровождающаяся гиперпродукцией провоспалительных медиаторов и цитокинов, в значительной мере обусловлена активацией КК и приводит к изменению функционального состояния гепатоцитов и метаболизма основных энергетических и пластических субстратов, который характеризуется значительным преобладанием распада веществ над их утилизацией (синдром гиперметаболизма) [4]. Проблеме нарушений обмена холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови при различных септических состояниях, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [2, 5–8]. Показано, что большинство патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией или бактериемией, вызывают заметную перестройку всех видов обмена, в том числе и липидного [7, 9–12]. Однако особенности гуморальной регуляции уровня ХС ЛП плазмы крови при бактериальной эндотоксинемии в условиях перитонита остаются не выясненными. Как известно, КК печени принадлежит важная роль в обезвреживании бактериальных эндотоксинов. Несмотря на то, что КК составляют не более 10 % всех клеток печени, они играют важную роль в борьбе с инфекционными осложнениями, составляя до 90 % макрофагов в организме человека [13]. КК, выполняя фагоцитирующую функцию, метаболизируют различные вещества липидной природы, расщепляют белковые комплексы и мелкие частицы, а также удаляют из кровотока апоптотические клетки.

Среди многочисленных сдвигов в обменных процессах при септических состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, особую роль играют изменения метаболизма липидов тканей и крови [14]. Известно, что ХС и другие липиды являются не только основным структурно-функциональным компонентом биологических мембран и субстратом для стероидогенеза, но и служат источником свободных радикалов, а также участвуют в регуляции сосудистого тонуса, реакциях гемостаза, процессах внутриклеточной передачи сигнала, развитии воспаления, что во многом определяет течение и исход многих патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией [15].

Одной из важнейших функций ЛП крови при инфекционных и септических состояниях является их участие в процессах детоксикации организма. Показано, что различные классы липопротеинов крови (как липопротеины высокой плотности (ЛПВП), так и липопротеины низкой плотности (ЛПНП)) связывают бактериальные эндотоксины, поступающие в кровоток при различных инфекциях, и тем самым снижают их патогенное действие в организме [16, 17]. Кроме того, ХС ЛП как важнейший субстрат для стероидогенеза в надпочечниках, играет важную роль в формировании адекватной ответной реакции организма на инфекцию и действие других повреждающих факторов [18].

Известно, что выраженность эндотоксинемии определяется состоянием детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа. Так, рядом исследователей показано, что печень играет важную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивает регуляцию их обмена и поддержание оптимального уровня в крови. Установлено, что от функционального состояния печени зависит интенсивность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в процессах детоксикации и терморегуляции [19].

Показано, что тиреоидные гормоны обладают многочисленными биологическими эффектами, оказывая стимулирующее действие на протекание большинства биохимических процессов. Показано, что от уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы зависит состояние энергетического и пластического обмена, а также процессов теплообмена в норме и при патологии [20–22].

Исходя из вышеизложенного есть основания полагать, что повреждающее действие различного рода токсинов, равно как и их элиминация печенью во многом определяется состоянием тиреоидного статуса организма, однако механизмы участия тиреоидных гормонов в регуляции детоксикационной функции печени и теплообмена остаются во многом неизученными.

Таким образом, участие КК в механизмах поддержания гомеостаза, регуляции процессов жизнедеятельности и формирования защитно-приспособительных реакций при бактериальной эндотоксинемию очевидно и вполне закономерно. Однако выяснение значимости КК в регуляции процессов детоксикации при перитоните не было предметом специального исследования. Также до сих пор остается неясным значение КК в формировании тиреоидного статуса, влиянии на активность аргиназы печени, обмен ХС ЛП сыворотки крови и температуру тела крыс при септических состояниях в условиях экспериментального перитонита.

Целью данной работы было выяснение значимости активности КК в процессах детоксикации, формировании тиреоидного статуса и дислипидемии у крыс с экспериментальным перитонитом.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 192 взрослых белых крысах-самцах массой 180–220 г. Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными и требованиями директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регулирующих использование животных в научных целях [23].

До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных [24]. Питательный 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 °С).

Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки – CLP (cecal ligation and puncture) [25, 26]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно (в/в)) 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). Пасаж 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 ложнопериоперированных (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 1.

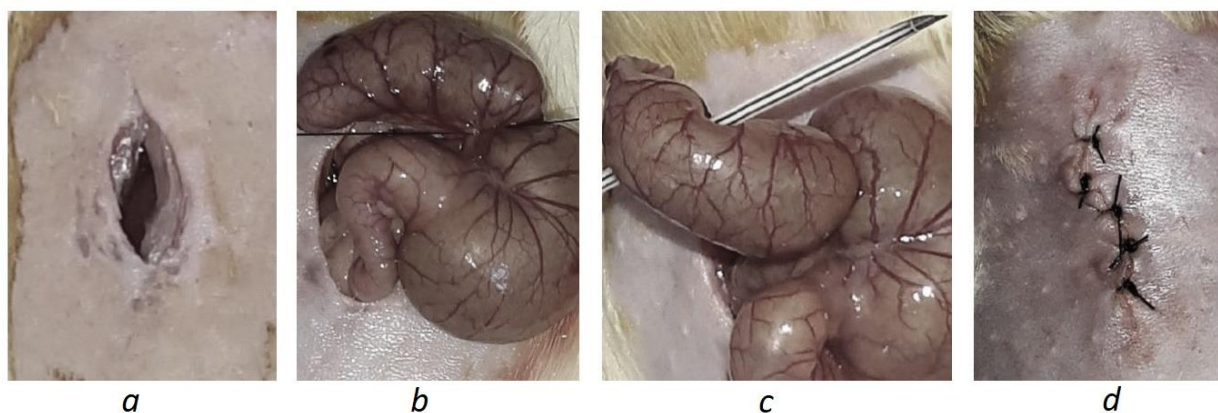


Рисунок 1. Схематическое изображение CLP-операции у крыс: а – выполнен продольный разрез передней брюшной стенки; б – осуществлено извлечение слепой кишки и ниже илеоцекального клапана наложена лигатура; в – выполнено однократное пунктирование слепой кишки иглой; г – возвращена слепая кишка в брюшную полость и 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 сразу после декапитации. Суммарную фракцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП из сыворотки крови выделяли путем осаждения по методу М. Burstein и J. Samaille [27]. Для определения содержания общего ХС, ХС ЛПВП в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой [28]. 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: $\text{Ка} = (\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

С целью выяснения значимости активности КК в исследуемых процессах при CLP-перитоните использовали селективный ингибитор КК GdCl_3 . Водный раствор GdCl_3 в дозе 10 мг/кг (дозе, подавляющей эндотоксин обезвреживающую функцию КК [29, 30]) вводили крысам в/б 1 раз в неделю в течение 8 недель. В указанной дозе данный ингибитор широко используется в экспериментальной практике с целью выяснения значимости КК в процессах жизнедеятельности [31, 32]. Контрольным группам крыс 1 раз в неделю в течение 8 недель в/б вводили 1,0 мл физиологического раствора (физ. р-р).

