

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.36-008.6:612.56

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Поступила в редакцию 17.04.2025

Received 17.04.2025

Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

О ЗНАЧИМОСТИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДИСРЕГУЛЯТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

Аннотация. На современном этапе развития медицинской науки уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов. Ведущим звеном в их патогенезе является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени.

Целью исследования было выяснение значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность изменений температуры тела, как и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма при действии эндотоксина *E. coli*, зависит от состояния детоксикационной функции печени, выраженности эндотоксинемии, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, обеспечивающего взаимодействие различных органов и систем. Показано, что в зависимости от состояния детоксикационной функции печени эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывать на нее влияние или приводить к гипотермии. Обнаружено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела, и активности аргиназы печени снижается уровень аминокислоты аргинина в плазме крови. Выявлено, что депрессия аргиназы печени при эндотоксиновой лихорадке препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела. Установлено, что неоднозначная направленность и характер выявленных изменений во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов (в частности, холино- и адренореактивных систем гипоталамической области мозга) вследствие поступления аргинина из плазмы крови и ликвора в структуры гипоталамуса.

Полученные данные дают основание полагать, что недостаточность детоксикационной функции печени, выраженность эндотоксинемии имеют важное значение в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

Ключевые слова: детоксикационная функция печени, эндотоксинемия, дисрегуляция, температура тела, тиреоидный статус, хемореактивные свойства церебральных нейронов, аргинин, ограниченный протеолиз, пептидергические механизмы

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. О значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 205–219. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Frantishek I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

THE IMPORTANCE OF LIVER DETOXICATION FUNCTION AND THE SEVERITY OF ENDOTOXINEMIA IN THE FORMATION AND IMPLEMENTATION OF CENTRAL DYSREGULATORY EFFECTS ON BODY TEMPERATURE

Abstract. At the present stage of the development of medical science, no one doubts that dysregulation underlies many pathological processes. Endotoxemia serves as a key factor in the pathogenesis of these processes, and its severity is largely determined by the state of detoxication function of the liver.

The aim of this study was to clarify the importance of liver detoxication function and the severity of endotoxemia in the formation and manifestation of central dysregulatory effects on body temperature.

Experiments conducted on rats and rabbits revealed that the direction of changes in body temperature, as well as the nature of changes in catabolic and anabolic processes of the body under the action of *E. coli* endotoxin, depend on the state of the liver detoxication function, the severity of endotoxemia, and the accompanying neurotransmitter, hormonal, and humoral imbalances, ensuring the interaction of various organs and systems. It has been shown that, depending on the state of liver detoxification capacity, the same dose of endotoxin can lead to an increase in body temperature, have no effect on it, or cause hypothermia.

Additionally, under conditions of bacterial endotoxemia, accompanied by elevated body temperature and increased liver arginase activity, the level of the amino acid arginine in blood plasma decreases. Furthermore, the liver arginase deficiency in conditions of endotoxin fever prevents the activation of liver detoxication function and the increase in body temperature. It was established that the ambiguous direction and nature of the revealed changes in the processes are largely due to changes in the properties of cerebral neurons, particularly within the cholinergic and adrenergic systems of the hypothalamic region of the brain. These changes are caused by the intake of arginine from blood plasma and cerebrospinal fluid into the structures of the hypothalamus.

The findings indicate that insufficient liver detoxication function and the severity of endotoxemia are significant factors in the formation and implementation of central dysregulatory effects on body temperature.

Keywords: liver detoxication function, endotoxemia, dysregulation, body temperature, thyroid status, chemoreactive properties of cerebral neurons, arginine, limited proteolysis, peptidergic mechanisms

For citation: Vismont F. I. The importance of liver detoxication function and the severity of endotoxemia in the formation and implementation of central dysregulatory effects on body temperature. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 205–219 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Введение. Тенденция развития современной мировой медицинской науки состоит в том, что все в большей мере возникает необходимость изучения фундаментальных закономерностей жизнедеятельности организма как в нормальных условиях, так и при возникновении патологии.

Известно, что нарушения жизнедеятельности обусловлены протекающими в здоровом организме процессами, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, т. е. болезнетворными. Реализацию процессов жизнедеятельности и функций структур организма в необходимой мере обеспечивает регуляция. Изменение меры, обусловленное нарушением регуляции, является выражением, а также результатом дисрегуляторной патологии. Центральные дисрегуляторные влияния на орган могут заключаться либо в недостаточности контролирующих механизмов, либо в усилении патогенной стимуляции.

Общеизвестно, что в патогенезе нарушения жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма, вызванных воздействием самых разнообразных по своей природе раздражителей и различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы, сопровождающихся изменением температуры тела, а также в механизмах поддержания температурного гомеостаза (в частности, при бактериальной эндотоксемии) особо важное значение имеет физиологическое состояние печени, ее детоксикационной функции и образуемых ею в процессе метаболизма многочисленных физиологически активных веществ и метаболитов, в избытке высвобождающихся во внутреннюю среду организма.

В последние годы все больше появляется данных о значимости токсинов бактериального происхождения в жизнедеятельности здорового и больного организма [1–4]. Оказывается, фактор эндотоксемии (содержание токсинов бактериального происхождения в циркулирующей крови) имеет важное значение для взаимодействия различных органов и систем и, как следствие, для формирования различных состояний организма. Считается, что поступающие в кровоток в небольших количествах и циркулирующие там эндотоксины бактериального происхождения выполняют функцию «гормона адаптации», т. е. фактора приспособления к меняющимся условиям жизнедеятельности. Однако поступающие в больших количествах (в частности, из кишечника) токсины бактериального происхождения в условиях недостаточности обезвреживающей (детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей) функции клеток печени, особенно клеток Купфера (КК), становятся патогенным (болезнетворным) фактором, запускающим механизмы развития целого ряда патологических состояний и болезней.

