

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-092:612.017.4

Поступила в редакцию 19.10.2017
Received 19.10.2017

Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ, ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДБОЛЕЗНИ

Аннотация. Изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов. Ведущим звеном в патогенезе последних является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени.

Целью исследования было выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции при действии эндотоксина *E. coli* (ЛПС) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях функциональной недостаточности печени действие в организме ЛПС в следовых концентрациях сопровождается повышением, а при выраженной эндотоксинемии – снижением активности процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации. Обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях эндотоксинемии зависят от выраженности последней и во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе.

В опытах на крысах установлено, что центральное действие 1-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного введения (за 15 мин) в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (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 в дозе 2,5 мкг с эзерином (5 мкг) уменьшались. Обнаружено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела и снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе у кроликов, идет усиленная утилизация из крови ¹⁴C-аргинина солянокислого тканями гипоталамуса.

Таким образом, эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дисрегуляция, предболезнь, аргинин, хемореактивное свойство церебральных нейронов

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.

F. I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ENDOTOXINEMIA, DYSREGULATION AND THE PRE-ILLNESS FORMATION

Abstract. The study of the conditions of pre-illness and early stages of the disease, as well as their mechanisms, are of particular relevance for modern preventive medicine.

It is known that dysregulation is the basis of many pathological processes, the leading link in the pathogenesis of which is endotoxinemia, the severity of which is largely determined by the state of detoxification liver function.

The aim of the study was to elucidate the significance of the liver detoxification function and endotoxinemia in the occurrence of dysregulation and the pre-illness formation.

In experiments on rats and rabbits it was established that the direction and nature of changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the organism, their hormonal and humoral regulation under the action of *E. coli* endotoxin (LPS) depend on the severity of endotoxemia, the state of detoxification liver function. It is shown that in conditions of functional liver failure, the action of LPS in the body in trace concentrations is accompanied by an increase, and with severe endotoxemia, a decrease in the activity of the processes of energy and plastic supply of the organism, detoxification. It was found that the ambiguous direction and nature of the changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the organism, their neurotransmitter, hormonal and humoral regulation under conditions of endotoxemia depend on its severity and are largely due to a decrease in the level of arginine in blood plasma and cerebrospinal fluid.

In experiments on rats it was revealed that the central action of 1-noradrenaline (10 µg) under the conditions of preliminary introduction of L-arginine hydrochloric acid (100 µg) into the brain ventricles (for 15 min) exerts a more pronounced and prolonged decrease in body temperature in comparison with control, while the duration and severity of the hypothermic effect from the introduction of acetylcholine into the brain ventricles at a dose of 2.5 µg with eserine (5 µg) decreased. It was found that in conditions of bacterial endotoxemia, accompanied by an increase in body temperature and a decrease in the level of arginine in blood plasma and cerebrospinal fluid in rabbits, intensive utilization of ¹⁴C-arginine hydrochloric acid from tissues of the hypothalamus takes place.

Endotoxemia is a key link in the pathogenesis of disregulatory pathology and a universal factor in the development of such a condition as pre-illness.

Keywords: endotoxemia, dysregulation, pre-illness, arginine, chemoreactive property of cerebral neurons

For citation: Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 7–16 (in Russian).

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.

Очень важной задачей современной медицины является разработка переходных состояний между здоровьем и болезнью (предпатологическое, преморбидное состояние, предболезнь). Как известно, нарушения жизнедеятельности развиваются на основе протекающих в здоровом организме процессов, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, т. е. болезнетворными. Состояние предболезни характеризуется перенапряжением приспособительных (самогенетических) механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов. На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях – непатогенного) может вызвать болезнь. Это нередко наблюдается при хроническом, повторном стрессе или при воздействии различных экстремальных факторов. Учитывая все это, изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность. Нам нужны идеи, программы, сохраняющие здоровье, а не залечивающие болезни.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе большинства патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [1, 2].

Можно смело утверждать, что все живые существа находятся в окружении эндотоксинов, а эндотоксинемия является атрибутом их жизни. Основным источником эндотоксинов в организме человека и животных является кишечник, в котором только за одни сутки самообновляется до 1 кг сапрофитной микрофлоры [3]. В физиологических условиях около 95 % поступившего из кишечника эндотоксина поступает в печень и там обезвреживается, элиминируется и лишь около 5 % эндотоксина поступает в общих кровотоков. Считается, что поступающий в кровотоков эндотоксин в небольших количествах выполняет функцию гормона («гормона адаптации») [3, 4]. Однако постоянно поступающий из кишечника или откуда-то еще эндотоксин в условиях недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты становится патогенным фактором, фактором патогенеза целого ряда патологических состояний и болезней как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Цель исследования – выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных [5]. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Учитывая данные литературы о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Все наблюдения осуществляли в термонейтральных условиях (20–22 °С).

Для создания общепринятой модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривентриально, кроликам – в краевую вену уха.