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO_x) [33]. Содержание общего и свободного трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови определяли 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 ($\text{АлАТ}/\text{АсАТ}$) в сыворотке крови. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови определяли колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом [34]. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически по методике, предложенной J.W. Geyeri, B. Dabich [35].

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. [36], СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [37]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, в/б) судили по времени нахождения животных в боковом положении.

В исследовании использовались 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 + физ. р-р (n = 18) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора 1 раз в неделю в течение 8 недель;

Контроль + GdCl_3 (n = 18) – крысы, которым в/б вводили GdCl_3 в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель;

ЛО + физ. р-р (n = 18) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли ложную операцию;

ЛО + GdCl_3 (n = 18) – крысы, которым в/б вводили GdCl_3 в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли ложную операцию;

CLP-перитонит + физ. р-р (n = 29) – крысы, которым в/б вводили 1,0 мл физраствора 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли CLP-операцию;

CLP-перитонит + GdCl_3 (n = 28) – крысы, которым в/б вводили GdCl_3 в дозе 10 мг/кг 1 раз в неделю в течение 8 недель и после этого выполняли CLP-операцию.

В группах CLP-перитонит, CLP-перитонит + ФР и CLP-перитонит + $GdCl_3$ через 24 ч после CLP-операции отмечалась следующая выживаемость животных: 66,7 %, 62,1 % и 64,3 % 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 представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm Sx$). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у 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 $1,0^\circ C$ ($p < 0,01$): с $37,8 \pm 0,15^\circ C$ у ЛО крыс ($n = 10$) до $36,8 \pm 0,25^\circ C$ у крыс с CLP-перитонитом ($n = 10$). В/б введение $GdCl_3$ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель в группах Контроль + $GdCl_3$ ($n = 10$) и ЛО + $GdCl_3$ ($n = 10$)) приводило к статистически не значимому повышению температуры тела на $0,4^\circ C$ и $0,5^\circ C$ соответственно по отношению к величине ректальной температуры у животных в контролях, которым в/б вводили физ. раствор (группы Контроль + физ. р-р ($n = 10$) и ЛО + физ. р-р ($n = 10$) соответственно). По имеющимся литературным данным ингибитор КК $GdCl_3$ может вызывать изменения в теплообмене, детоксикации и метаболизме тиреоидных гормонов [38]. Депрессия КК $GdCl_3$ ослабляла развитие характерных изменений температуры тела у крыс с CLP-перитонитом. Температура тела у крыс, которым предварительно до CLP-операции в/б вводили $GdCl_3$ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель, через 24 ч после CLP-операции была на $1,0^\circ C$ выше ($p < 0,05$; $n = 10$), чем у животных с экспериментальным перитонитом, получившими 1,0 мл физраствора ($n = 10$) (рисунок 2).

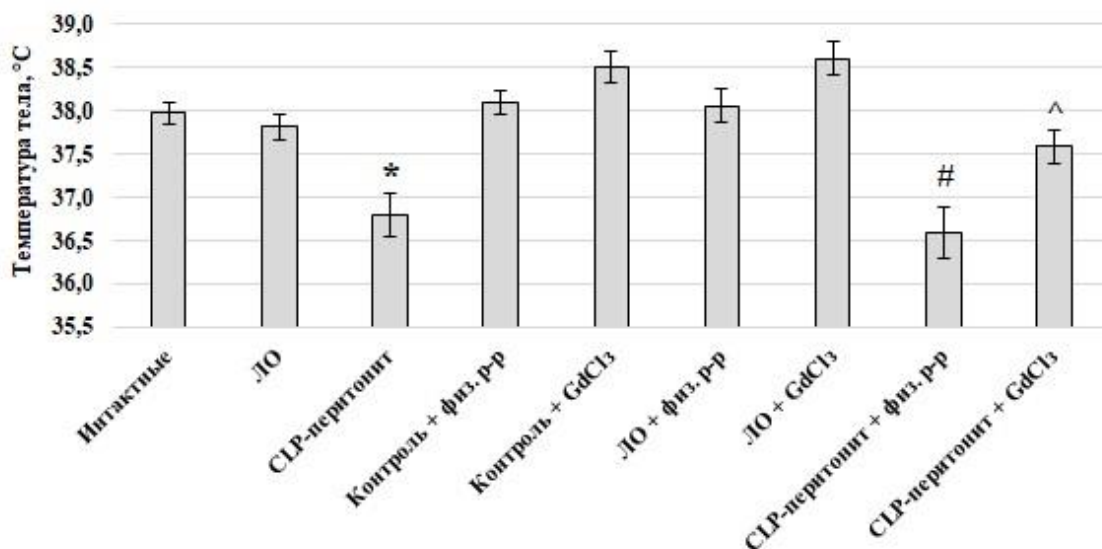


Рисунок 2. Температура тела у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии КК $GdCl_3$ (10 мкг/кг). Примечание: * – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, # – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^ – $p < 0,05$ по отношению к группами CLP-перитонит + физ. р-р и ЛО + $GdCl_3$

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс через 24 часа 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 этого, 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 ($n = 10$).