Циркулирующие с кровью эндотоксины активируют клетки печени (гепатоциты и КК), а также крови (лейкоциты), которые защищают организм от всего чуждого. Такие активированные клетки начинают усиленно выделять цитокины – вещества, регулирующие и обеспечивающие процессы жизнедеятельности в новых условиях существования (при интоксикации токсинами бактериального происхождения). Однако, образуемые в больших количествах, они оказывают уже токсический, повреждающий эффект, нарушая процессы энергообеспечения клеток, органов и систем. Избыточное образование цитокинов приводит не только к непосредственному поврежде-

нию клеток, но и к расстройству гармоничных, скоординированных в интересах целостного организма процессов в деятельности нервной и иных регуляторных систем. Примечательно, что еще основоположник клеточной патологии Р. Вирхов пришел к заключению, что болезни начинаются с расстройства регуляции (дисрегуляции).

На современном этапе развития медицинской науки уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов [5, 6]. Ведущим звеном в их патогенезе является эндотоксинемия [1–3], выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [7].

Имеющиеся в научной литературе сведения дали основания полагать, что недостаточность детоксикационной функции печени и, соответственно, выраженность эндотоксинемии способны приводить к расстройству регуляции процессов жизнедеятельности, нарушению взаимодействия различных органов и систем, а также механизмов поддержания температурного гомеостаза.

Цель исследования – выяснение значимости активности детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых беспородных ненаркотизированных белых крысах массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. До постановки эксперимента животных в течение недели адаптировали к условиям вивария. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне 20–24 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс и кроликов. Соблюдался световой и шумовой режим. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных [8].

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, сопровождаемые изменениями в энергетическом и пластическом обмене, нейромедиаторном обеспечении регуляторных процессов, опыты проводили в строго определенное время (с 8.00 до 12.00). Все наблюдения осуществляли в термонейтральных условиях (20–22 °С). Предметом исследования были процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и липидов печени и плазмы крови, активность адрено- и холинореактивных, ренин-ангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз–щитовидная железа. В работе применяли известные экспериментальные модели (бактериальной эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4) и депрессии клеток КК гадолиния хлоридом (GdCl_3), гипер- и гипотиреоза), а также современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования, использовали фармакологический подход.

Для создания модели бактериальной эндотоксемии и эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серотип 0111:B4, Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривентально, кроликам – в краевую вену уха.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который ежедневно в течение 20 сут вводили крысам интрагастрально в дозе 25,0 мг/кг на 1%-м крахмальном растворе. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemie, Германия), который ежедневно в течение 20 сут вводили животным интрагастрально в дозе 30,0 мкг/кг на 1%-м крахмальном растворе.

Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора CCl_4 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1 : 1) в дозе 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Селективную депрессию КК вызывали у кроликов введением в кровоток раствора гадолиния хлорида (GdCl_3 , Sigma) в дозе 10,0 мг/кг. Считается, что GdCl_3 избирательно блокирует КК [7, 9].

В опытах на кроликах и крысах изучали в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процесса теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания, а для оценки процессов термогенеза –

объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови.

Для оценки вегетативных показателей при бактериальной эндотоксинемии наряду с частотой дыхания регистрировали частоту сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени, частоту сердечных сокращений – по ЭКГ. Потребление животными кислорода определяли камерным способом методом Миропольского, описанным О. Н. Елизаровой [10].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Содержание СМ определяли методом кислотнo-этанольного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. [11], и СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [12]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривбрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [13].

Уровень импульсной активности нейронов мозга кроликов оценивали под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутривбрюшинно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [14]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали каждые 4 с, используя анализатор АМГ-1.

Забор крови и тканей (мозг, печень) для исследований производили за возможно минимальное время после декапитации животных. Кровь собирали в охлажденные пробирки и центрифугировали 10 мин (5 000 g при +4 °C). Полученную сыворотку или плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем: сыворотку – для определения содержания НЭЖК, мочевины, общего белка, липидов и глюкозы, плазму – для оценки активности трипсинподобных ферментов, концентрации интерлейкинов, нейропептидов, гормонов, свободных аминокислот и нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-).

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс и ликворе у кроликов определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈, активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [15]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню NO_3^-/NO_2^- в плазме крови [16].

Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрации в крови животных общего белка, альбумина, свободных аминокислот, активность α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ).

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов – радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм. Активность системы гипофиз–щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровень в плазме крови ТТГ, T_3 и T_4 определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Выделение гипоталамуса при температуре 0...+4 °C проводили по методу J. Glowinsky с соавт. [17]. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования при температуре –15 °C. Для оценки протеолитической активности взятую ткань сразу гомогенизировали и определяли в ней кислую и нейтральную пептидгидролазную активность. Митохондрии печени выделяли на холоду методом дифференциального центрифугирования в триссaxарозной среде. Активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени определяли колориметрически по методике, разработанной Ф. Е. Путиловой и Н. Д. Ещенко [18], а активность цитохром c-оксидазы – методом, предложенным В. И. Малюк [19].

Содержание катехоламинов норадреналина (НА) и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом, описанным R. Laverty, K. Taylor [20]. Для изучения скорости оборота НА в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-n-тирозин (Regis, США) и ингибитор моноаминоксидазы паргилин (внутри-

брюшинные инъекции). Радиоактивность в пробах оценивали на жидкостном сцинтилляционном счетчике LS-5500 фирмы Beckman (США).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адреномиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам – под местной анестезией (5%-й новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга (20 мкл) или в боковую вену хвоста (0,2 мл); кроликам – в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды (не более 50 мкл) или в краевую вену уха (1,0 мл).

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили кроликам в краевую вену уха (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченного по углероду аргинина животных декапитировали, а затем выделяли гипоталамус по описанной выше методике. Определение величины радиоактивности в пробах проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике LS-5500 фирмы Beckman (США).