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

Для оценки вегетативных показателей в процессе развития лихорадки наряду с определением частоты дыхания проводили регистрацию частоты сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. Частоту сердечных сокращений контролировали по ЭКГ.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). Содержание СМ определяли методом кислотного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. [6], уровень СТК – способом, предложенным О. А. Радковой с соавт. [7]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении [8].

Активность системы гипофиз–щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси, содержание интерлейкинов в крови – методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов – радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм. Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс оценивали с помощью метода обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [9], содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга – с помощью спектрофлуориметрического метода [10].

Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин и ингибитор моноаминоксидазы паргелин (внутрибрюшинные инъекции).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адреномиметики, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам – под местной анестезией (5 %-ный новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл или в боковую вену хвоста – 0,2 мл; кроликам – в полость правого бокового желудочка через живленные химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или в краевую вену уха – 1,0 мл. При изучении влияния L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутривентриально раствор L-аргинина гидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия).

Опыты с регистрацией импульсной активности нейронов мозга выполняли на кроликах под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутривенно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [11]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали с помощью анализатора АМГ-1 каждые 4 с.

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого по углероду аргинина животных декапитировали. Выделение гипоталамуса при температуре $0...+4^{\circ}C$ проводили по методу J. Glowinsky с соавт. [12]. Определение величины радиоактивности в пробах проводили при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы Beckman (США).

Температуру кожи уха у кроликов, как и ректальную температуру у крыс и кроликов (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно), измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента и представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. 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 [13–16]. В опытах установлено, что внутривенное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3; 1,2; 1,8; 1,2 и $0,7^{\circ}C$ ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12^{\circ}C$ соответственно. Введение в кровоток ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры у животных: через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и $1,2^{\circ}C$ ($p < 0,001$) и составляла соответственно $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12^{\circ}C$. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержания СМ в плазме крови.

ЛПС в большей дозе (50 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ- 1β [17].

Складывалось впечатление, что терморегуляция зависит от выраженности эндотоксинемии. Но, как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности антиэндотоксиновой защиты. Избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности эндотоксинобезвреживающих и элиминирующих систем, в частности от детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Подтверждение было получено при введении бактериального эндотоксина животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций.

Нами показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывая на нее влияния или приводить к гипотермии [15, 16].

Устаноўлена, што сістэма протеоліза і эндогенных інгібітараў протеіназа, вызначаюць «баланс нейромедыятараў і нейромодулятараў» у цэнтрах рэгуляцыі вегетатывных функцый і тэрморэгуляцыі, можа, у частасці, замест фактара рэгуляцыі стаць фактарам патогенеза [13, 18–20].

Выяўлена, што ў развіцці сдвігаў у эфектарных працэсах, гумаральных і гармональных механізмах рэгуляцыі тэплообмена пры эндатоксінавай ліхорадцы значальная роля прыналежыць зніжэнню актывнасці цэнтральных адрэнореактывных сістэм і, у частасці, α -адрэнореактывных сістэм гіпоталамічнай абласці мозга [21, 22], якое вознікае ў рэзультате сдвігаў ў рабоце цэнтральных пептідэргічных механізмаў, праявляючыхся угнетеннем ренінаангіотэнзінавай сістэмы [23–26], растварымых форм нейтральных пептідгідралаз [27–29] і павышэннем змяшчэння β -эндорфіна ў гіпоталамусе і ППЕ₂ ў лікворе [30, 31].

Опытны паказалі, што ў ўмовах эндатоксінавай ліхорадкі павышаецца, а пры выражанай эндатоксінеміі зніжаецца актывнасць тиреотропнай функцыі гіпофіза і змяняецца змяшчэнне ў кроў іодсодержащих гармонаў щитовидной железы [13, 32, 33], імаючых важнае значенне ў механізмах тэрморэгуляцыі і адаптацыі к экстремальным умовам існавання. Внутробрюшынае ўвядзенне ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам ($n = 7$) прыводзіло праз 120 і 180 мін пасля ін'екцыі к павышэнню на 32,1 % ($p < 0,05$) і 40,7 % ($p < 0,05$) ўзр'я ТТГ ў плазме кроў. Змяшчэнне Т₃ ў кроў жывотных зніжалася на 33,3 % ($p < 0,05$), а канцэнтрацыя Т₄ павышалася на 24,2 % ($p < 0,05$) толькі на 180-й мінуте ліхорадкі.