Установлено, что развитие CLP-перитонита у крыс в условиях депрессии КК с помощью $GdCl_3$ сопровождается менее выраженными изменениями содержания общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС различных классов ЛП в сыворотке крови и Ка. Так, содержание общего ХС в печени крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) снижалось на 17,5 % ($p < 0,05$): с $0,325 \pm 0,020$ мг/100 мг ткани до $0,268 \pm 0,016$ мг/100 мг ткани. В данных условиях имело место снижение содержания общего ХС в сыворотке крови на 19,6 % ($p < 0,05$): от $3,44 \pm 0,13$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $2,64 \pm 0,13$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). У крыс с CLP-перитонитом в условиях депрессии КК $GdCl_3$ были обнаружены и выраженные изменения содержания ХС в различных классах ЛП крови, в частности понижение содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови на 50,8 % ($p < 0,001$): от $2,54 \pm 0,14$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $1,25 \pm 0,10$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$), а также повышение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 54,4 % ($p < 0,05$): с $0,90 \pm 0,14$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $1,39 \pm 0,16$ ммоль/л у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). Также в этих условиях имело место снижение Ка на 67,4 % ($p < 0,01$): с $3,53 \pm 0,64$ ед. у крыс в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $1,15 \pm 0,27$ ед. у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$). 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 депрессии КК $GdCl_3$ представлены на рисунке 3.

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 $0,62 \pm 0,04$ 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 по сравнению с ЛО животными повышалась на 33,8 % ($p < 0,05$) 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 снизилось 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 ($n = 10$).

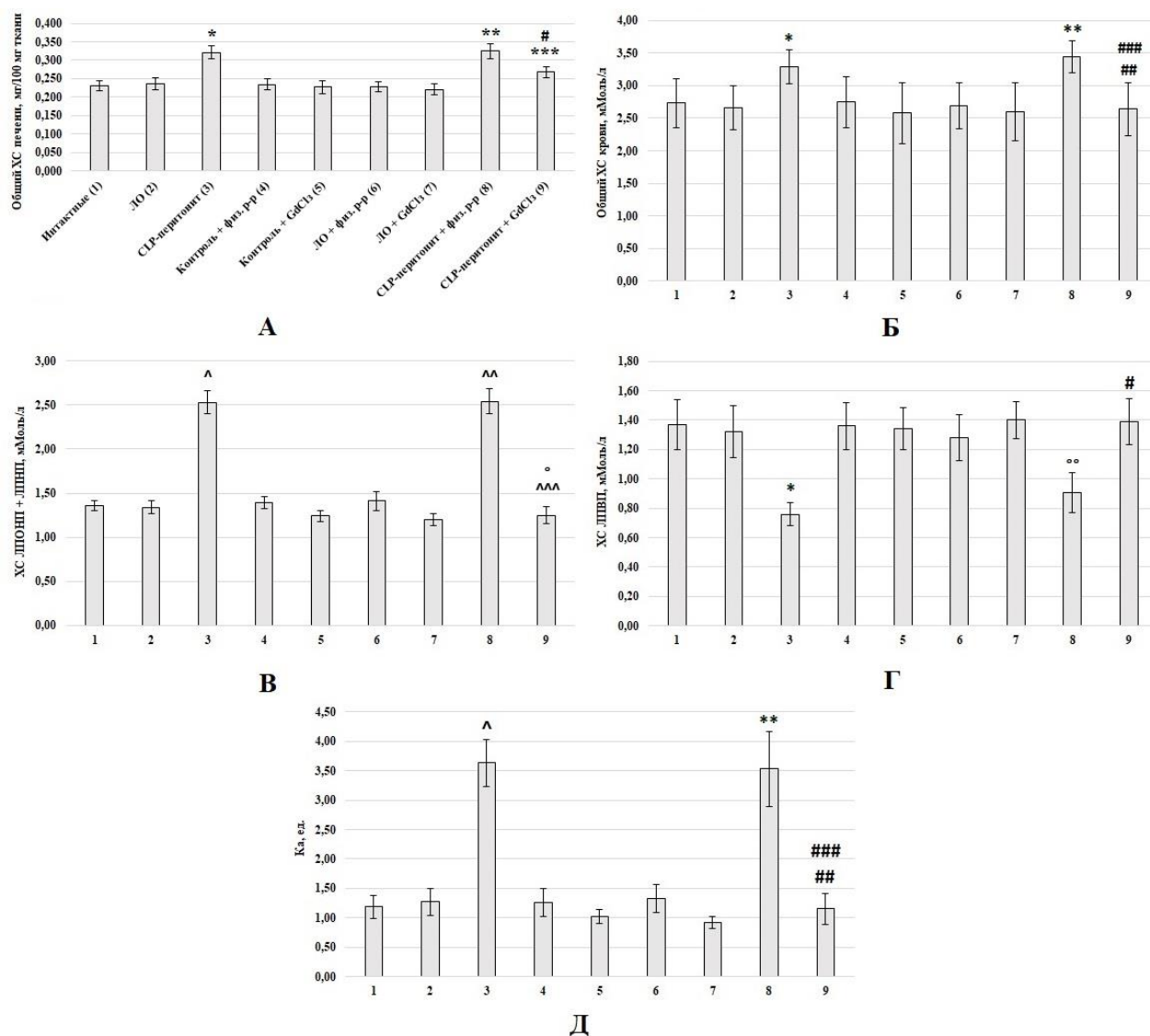


Рисунок 3. Содержание общего ХС в печени (А) и сыворотке крови (Б), а также ХС в различных классах ЛП сыворотки крови (В, Г) и Са (Д) у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии КК GdCl₃ (10 мг/кг). Примечание: * – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, *** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃, # – $p < 0,05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ## – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃, ### – $p < 0,01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО, ^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃, ° – $p < 0,001$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °° – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р

Активность АсАТ и АлаТ в сыворотке крови крыс при развитии перитонита в условиях депрессии КК (CLP-перитонит + GdCl₃, $n = 10$) по сравнению с животными с перитонитом, получившими физ. р-р (CLP-перитонит + физ. р-р, $n = 10$) статистически не значимо повышалась на 15,6 % ($p > 0,05$) и 10,5 % ($p > 0,05$) соответственно. Соотношение активности АсАТ/АлаТ в данных условиях также статистически не значимо повышалось на 10,9 % ($p > 0,05$). Таким образом, в/б введение GdCl₃ (10 мкг/кг) 1 раз в неделю в течение 8 недель как в условиях CLP-перитонита, так и у животных без него значимо не сказывалось на активностях АсАТ и АлаТ в сыворотке крови и соотношении активности АсАТ/АлаТ (рисунок 4).