С целью выяснения значимости аргиназы печени в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^{G} -гидрокси-нор-L-аргинин (nor NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин фирмы Carl Roth GmbH+Co.KG (Германия). Для изучения влияния L-аргинина и NO на показатели детоксикации и терморегуляции кроликам внутривенно, а крысам внутрибрюшинно вводили раствор L-аргинина моногидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) или неспецифический ингибитор NO-синтазы метилового эфира N^{G} -нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma, США).

Температуру кожи, как и ректальную температуру, у крыс и кроликов измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у бодрствующих крыс на протяжении всего опыта осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609 ЕЕС от 24.11.1986 г. и правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» от 18.03.1986 г. и ТКП 125–2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 56 от 28.03.2008 г.).

Полученные цифровые данные обрабатывали при помощи общепринятых методов вариационной биологической статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), используя тесты множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представляли в виде среднего арифметического и средней ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от состояния детоксикационной функции печени, выраженности эндотоксинемии. Показано, что в условиях действия в организме ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа [2–4, 21, 22]. Внутрибрюшинное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина повышалась на 1,3; 1,2; 1,8; 1,2 и 0,7 °C ($p < 0,001$) и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12$ °C соответственно. Введение в кровоток кроликам ($n = 9$) ЛПС (0,5 мкг/кг) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и 1,2 °C ($p < 0,001$) и составляла $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$;

$40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °C соответственно. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержание СМ в плазме крови [2–4, 22].

Развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождалось уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и увеличением содержания α_1 -АТ и α_2 -МГ [23–25].

Установлено, что в выявленных изменениях важное значение имеет повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β , а также повышение активности системы гипофиз–щитовидная железа [21, 26, 27]. В опытах на гипо- и гипертиреоидных животных нами обнаружено, что именно повышение концентрации трийодтиронина в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [21, 27].

Опыты показали, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы [21, 27], имеющих важное значение в процессах терморегуляции, детоксикации и адаптации к экстремальным условиям существования. Внутривенное введение крысам ($n = 7$) ЛПС (5,0 мкг/кг) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32,1 % ($p < 0,05$) и 40,7 % ($p < 0,05$) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание T_3 в крови животных снижалось на 33,3 % ($p < 0,05$), а концентрация T_4 повышалась на 24,2 % ($p < 0,05$) только на 180-й минуте лихорадки.

Эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (о чем свидетельствовало значительное повышение уровня СМ в плазме крови, степени ее токсичности и ПНС) имели место значительное повышение уровня ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня T_4 и снижение концентрации T_3 . Выявленные изменения свидетельствовали о том, что в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии и снижения температуры тела угнетаются функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Полученные данные дали основание полагать, что бактериальный эндотоксин в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, активатором макрофагов, детоксикационной функции печени, а его действие в больших дозах, сопровождающееся резким повышением уровня ИЛ-1 β в крови, приводит к плуриорганной недостаточности и угнетению процессов жизнедеятельности [2, 4, 26].

Складывалось впечатление, что температура тела, процессы терморегуляции, энергетического и пластического обеспечения организма зависят от выраженности эндотоксинемии. А, как известно, развитие последней зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной функции печени и антиэндотоксиновой защиты. Подтверждение этому было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функцией [4, 22, 26].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1 : 1) CCl_4 (5,0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [4, 22, 26]. Установлено, что развитие гипотермии в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается также выраженным угнетением системы гипофиз–щитовидная железа, процессов дейодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 β в крови [26].

С учетом того, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела [7, 9], сделано предположение, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени CCl_4 могут иметь значение и КК.

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК GdCl_3 (10 мкг/кг) [9] сопровождается активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, повышением активности системы гипофиз–щитовидная железа, снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышением температуры тела [26].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 пиритической реакции на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции действие ЛПС в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [4, 22, 23]. Установлено, что действие бактериального эндотоксина в условиях предварительной затравки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе гипофиз–щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением концентрации α_1 -антитрипсина в крови [21, 23, 27].

Экспериментально вызванное угнетение GdCl_3 КК способствовало повышению активности системы гипофиз–щитовидная железа на действие эндотоксина и не отражалось на развитии эндотоксической лихорадки [26].

Известно, что конверсия тетраiodтиронина в трийодтиронин, происходящая в основном в печени, – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [28, 29]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени, теплообмен, процессы энергетического и пластического обеспечения организма у крыс при эндотоксической лихорадке.

Выявлено, что у гипертиреоидных крыс (ежедневное введение в течение 20 сут на 1%-м крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [21]. Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела при действии бактериального эндотоксина наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6. Его уровень в плазме крови после введения эндотоксина повышался, а в условиях токсического поражения печени снижался [26].

В специальной серии исследований с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия T_3 у крыс нами изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК GdCl_3 . Получены убедительные доказательства того, что угнетение КК GdCl_3 препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного T_3 . Эти данные дали основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм T_3 [26].

Следовательно, изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях угнетения детоксикационной функции печени CCl_4 и ее эндотоксинобезвреживающей функции GdCl_3 , по-видимому, в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3 и ИЛ-6 в крови. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени при ее поражении CCl_4 сопровождаются понижением активности системы гипофиз–щитовидная железа и содержания ИЛ-6 в крови, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии КК GdCl_3 – их повышением [26].

Полученные данные свидетельствуют о том, что состояние печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции определяет характер формирования вегетативных, в частности терморегуляторных, реакций организма при действии бактериального эндотоксина. Учитывая, что в условиях эндотоксической лихорадки в плазме крови животных повышается активность ингибиторов протеиназ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени CCl_4 , сопровождающемся гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов [30], можно предположить, что ингибиторы протеиназ крови играют роль в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке.