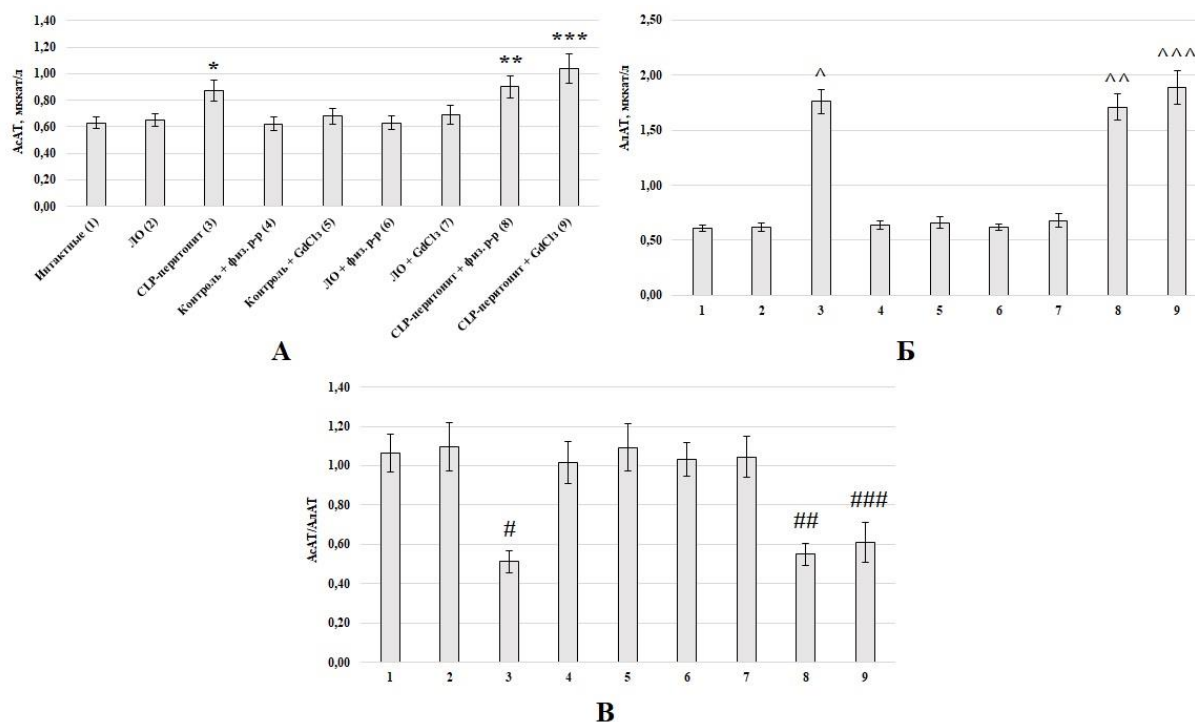


Рисунок 4. Активности АсАТ (А) и АлАТ (Б) в сыворотке крови и соотношении активности АсАТ/АлАТ (В) у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях депрессии КК GdCl₃ (10 мг/кг). Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, *** – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃, ^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО, ^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃, # – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, ## – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ### – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + GdCl₃

Обнаружено, что при перитоните в организме крыс через 24 ч после CLP-операции имело место снижение в плазме крови содержания Т₄ 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 этого, отмечалось снижение в плазме крови уровня Т₃ 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 сТ₄ и сТ₃ снижались на 33,2 % ($p < 0,001$) и на 34,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание сТ₄ 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 сТ₃ 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 ($n = 10$).

Установлено, что действие в организме крыс ингибитора КК GdCl₃, который 1 раз в неделю в течение 8 недель в/б вводился в дозе 10 мг/кг, сопровождается через 24 ч после последнего введения препарата изменением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и их свободных фракций в плазме крови. Через 24 ч после введения препарата в группе Контроль + GdCl₃ ($n = 10$) повышался уровень Т₃ в плазме крови у крыс на 30,6 % ($p < 0,05$) до $2,22 \pm 0,17$ нМоль/л, а уровень Т₄ в крови был на 29,4 % ($p < 0,01$) ниже, чем в группе Контроль + физ. р-р ($n = 10$) и составил $37,52 \pm 2,67$ нМоль/л. При этом содержание сТ₃ в плазме крови в данных условиях повышалось на 43,5 % ($p < 0,05$): с $3,86 \pm 0,39$ пМоль/л в группе Контроль + физ. р-р ($n = 10$) до $5,54 \pm 0,47$ пМоль/л в группе Контроль + GdCl₃ ($n = 10$), а сТ₄ в плазме крови понижалось на 28,4 % ($p < 0,001$): с $14,28 \pm 0,68$ пМоль/л в группе Контроль + физ. р-р ($n = 10$) до $10,22 \pm 0,49$ пМоль/л в группе Контроль + GdCl₃ ($n = 10$).

Депрессия КК GdCl₃ ослабляла развитие характерных после CLP-операции изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, в частности препятствовало и практически устраняло снижение уровня Т₃ в плазме крови у крыс с CLP-перитонитом.

Показано, что у крыс в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) уровень T_3 в плазме крови повышался на 45,5 % ($p < 0,05$): с $1,12 \pm 0,10$ нМоль/л до $1,63 \pm 0,15$ нМоль/л, а уровень T_4 понижался на 29,4 % ($p < 0,01$): с $32,14 \pm 2,09$ нМоль/л до $23,18 \pm 1,78$ нМоль/л. В этих условиях cT_3 в плазме крови повышался на 61,0 % ($p < 0,05$): с $2,41 \pm 0,24$ пМоль/л в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $3,88 \pm 0,41$ пМоль/л в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$), а cT_4 в плазме крови понижалось на 13,3 % ($p < 0,05$): с $9,16 \pm 0,42$ пМоль/л в группе CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) до $7,94 \pm 0,32$ пМоль/л в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$).

Изменение уровней йодсодержащих гормонов щитовидной железы и их свободных фракций в плазме крови у крыс после CLP-перитонита в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$ представлено на рисунке 5.

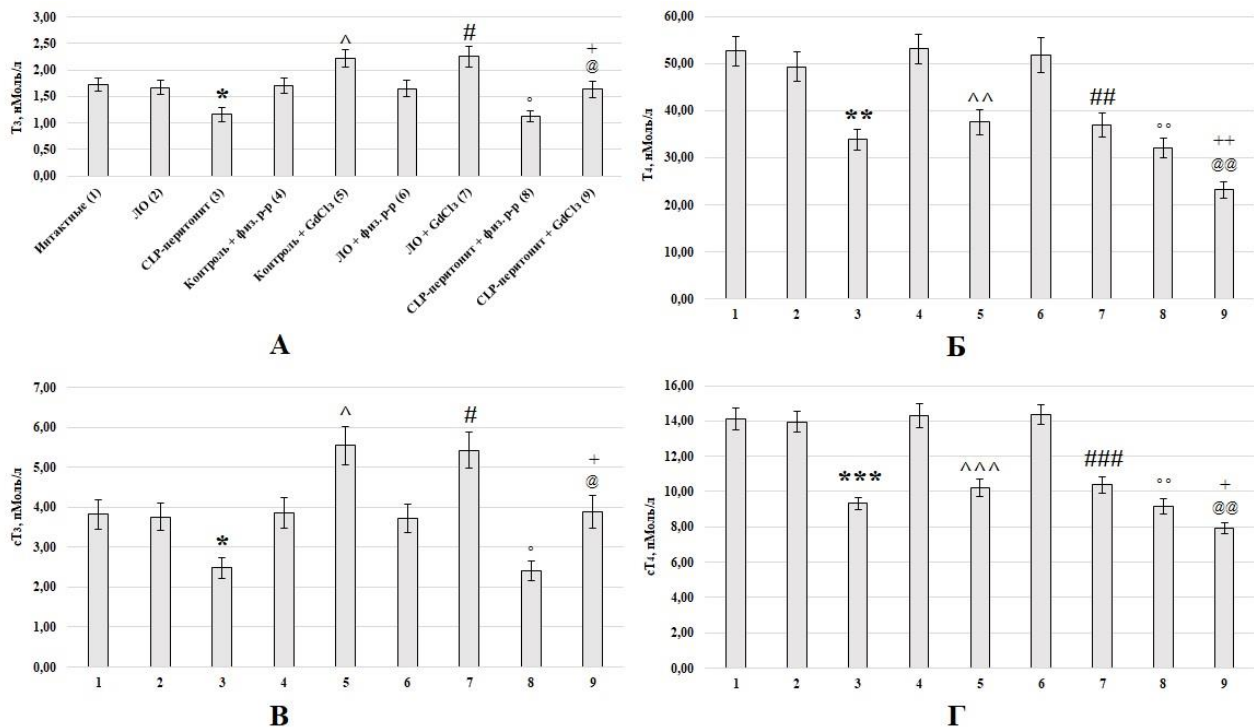


Рисунок 5. Уровни йодсодержащих гормонов щитовидной железы (А – T_3 , Б – T_4) и их свободных фракций (В – cT_3 , Г – cT_4) в плазме крови у крыс после CLP-перитонита в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мг/кг). Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, *** – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО, ^ – $p < 0,05$ по отношению к группе Контроль + физ. р-р, ^^ – $p < 0,01$ по отношению к группе Контроль + физ. р-р, ^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе Контроль + физ. р-р, # – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ## – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ### – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ° – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ° – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, @ – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, @@ – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, + – $p < 0,05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ++ – $p < 0,01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р

В группе Интактные животные ($n = 10$) содержание 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 $\times$ 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 $\times$ ч соответственно. Развитие CLP-перитонита у крыс ($n = 10$) приводило, в сравнении с группой ЛО животных ($n = 10$), к повышению уровня NOx в плазме крови на 72,3 % ($p < 0,01$) и снижению активности аргиназы печени на 36,3 % ($p < 0,01$) и составили $21,67 \pm 1,86$ мкмоль/л и $3,70 \pm 0,21$ мкмоль мочевины/г сырой ткани $\times$ ч соответственно.

Применение $GdCl_3$ (в/б введение 1 раз в неделю на протяжении 8 недель с последующим выполнением CLP-операции после последнего введения препарата) приводило через 24 ч после CLP-операции к не столь выраженному повышению уровня NOx в крови. В группе животных CLP-перитонит + $GdCl_3$ ($n = 10$) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р ($n = 10$) уровень NOx в плазме крови снижался на 29,2 % ($p < 0,05$) и составлял $15,84 \pm 1,45$ мкМоль/л, а активность аргиназы печени у крыс в данных условиях повышалась на 38,7 % ($p < 0,01$) и составляла $5,05 \pm 0,28$ мкМоль мочевины/г сырой ткани $\times$ ч.

Изменение активности аргиназы печени и уровня NOx в плазме крови у крыс с CLP-перитонитом в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$ представлено на рисунке 6.