Опыты показали, что введение в кровоток α_1 -АТ приводит к стойкой и длительной гипертермии [24]. Также установлено, что действие в организме α_1 -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз–щитовидная железа [23, 25].

Результаты исследований свидетельствовали о том, что изменения теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3 , α_1 -АТ и ИЛ-6 в крови, определяющими во многом активность процессов детоксикации и терморегуляции. Все это позволило заключить, что ингибиторы протеиназ и ИЛ-6 играют важную роль в поддержании температурного гомеостаза, формировании вегетативных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии, а увеличение их содержания в крови является ключевым фактором патогенеза эндотоксической лихорадки. Система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и, в частности, терморегуляции. Очевидно, что эта система может из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Нами установлено, что способность печени выполнять свои обезвреживающие функции определяет характер формирования вегетативных реакций организма на действие ЛПС. Выявлено, что изменения вегетативных функций организма и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии являются следствием изменения активности гепатоцитов и КК и обусловлены сдвигами активности ряда регуляторных нейромедиаторных систем мозга. Обнаружено, что система протеолитических ферментов и их ингибиторов, активность которой во многом определяется процессами их образования в печени, определяя баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и, в частности, терморегуляции, может из фактора регуляции стать фактором патогенеза, т. е. может стать болезнетворным, а не регуляторным фактором [2, 3, 23, 25].

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся эндотоксической лихорадкой, значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [31, 32], обусловленному сдвигами в работе центральных пептидергических механизмов, проявляющимися угнетением ренин-ангиотензиновой системы [33–35], растворимых форм нейтральных пептидгидролаз [36–38] и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе и ПГЕ₂ в ликворе [39, 40].

Также обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии, зависящие от ее выраженности, во многом обусловлены также снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [2–4, 41]. В условиях эндотоксической лихорадки, через 120 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови крыс ($n = 7$) содержание аминокислоты аргинина снижалось на 32,4 % ($p < 0,02$) и составляло $163,5 \pm 12,96$ мкмоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровоток ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264 \pm 16,4$ до $115 \pm 23,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7 \pm 4,5$ до $11,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Известно, что недостаток или чрезмерное содержание отдельных аминокислот в крови приводит к нарушению функций нервной системы. Выявлено, что L-аргинин, уровень которого снижается в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии, после его введения в кровоток или желудочки мозга оказывает выраженное антипиретическое действие в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадочной реакцией [4, 41, 42].

Установлено, что введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга кроликам в дозе 100 мкг на животное или в кровоток в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) приводит к снижению температуры тела (рис. 1). Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением

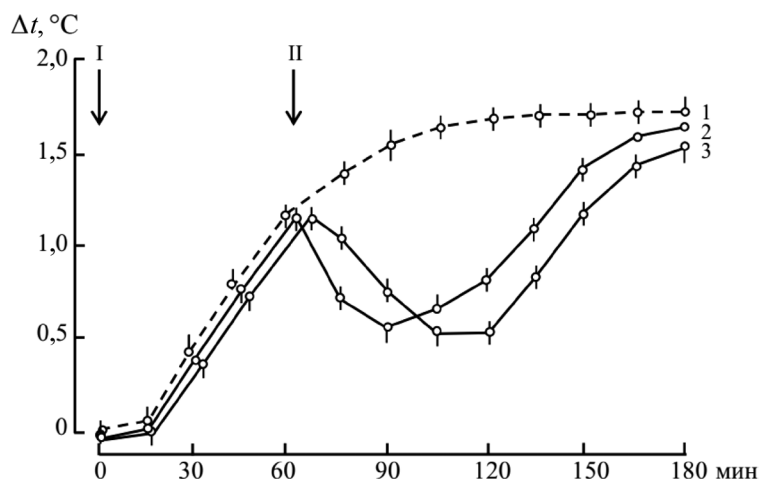


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксической лихорадки: 1 – ЛПС + бидист. вода, $n = 20$; 2 – ЛПС + аргинин-НСl (100 мкг в желудочки мозга), $n = 10$; 3 – ЛПС + аргинин-НСl (20 мг/кг внутривенно), $n = 16$, где n – число опытов. I (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга или в кровотоки препарата или бидист. воды (в контроле)

Fig. 1. Changes in body temperature in rabbits under the influence of arginine hydrochloride in conditions of endotoxin fever: 1 – LPS + bidistilled water ($n = 20$); 2 – LPS + arginine-HCl (100 micrograms into the ventricles of the brain, $n = 10$); 3 – LPS + arginine-HCl (20 mg/kg intravenously, $n = 16$), where n is the number of experiments. I (arrow) is the moment of intravenous administration of LPS (0.5 mcg/kg), II (arrow) is the moment of injection of the drug or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain or into the bloodstream

теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов).

В серии исследований, проведенных с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, нами установлено, что, несмотря на то что содержание и скорость оборота НА в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяются по сравнению с таковыми в контроле, хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются. Это проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия НА и ацетилхолина [2, 3, 41–43].

В опытах на крысах установлено, что центральное действие 1-НА в дозе 10 мкг в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) уменьшались (рис. 2) [2, 3, 41–43].

Были основания полагать, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов [2–4, 41].

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга стимулирует увеличение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °C вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [41–43].