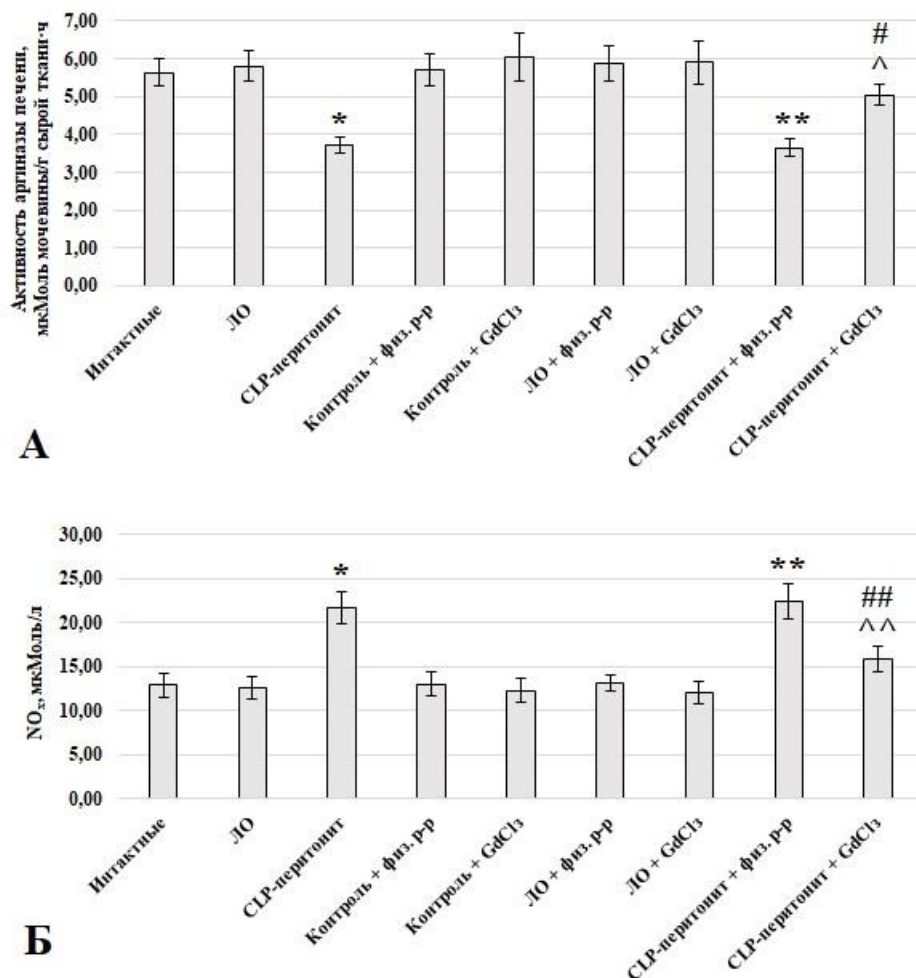


Рисунок 6. Активность аргиназы печени (А) и уровень NOx (Б) в плазме крови у крыс с CLP-перитонитом в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мг/кг). Примечание: * – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^ – $p < 0,01$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ^^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, # – $p < 0,01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, ## – $p < 0,05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р

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.

В ходе исследования установлено, что ингибитор КК $GdCl_3$ в группе Контроль + $GdCl_3$ в сравнении с группой Контроль + физ. р-р приводил к статистически не значимому сокращению ПНС на 17,6 % ($p > 0,05$; $n = 8$) и не сопровождался статистически значимыми изменениями

таких показателей печеночной детоксикации как уровень СМ в плазме крови ($p > 0,05$; $n = 10$) и СТК ($p > 0,05$; $n = 10$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс в группе Контроль + физ. р-р составили $0,737 \pm 0,018$ г/л, $1,34 \pm 0,12$ ед. и $29,34 \pm 2,78$ мин соответственно, а в группе Контроль + $GdCl_3$ – $0,718 \pm 0,018$ г/л, $1,27 \pm 0,12$ ед. и $24,18 \pm 2,10$ мин соответственно.

Развитие CLP-перитонита в условиях угнетения КК (в группе CLP-перитонит + $GdCl_3$) сопровождалось у крыс менее значимым снижением детоксикационной функции печени. Через 24 ч после CLP-операции в данных условиях были установлены следующие значения показателей детоксикационной функции печени: понижение СТК на 32,0 % ($p < 0,01$; $n = 10$), уровня СМ в плазме крови на 28,0 % ($p < 0,001$; $n = 10$) и снижение ПНС на 29,9 % ($p < 0,05$; $n = 8$) в сравнении с группой CLP-перитонит + физ. р-р.

Изменение содержания СМ в плазме крови, СТК и ПНС у крыс с CLP-перитонитом в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ представлено на рисунке 7.

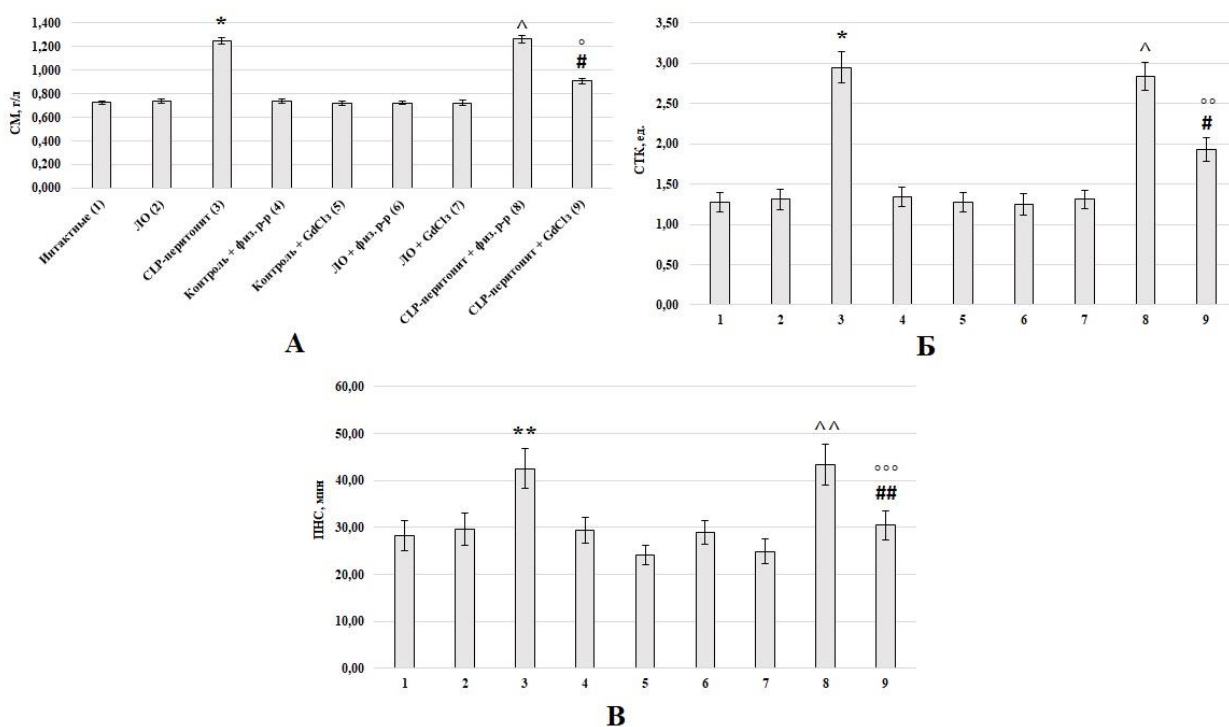


Рисунок 7. Содержания СМ в плазме крови (А), СТК (Б) и ПНС (В) у крыс после CLP-перитонита в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мг/кг). Примечание: * – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО, ** – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО, ^ – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, ^^ – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + физ. р-р, # – $p < 0,001$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ## – $p < 0,05$ по отношению к группе ЛО + $GdCl_3$, ° – $p < 0,001$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °° – $p < 0,01$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р, °°° – $p < 0,05$ по отношению к группе CLP-перитонит + физ. р-р