Полученные данные дали основание полагать, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных

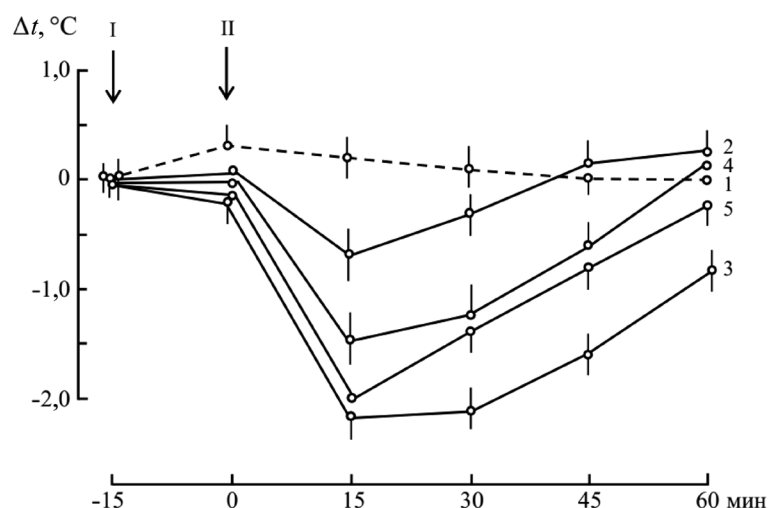


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-HCl + бидист. вода, $n = 8$; 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерин (5 мкг), $n = 8$; 4 – аргинин-HCl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 – аргинин-HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерин (5 мкг), $n = 9$, где n – число животных в опыте. I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга аргинина-HCl (100 мкг) или бидист. воды (в контроле), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле)

Fig. 2. Changes in body temperature in rats under the influence of the central action of neurotransmitters under conditions of preliminary injection of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidistilled water, $n = 8$; 2 – bidistilled water + norepinephrine (10 micrograms), $n = 9$; 3 – bidistilled water + acetylcholine (2.5 mcg) with ezerin (5 mcg), $n = 8$; 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 mcg), $n = 9$; 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 mcg) with ezerin (5 mcg), $n = 9$, where n is the number animals in the experience. I (arrow) – the moment of injection arginine-HCl (100 mcg) or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain, II (arrow) – the moment of introduction of neurotransmitters or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain

нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к НА. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодовой [44], а также то, что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных, а следовательно, и в пусковых механизмах теплоотдачи, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксической лихорадки действием аминокислоты на гипоталамические центры регуляции вегетативных функций и центры терморегуляции в частности, нами изучено распределение радиоактивности между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксической лихорадки после введения в кровоток меченного по углероду аргинина солянокислого. Результаты опытов показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) уровень радиоактивности в плазме крови по сравнению с таковым у животных контрольной группы понижается (на 28,9 %, $n = 8$, $p < 0,05$), а в спинномозговой жидкости и ткани гипоталамуса повышается (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$, и 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$ соответственно).

Были основания полагать, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся эндотоксической лихорадкой, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга и центром регуляции вегетативной функции организма.

Учитывая, что L-аргинин является основным источником образования NO [45, 46] и что гидролитическое расщепление аргинина аргиназой определяет уровень в крови и тканях свободного аргинина, имеющего важное значение в процессах терморегуляции и детоксикации [46, 47],

изучены особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации после внутривенного введения ЛПС в условиях депрессии аргиназы печени как *por* NOHA, так и L-валином. Установлено, что в условиях эндотоксической лихорадки повышается активность аргиназы печени, снижаются уровни аминокислоты аргинина и валина и повышается содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (конечных продуктов деградации NO) в плазме крови [4, 48, 49]. Выявлено, что депрессия аргиназы печени в условиях эндотоксической лихорадки препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела [48, 49].

Заклучение. Полученные данные дали основание полагать следующее:

изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов поддержания температурного гомеостаза при недостаточности детоксикационной функции печени и развитии эндотоксинемии зависят от степени ее выраженности, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма;

неоднозначная направленность и характер изменений в процессах поддержания температурного гомеостаза (теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма), их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях недостаточности детоксикационной функции печени и развития эндотоксинемии во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов, в частности холино- и адренореактивных свойств нейронов гипоталамической области мозга, вызванных поступлением в структуры гипоталамуса аргинина из плазмы крови и ликвора.

Проведение исследований для изучения детоксикационной функции печени, возникновения дисрегуляторной патологии вследствие интоксикации бактериальными токсинами является весьма актуальным и перспективным направлением. Такие исследования имеют важное значение для познания механизмов поддержания гомеостаза и жизнедеятельности при различных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, для понимания общих закономерностей реактивности, формирования представления о системных механизмах приспособления и восстановления, возмещения утраченных функций, а также для решения прикладных задач в плане повышения резистентности организма, действия болезнетворных факторов и обеспечения адаптации жизненно важных систем организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Это определяет новые возможности для профилактики и лечения заболеваний человека и животных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология / М. Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с.
2. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляторной патологии / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Весті НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.
4. Висмонт, Ф. И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни / Ф. И. Висмонт // Клиническая патофизиология. – 2024. – Т. 30, № S2. – С. 29.
5. Крыжановский, Г. Н. Дисрегуляторная патология / Г. Н. Крыжановский // Дисрегуляторная патология / И. Г. Акмаев, В. В. Александрин, П. Н. Александров [и др.]; под ред. Г. Н. Крыжановского. – М., 2002. – Гл. 1. – С. 18–78.
6. Акмаев, И. Г. Физиология регуляторных систем и дисрегуляторная патология / И. Г. Акмаев // Дисрегуляторная патология / Г. Н. Акмаев, В. В. Александрин, П. Н. Александров [и др.]; под ред. Г. Н. Крыжановского. – М., 2002. – Гл. 2. – С. 79–96.
7. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 1985. – Т. 29, № 4. – С. 80–86.
8. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г., № 163 // Библиотека нормативно-правовых актов Союза Советских Социалистических Республик. – URL: https://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_6382.htm (дата обращения: 20.01.2025).
9. Blockade of Kupffer cells prevents the belrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs / E. Sehic, W. C. Hunter, A. L. Ungar, C. M. Blatteis // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 813, N 1. – P. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>