Таким образом, результаты выполненного исследования дают основание заключить, что развитие CLP-перитонита в условиях действия в организме животных ингибитора КК $GdCl_3$ сопровождается более выраженными изменениями содержания общего ХС в печени и ЛП в сыворотке крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови, угнетением детоксикационной функции печени и развитием вторичной дислипотеинемии.

Известно, что КК быстро активируются в ответ на бактериальный эндотоксин [31, 32, 39]. В процессе активации КК под действием бактерий или эндотоксина эти клетки проявляют высокую фагоцитарную активность и низкую способность секретировать медиаторы, воздействующие на клетки другой тканевой принадлежности в составе печени. Это состояние

КК позволяет противостоять возбудителю инфекции без повреждающих воздействий на другие ткани печени. Однако при более интенсивном активирующем воздействии эндотоксином КК переходят в «праймированное» состояние. В этом физиологическом состоянии их фагоцитарная активность снижается, а секреторная, напротив, стимулируется [36]. КК выделяют в синусоидальное пространство разнообразные по своей химической природе вещества (цитокины – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6; производные жирных кислот – простагландины; ферменты – протеазы; а также АФК и АФА), которые могут не только повреждать гепатоциты, но и вызывать их гибель, действуя непосредственно на эти клетки [39–41].

Показано, что элиминация КК усиливает повреждение печени после частичной гепатэктомии. Этот факт свидетельствует о протекторной функции КК в упомянутых условиях [40, 42]. Имеются данные о том, что низкие концентрации цитокинов, высвобождаемые из КК, защищают гепатоциты от клеточной гибели и в некоторых случаях стимулируют их пролиферацию, в то время как высокие концентрации оказывают на гепатоциты повреждающее действие. В итоге продукция, не адекватная реакция КК на эндотоксин может стать не реакцией компенсации, а патологической [39].

Заключение. Развитие экспериментального перитонита (CLP-модель) у крыс через 24 ч сопровождается формированием гипотиреоидного состояния, вторичной атерогенной дислипидемии, снижением температуры тела, активности аргиназы и детоксикационной функции печени, а также повышением уровня NOx в плазме крови. У животных в этих условиях повышается активность АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови, содержание общего ХС в печени и сыворотке крови, а также ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови и Ка, вместе с тем снижается содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови, уровень йодсодержащих гормонов в плазме крови и соотношение активности АсАТ/АЛАТ. Установлено, что в выявленных изменениях активностей аргиназы, детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса, содержания общего ХС в печени, ХС ЛП в сыворотке крови, уровня NOx в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом имеет значение активность КК. Угнетение активности КК $GdCl_3$ ослабляет развитие атерогенной дислипидемии, восстанавливает сниженные уровни Т₃ и сТ₃, нормализует уровень NOx в плазме крови, активности аргиназы и детоксикационной функции печени и температуры тела после CLP-операции.

Литература:

- [1]. Marzougui Y., Missaoui K., Hannachi Z. et al. Peritonites post operatoires: facteurs pronostiques de mortalite [Postoperative peritonitis: pronostic factors of mortality] // Arch Inst Pasteur Tunis. 2014. Vol. 91, № 1–4. P. 67–76.
- [2]. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия // М.: Наука, 2021. 184 с.
- [3]. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function // J Enzymol Metab. 2015. Vol. 1, № 1. Art. 101. P. 1–26.
- [4]. Karimi M.H., Geramizadeh B., Malek-Hosseini S.A. Tolerance Induction in Liver // Int J Organ Transplant Med. 2015. Vol. 6, № 2. P. 45–54.
- [5]. Lekkou A., Mouzaki A., Siagris D. et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis // Journal of Critical Care. 2014. Vol. 29, № 5. P. 723–727.
- [6]. Fan Y., Chen J., Liu D. et al. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis in vivo and in vitro // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2020. Vol. 126. Art. 105819.
- [7]. Tanaka S., Diallo D., Delbosc S. et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients // Ann. Intensive Care. 2019. Vol. 9, № 1. Art. 68. P. 1–9.
- [8]. Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е. Характеристика изменений в организме крыс с острым экспериментальным перитонитом // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 91–97.
- [9]. Aminugata K., Pike D.P., Ford D.A. The lipid biology of sepsis // Journal of Lipid Research. 2021. Vol. 62. Art. 100090. P. 1–16.
- [10]. Чепелева Е.Н., Висмонт Ф.И. 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. 2021. Т. 18, № 4. С. 391–401.
- [11]. Bermudes A.C.G., de Carvalho W.B., Zamberlan P. et al. Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock // Nutrition. 2018. Vol. 47. P. 104–109.
- [12]. Barlage S., Gnewuch C., Liebisch G. et al. 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. P. 1877–1885.
- [13]. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Роль клеток Купфера в развитии иммунного ответа при трансплантации печени // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021. № 2. С. 6–12.
- [14]. Yamada H., Umemoto T., Kawano M. et al. High-density lipoprotein and apolipoprotein A-I inhibit palmitate-induced translocation of toll-like receptor 4 into lipid rafts and inflammatory cytokines in 3T3-L1 adipocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol. 484. P. 403–408.
- [15]. Fan Y., Chen J., Liu D. et al. HDL-S1P protects endothelial function and reduces lung injury during sepsis in vivo and in vitro // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2020. Vol. 126. Art. 105819.
- [16]. Tanaka S., Labreuche J., Drumez E. et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit // Ann. Intensive Care. 2017. Vol. 7. Art. 60. P. 1–8.
- [17]. Zhang X., Wang L., Chen B. Recombinant HDL (Milano) protects endotoxin-challenged rats from multiple organ injury and dysfunction // Biol. Chem. 2015. Vol. 396, № 1. P. 53–60.
- [18]. Barlage S., Gnewuch C., Liebisch G. et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35, № 11. P. 1877–1885.
- [19]. Артюшкевич С.А., Висмонт Ф.И. Роль йодсодержащих гормонов в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации // Медицина. 2008. № 8. С. 58–61.
- [20]. Sabatino L., Vassalle C., Del Seppia C. et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions // Endocrinol Metab (Seoul). 2021. Vol. 36, № 5. – P. 952–964.
- [21]. Galton V.A., Hernandez A. Thyroid hormone metabolism: a historical perspective // Thyroid. 2023. Vol. 33, № 1. P. 24–31.
- [22]. McAninch E.A., Bianco A.C. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism // Ann N Y Acad Sci. 2014. Vol. 1311. P. 77–87.
- [23]. 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. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&qid=1660822800456&from=EN>. (date of access: 05.05.2025).
- [24]. Инструкция о порядке обращения с лабораторными животными // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_МЧХ_2024_164-124.pdf (дата обращения 05.05.2025).
- [25]. Шаповалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Маланичев М.Ю. и др. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. № 3. С. 150–158.
- [26]. Capcha J.M.C., Moreira R.S., Rodrigues C.E. et al. Using the cecal ligation and puncture model of sepsis to induce rats to multiple organ dysfunction // Bio-protocol. 2021. Vol. 11, № 7. Art. e3979. P. 1–9.
- [27]. 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 (Paris). 1955. Vol. 241. № 9. P. 664–665.
- [28]. Крехова М.А., Чехранова М.К. Фракционное определение эфиров холестерина в крови и тканях с помощью хроматографии в тонком слое // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17, № 1. С. 93–98.
- [29]. Du S.S., Qiang M., Zeng Z.C. et al. Inactivation of Kupffer cells by gadolinium chloride protects murine liver from radiation-induced apoptosis // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 76, № 4. P. 1225–1234.
- [30]. Vollmar B., Rüttinger D., Wanner G.A. et al. Modulation of Kupffer cell activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats // Shock. 1996. Vol. 6, № 6. P. 434–441.
- [31]. Sehic E., Hunter W.S., Ungar A.L. et al. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs // Annals of the New York Academy of Sciences. 1997. Vol. 813, № 1. P. 448–452.
- [32]. Vollmar B., Rettinger D., Wanner G.A. Modulation of Kupffer cells activity by gadolinium chloride in endotoxemic rats // Shock. 1996. Vol. 6, № 6. P. 434–441.