10. Елизарова, О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. – М.: Медгиз, 1962. – 174 с.
11. Авторское свидетельство SU 1520445 A1. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: заявлено 02.11.1987: опубл. 07.11.1989 / Моин В. М., Николайчик В. В., Кирковский В. В., Лобачева Г. А., Мазур Л. И. – 2 с.
12. Авторское свидетельство SU 1146570 A1. Способ определения токсичности биологических жидкостей: заявлено 23.06.1982: опубл. 23.03.1985 / Радькова О. А., Бояринов Г. А., Балишина И. Н., Крылов К. В. – 2 с.
13. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М.: Медицина, 1973. – 287 с.
14. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // *Journal of Comparative Neurology*. – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>
15. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Analytical Biochemistry*. – 1971. – Vol. 39, N 2. – P. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
16. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *Pathology*. – 1997. – Vol. 181, N 3. – P. 257–266. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199703\)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199703)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u)
17. Iversen, L. L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions / L. L. Iversen, J. Glowinski // *Journal of Neurochemistry*. – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
18. Путилина, Ф. Е. Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках / Ф. Е. Путилина, Н. Д. Ещенко // Вестник Ленинградского университета. Серия Биология. – 1969. – Вып. 4, № 21. – С. 74–78.
19. Малюк, В. И. Определение цитохром-с-оксидазы в митохондриях животных тканей / В. И. Малюк // Вопросы медицинской химии. – 1965. – Т. 11, вып. 4. – С. 88–91.
20. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // *Analytical Biochemistry*. – 1968. – Vol. 22, N 2. – P. 269–279. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90316-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90316-3)
21. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2011. – № 9. – С. 26–29.
22. Шуст, О. Г. Роль функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2000. – № 8. – С. 23–25.
23. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина крови в механизмах развития эндотоксической лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыкабіялагічных навук. – 2001. – № 1. – С. 41–48.
24. Висмонт, Ф. И. Гипертермический эффект ингибитора трипсина у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт, В. Н. Гурин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – Т. 100, № 11. – С. 543–544.
25. Висмонт, Ф. И. Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 54–57.
26. Висмонт, Ф. И. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф. И. Висмонт, К. Н. Грищенко // *Здравоохранение*. – 2001. – № 8. – С. 29–30.
27. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2013. – № 2. – С. 61–65.
28. Туракулов, Я. Х. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс / Я. Х. Туракулов, Т. П. Ташкоджаева, Г. М. Артыкбаева // *Проблемы эндокринологии*. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 44–46.
29. Greg Kelly, N. D. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A review / N. D. Greg Kelly // *Alternative Medicine Review*. – 2000. – Vol. 5, N 4. – P. 306–333.
30. Гурин, А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А. В. Гурин. – Минск: Технопринт, 2003. – 124 с.
31. Висмонт, Ф. И. Роль центральных адренореактивных систем в регуляции липидного обмена у животных в условиях перегревания и простагландиновой лихорадки / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение Белоруссии*. – 1981. – № 2. – С. 61–62.
32. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // *Медицинский журнал*. – 2007. – № 3. – С. 45–47.
33. Vismont, F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits / F. I. Vismont // *Thermoregulation and temperature adaptation* / ed. V. N. Gourine. – Minsk, 1995. – P. 73–78.
34. Висмонт, Ф. И. Об участии ангиотензина II в механизмах регуляции функциональной активности α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга и температуры тела у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт // Физиология и биохимия медиаторных процессов: тез. докл. V всесоюз. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения акад. АН АрмССР, чл.-корр. АН СССР Х. С. Коштоянца, Москва, окт. 1990 г. / Отд.-ние физиологии АН СССР [и др.]. – М., 1990. – С. 57.
35. Висмонт, Ф. И. О роли ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогеналовой лихорадке / Ф. И. Висмонт // Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды: тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. памяти проф. А. Д. Слонима, 18–20 сент. 1990 г.: в 2 т. / редкол.: М. А. Якименко (отв. ред.) [и др.]. – Новосибирск, 1990. – Т. 2. – С. 273–274.

36. Висмонт, Ф. И. Об участии пептигидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеналивой лихорадке / Ф. И. Висмонт // Нейропептиды и терморегуляция: материалы Междунар. симп. по проблемам управления и биоэнергетики процессов терморегуляции, Минск, 15–17 мая 1988 г. / под ред. В. Н. Гурина. – Минск, 1990. – С. 50–66.
37. Висмонт, Ф. И. О регуляторной и патогенетической роли системы протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных механизмах терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Девятый съезд Белорусского общества физиологов, Минск, 5–6 сентября 1996 г.: тез. докл. / Ин-т физиологии Акад. наук Беларуси; ред. совет: В. Н. Калюнов (пред.) [и др.]. – Минск, 1996. – С. 15.
38. Висмонт, Ф. И. О регуляторной роли пептигидролаз мозга и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных процессах терморегуляции / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности: материалы конф., посвящ. 150-летию со дня рождения И. П. Павлова / Белорус. о-во физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси; науч. ред. В. Н. Гурин [и др.]. – Минск, 1999. – С. 37–38.
39. Висмонт, Ф. И. О роли β -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксинеми / Ф. И. Висмонт // XI съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 21–22 сентября 2006 г.): тез. докл. / Бел. о-во физиологов [и др.]; ред. совет: В. Н. Гурин [и др.]. – Минск, 2006. – С. 20.
40. Гурин, В. Н. О роли нейропептидов в центральных механизмах терморегуляции / В. Н. Гурин, Ф. И. Висмонт, Ю. Б. Елкин // Физиологически активные пептиды: сб. науч. тр. / Науч. центр. биол. исслед. АН СССР; ред.: А. Ю. Буданцев, В. В. Шерстнев. – Пушкино, 1988. – С. 88–98.
41. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинеми / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 27–30.
42. Висмонт, Ф. И. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях экспериментальной лихорадки / Ф. И. Висмонт, Ю. Н. Степаненко // Весті Акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 1997. – № 2. – С. 102–106.
43. Висмонт, Ф. И. Формирование «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксикозной лихорадке / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 28–37.
44. Gordon, C. J. Integration in central processing in temperature regulation / C. J. Gordon, J. E. Heath // Annual Review of Physiology. – 1986. – Vol. 48. – P. 595–612. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.48.1.595>
45. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Библиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
46. Scibior, D. Arginina-metabolizm i funkcje w organizmie człowieka / D. Scibior, H. Czeczot // Postępy higieny i medycyny doświadczalnej. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
47. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // Journal of Physiological Sciences. – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
48. Лобанова, В. В. Об участии L-аргинин-NO системы в механизме антипиретического действия L-валина в условиях эндотоксикозной лихорадки / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Военная медицина. – 2015. – № 4. – С. 105–107.
49. Лобанова, В. В. Об участии аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинеми / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 75–79.

References

1. Yakovlev M. Yu. *Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology*. Moscow, Nauka Publ., 2021. 184 p. (in Russian).
2. Vismont F. I. Endotoxemia role in dysregulation pathologies. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2012, no. 1, pp. 17–21 (in Russian).
3. Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 7–16 (in Russian).
4. Vismont F. I. The importance of the liver detoxication function and endotoxemia in the occurrence of dysregulation and the formation of pre-disease. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical pathophysiology*, 2024, vol. 30 (suppl.), no. S2, p. 29 (in Russian).
5. Kryzhanovskii G. N. Dysregulation pathology. *Dysregulation pathology*. Moscow, 2002, pp. 18–78 (in Russian).
6. Akmaev I. G. Physiology of regulatory systems and dysregulatory pathology. *Dysregulation pathology*. Moscow, 2002, pp. 79–96 (in Russian).
7. Mayanskii D. N. Kupffer cells and liver pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental medicine], 1985, vol. 29, no. 4, pp. 80–86 (in Russian).
8. On the norms of feeding laboratory animals and producers: order of the USSR Ministry of Health on March 10, 1966, No. 163. *Library of legal acts of the Union of Soviet Socialist Republics*. Available at: https://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_6382.htm (accessed 20.01.2025) (in Russian).

9. Sehice E., Hunter W. S., Ungar A. L., Blatteis C. M. 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, no. 1, pp. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>
10. Elizarova O. N. *Determination of threshold doses of industrial poisons upon oral administration*. Moscow, Medgiz Publ., 1962. 174 p. (in Russian).
11. Moin V. M., Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. *Method of determining substances belonging to the group of mean molecules in biological liquids*. Patent USSR No. SU 1520445 A1, 1989. 2 p. (in Russian).
12. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. *Biological liquid toxicity determination method*. Patent USSR No. SU 1146570 A1, 1985. 2 p. (in Russian).
13. Park D. V. *Biochemistry of foreign compounds*. Moscow, Medicine Publ., 1973. 287 p.
14. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal of Comparative Neurology*, 1954, vol. 101, no. 3, pp. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>
15. Geyer J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 1971, vol. 39, no. 2, pp. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
16. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *Pathology*, 1997, vol. 181, no. 3, pp. 257–266. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199703\)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199703)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u)
17. Iversen L. L., Glowinski J. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions. *Journal of Neurochemistry*, 1966, vol. 13, no. 8, pp. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
18. Putilina F. Ye., Eshchenko N. D. Activity of some dehydrogenases of the Krebs cycle in the brain, liver and kidneys. *Vestnik Leningradskogo universiteta. Seriya Biologiya* [Bulletin of Leningrad University. Series Biology], 1969, vol. 4, no. 21, pp. 74–78 (in Russian).
19. Malyuk V. I. Determination of cytochrome-c-oxidase in mitochondria of animal tissues. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Issues of medical chemistry], 1965, vol. 11, no. 4, pp. 88–91 (in Russian).
20. Laverty R., Taylor K. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds. *Journal of Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 22, no. 2, pp. 269–279. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90316-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90316-3)
21. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2011, no. 9, pp. 26–29 (in Russian).
22. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
23. Vismont F. I., Shust O. G. The role of the liver detoxification function and blood α_1 -antitrypsin in the mechanisms of endotoxin fever development. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medyka-biyalagichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical and biological sciences series], 2001, no. 1, pp. 41–48 (in Russian).
24. Vismont F. I., Gurin V. N. Hyperthermic effect of trypsin inhibitor in rats and rabbits. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 1985, vol. 100, no. 11, pp. 543–544 (in Russian).
25. Vismont F. I., Glebov M. A. The role of Kupffer cells and plasma α_1 -antitrypsin in the regulation of the liver detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2013, no. 4, pp. 54–57 (in Russian).
26. Vismont F. I., Grishchenko K. N. Participation of Kupffer cells and hepatocytes in the formation of thermoregulatory reactions of the body to the action of endotoxin. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2001, no. 8, pp. 29–30 (in Russian).
27. Vismont F. I., Glebov M. A. Role of the liver detoxification function in thyroid status formation and thermoregulation. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeiatel'nosti* [Medical and biological problems of life activity], 2013, no. 10, pp. 61–65 (in Russian).
28. Turakulov Ya. Kh., Tashkodzhayeva T. P., Artykbayeva G. M. Activity of thyroxine conversion to triiodothyronine in the liver and kidneys of rats. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 1991, vol. 37, no. 4, pp. 44–46 (in Russian).
29. Greg Kelly N. D. Peripheral metabolism of thyroid hormones. *Alternative Medicine Review*, 2000, vol. 5, no. 4, pp. 306–333.
30. Gurin A. V. *Proteinase inhibitors and blood cytokines in the mechanisms of hyperthermia under stress*. Minsk, Tekhnoprint Publ., 2003. 124 p. (in Russian).
31. Vismont F. I. The role of central adrenoreactive systems in the regulation of lipid metabolism in animals under conditions of overheating and prostaglandin fever. *Zdravookhranenie Belorussii* [Healthcare in Belarus], 1981, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).
32. Vismont F. I., Tret'yakovich E. A. On the role of central adrenoreactive systems in the mechanisms of antipyretic action of acupuncture in endotoxin fever in rabbits. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2007, no. 3, pp. 45–47 (in Russian).
33. Vismont F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyraxis in rats and rabbits. *Thermoregulation and temperature adaptation*. Minsk, 1995, pp. 73–78.
34. Vismont F. I. On the participation of angiotensin II in the mechanisms regulating the functional activity of α -adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain and body temperature in rats and rabbits. *Fiziologiya i biokhimiya mediatornykh protsessov: tezisy dokladov V vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi 90-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AN Armianskoi SSR, chlena-korrespondenta AN SSSR Kh. S. Koshtoyantsa, Moskva, oktyabr' 1990 goda* [Physiology and biochemistry of mediator processes: abstracts of reports of the All-Union conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of Academician of the Academy of Sciences of the Armenian SSR, Corresponding Member of the USSR Academy of Sciences Kh. S. Koshtoyants, Moscow, October 1990]. Moscow, 1990, p. 57 (in Russian).