- [33]. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R. et al. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation // *Clinical Chemistry*. 1995. Vol. 41, № 6. P. 892–896.
- [34]. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике // 3-е изд. М. : МЕДпресс-информ. 2009. 896 с.
- [35]. Geyer J.W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates // *Anal. Biochem*. 1971. Vol. 39, № 2. P. 412–417.
- [36]. Моин В.М., Николайчик В.В., Курковский В.В. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 // Открытия. Изобретения. Промышленные образцы. Товарные знаки. 1987. № 41. С. 415.
- [37]. Радькова О.А., Бояринов Г.А., Балишина И.Н. Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ 6 Ol № 1/28 // Открытия. Изобретения. Промышленные образцы. Товарные знаки. 1985. № 11. С. 616.
- [38]. Висмонт Ф.И., Артюшкевич С.А. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела // *Белорусский медицинский журнал*. 2005. Т. 13, № 3. С. 45–47.
- [39]. Элбакидзе Г.М. Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. № 5. С. 48–54.
- [40]. Nguyen-Lefebvre A.T., Horuzsko A. Kupffer cell metabolism and function // *J Enzymol Metab*. 2015. Vol. 1, № 1. Art. 101. P. 1–26.
- [41]. Чепелева Е.Н., Висмонт Ф.И. 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*. 2023. Т. 20, № 1. С. 17–27.
- [42]. Tapia G., Santibanez C., Farias J. et al. Kupffer-cell activity is essential for thyroid hormone rat liver preconditioning // *Mol. Cell Endocrinol*. 2010. Vol. 323, № 2. P. 292–297.

E. N. CHEPELEVA, F. I. VISMONT

**ON THE PARTICIPATION OF KUPFFER CELLS IN DETOXIFICATION PROCESSES,
FORMATION OF THYROID STATUS AND DYSLIPIDEMIA IN RATS WITH EXPERIMENTAL
PERITONITIS**

Educational Establishment " Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Summary

Peritonitis, despite clinical successes, is still accompanied by high mortality due to developing sepsis and endotoxemia, and the mechanisms of peritonitis development remain not fully understood. Studies conducted over the past decade have shown that timely and high-quality purification of blood from endotoxins, correction of developing dyslipidemia largely depend on the functional state of the liver, its detoxification and endotoxin-neutralizing functions provided by hepatocytes and Kupffer cells (KC), whose participation in the mechanisms of maintaining homeostasis, regulating vital processes and forming protective and adaptive reactions in bacterial endotoxemia is obvious, however, clarification of the significance of these cells in regulating detoxification processes, forming thyroid status, and cholesterol metabolism of blood serum lipoproteins in septic conditions under conditions of experimental peritonitis has not been the subject of a special study.

The aim of the study was to determine the significance of KC activity in detoxification processes, formation of thyroid status and dyslipidemia in rats with experimental peritonitis (cecal ligation and puncture (CLP)-model).

Experiments on rats have shown that KC activity is significant in changes in arginase activity, liver detoxification function, thyroid status, total cholesterol in the liver, lipoprotein cholesterol in the blood serum, nitrite/nitrate levels in the blood plasma and body temperature in rats with experimental peritonitis. Inhibition of KC activity by GdCl₃ (10 mg/kg) weakens the development of atherogenic dyslipidemia, characteristic changes in triiodothyronine level and nitrite/nitrate content in the blood plasma, arginase activity and liver detoxification function and body temperature after CLP-surgery.

Keywords: peritonitis, Kupffer cells, dyslipidemia, thyroid status, detoxification, arginase, nitrites/nitrates, body temperature, rats.