35. Vismont F. I. On the role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenal fever. *Sistema termoregulyatsii pri adaptatsii organizma k faktoram sredy: tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi pamyati professora A. D. Slonima, 18–20 sentyabrya 1990 goda. Tom 2* [Thermoregulation system in the adaptation of the organism to environmental factors: abstracts of reports of the All-Union conference dedicated to the memory of Professor A. D. Slonim, September 18–20, 1990. Vol. 2]. Novosibirsk, 1990, pp. 273–274 (in Russian).
36. Vismont F. I. On the participation of brain peptide hydrolases in the central mechanisms of thermoregulation during overheating and pyrogenal fever. *Neuropeptidy i termoregulyatsiya: materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma po problemam upravleniya i bioenergetiki protsessov termoregulyatsii, Minsk, 15–17 maya 1988 goda* [Neuropeptides and thermoregulation: Proceedings of the International symposium on problems of control and bioenergetics of thermoregulation processes, Minsk, May 15–17, 1988]. Minsk, 1990, pp. 50–66 (in Russian).
37. Vismont F. I. On the regulatory and pathogenetic role of the proteolysis system and endogenous proteinase inhibitors in the central mechanisms of thermoregulation. *Devyatyi s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov, Minsk, 5–6 sentyabrya 1996 goda: tezisy dokladov* [Ninth congress of the Belarusian society of physiologists, Minsk, September 5–6, 1996: abstracts of reports]. Minsk, 1996, p. 15 (in Russian).
38. Vismont F. I., Shust O. G. On the regulatory role of brain peptide hydrolases and endogenous proteinase inhibitors in central thermoregulation processes. *Rol' neiromediatorov i regulatorynykh peptidov v protsessakh zhiznedeystel'nosti: materialy konferentsii, posvyashchennoi 150-letiyu so dnya rozhdeniya I. P. Pavlova* [The role of neurotransmitters and regulatory peptides in life processes: Proceedings of the conference dedicated to the 150th anniversary of the birth of I. P. Pavlov]. Minsk, 1999, pp. 37–38 (in Russian).
39. Vismont F. I. On the role of β -endorphin of the hypothalamic region of the brain in the central adrenergic mechanisms of heat exchange in bacterial endotoxemia. *XI s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (Minsk, 21–22 sentyabrya 2006 goda): tezisy dokladov* [XI Congress of the Belarusian society of physiologists (Minsk, September 21–22, 2006): abstracts of reports]. Minsk, 2006, p. 20 (in Russian).
40. Gurin V. N., Vismont F. I., Elkin Yu. B. On the role of neuropeptides in the central mechanisms of thermoregulation. *Fiziologicheski aktivnye peptidy: sbornik nauchnykh trudov* [Physiologically active peptides: collection of scientific papers]. Pushchino, 1988, pp. 88–98 (in Russian).
41. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of the neurotransmitter dysregulation formation in the central structures of the body temperature regulation during bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2011, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).
42. Vismont F. I., Stepanenko N. N. Central neurochemical mechanisms of antipyretic action of L-arginine under endotoxin fever conditions. *Vesti Akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk* [Bulletin of the Academy of Sciences of Belarus. Chemical series], 1997, no. 2, pp. 102–106 (in Russian).
43. Vismont F. I., Vismont A. F. Formation of the “setpoint” level of body temperature regulation in endotoxin fever. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 28–37 (in Russian).
44. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. *Annual Review of Physiology*, 1986, no. 48, pp. 595–612. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.48.1.595>
45. Taylor B. S., Alarcon L. H., Billiar T. R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry (Moscow)*, 1998, vol. 63, no. 7, pp. 766–781.
46. Scibior D., Czeczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej = Advances in hygiene and experimental medicine*, 2004, no. 58, pp. 321–332 (in Polish).
47. Gerstberger R. Nitric Oxide and body temperature control. *Journal of Physiological Sciences*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
48. Lobanova V. V., Vismont F. I. About L-arginine-NO system participation in the mechanisms of L-valine antipyretic action during endotoxine fever. *Voyennaya meditsina* [Military medicine], 2015, no. 4, pp. 105–107 (in Russian).
49. Lobanova V. V., Vismont F. I. To the participation of liver arginase in L-arginine-NO system activity changes, detoxification processes and body temperature in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2014, no. 4, pp. 75–79 (in Russian).

Інфармацыя аб аўторэ

Вісмонт Францішэк Іванавіч – член-карэспандэнт, д-р мед. навук, прафесар, заведуючы кафедрай. Белорусскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (пр-т Дзержынскага, 83, 220116, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Information about the author

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