Обнаўлена, што неаднозначная напраўленнасць і характар змяненняў ў працэсах тэплообмена, энергетычнага і пластычнага абеспячэння арганізма, іх нейромедыятарнай, гармональнай і гумаральнай рэгуляцыі ў ўмовах развіцця эндатоксінеміі звысят ад выражаннасці паследняй і во многам абумоўлены зніжэннем ўзр'я аргініна ў плазме кроў і лікворе [14, 34]. У ўмовах эндатоксінавай ліхорадкі, праз 120 мін пасля ін'екцыі ЛПС, змяшчэнне амінакислоты аргініна ў плазме кроў крыс ($n = 7$) зніжалася на 32,4 % ($p < 0,02$) і складала $163,5 \pm 12,96$ мкмоль/л. Опытны, вышполнены на ненаркотызаваных кроліках, паказалі, што ўвядзенне ў кроў ЛПС прыводзіт к зніжэнню (чрез 60 мін пасля ін'екцыі) змяшчэння свабоднай амінакислоты аргініна як ў плазме кроў (с $264 \pm 16,4$ да $115 \pm 23,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$), так і ў спіномозгавай жідкасці (с $44,7 \pm 4,5$ да $11,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Учытваюа, што пры эндатоксінавай ліхорадцы імае месце значальнае зніжэнне змяшчэння аргініна ў кроў і лікворе у кролікаў і ў плазме кроў у крыс, можна прадпалажыць, што аргінін плазмы кроў і ліквора ўчаствуе ў цэнтральных механізмах тэрморэгуляцыі пры бактэрыальнай эндатоксінеміі, суправаджаючайся ліхорадкай. Для ўточнення гэтага намі ізучана ўплывае амінакислоты аргініна на тэмпературу тэла, некаторыя эфектарныя працэсы і механізмы тэрморэгуляцыі як пры цэнтральным, так і пры сістэмным яго ўвядзенні.

Как відно із графічных даных, прадставленых на рс. 1, ўвядзенне L-аргініна солянокислого ў жэлудочки мозга ў дозе 100 мкг на жывотнае ілі ў кроў у дозе 20 мкг/кг ў ўмовах развіваючайся ліхорадкі (чрез 60 мін пасля внутривеннага ўвядзення ЛПС ў дозе 0,5 мкг/кг) оказывало выражанный антипиретический эфект, які суправаджаўся угнетеннем тэлопродукцыі (зніжэнне частаты сэрдачных скарэчэнняў, угнетенне ліполіза і т. д.) і ўсіленнем тэлоотдачы (поліпное, вазодылятацыя паверхностных сосудаў). Пасля ін'екцыі L-аргініна солянокислого крысам і кролікам ў жэлудочки мозга ў дозе 50 і 100 мкг на жывотнае тэмпература тэла інтактных жывотных ў тэрмонейтральных ўмовах (20–24 °С) не змянялася.

В серіі ісследований, праведзенай с целью выяснення цэнтральных механізмаў антипиретического дзейства амінакислоты аргініна, намі ўстаноўлена, што змяшчэнне і скорасць абарота норадреналіна ў гіпоталамусе пасля ўвядзення ў жэлудочки мозга крыс аргініна солянокислого ў дозе 100 мкг даставерна не змяняюцца па сраўненню с таківымі ў кантрале, аднако хемореактывныя свойства тэрморэгулятарных структур мозга змяняюцца, што праявляецца ў змяненні выражаннасці і длітэльнасці тэрморэгулятарных эфектаў цэнтральнага дзейства норадреналіна і ацэтылхоліна [14, 15, 34].

В опытах на крысах паказана, што цэнтральнае дзейства 1-норадреналіна ў дозе 10 мкг ў ўмовах прадварытэльнага ўвядзення ў жэлудочки мозга L-аргініна солянокислого ў дозе 100 мкг

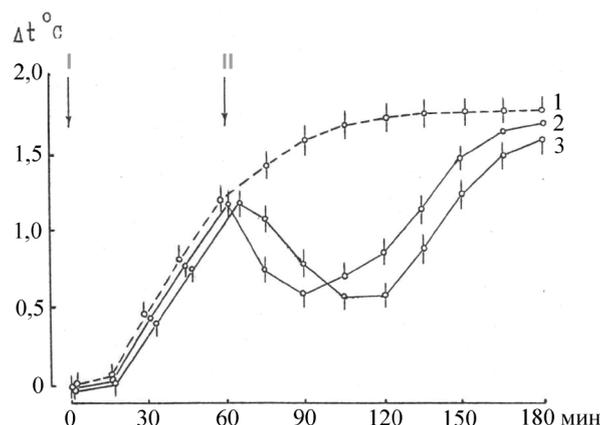


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксиновой лихорадки: 1 – ЛПС + бидист. вода ($n = 20$); 2 – ЛПС + аргинин-HCl (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$); 3 – ЛПС + аргинин-HCl (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n – число опытов. I (стрелка)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

Fig. 1. Body temperature change in rabbits under the influence of arginine hydrochloride in endotoxin fever conditions: 1 – LPS + bidist. water ($n = 20$); 2 – LPS + arginine-HCl (100 μg , introduction into the ventricles of the brain, $n = 10$); 3 – LPS + arginine-HCl (20 mg/kg intravenously, $n = 16$), where n is the number of trials. I (arrow) – the moment of intravenous LPS injection (0.5 $\mu\text{g} / \text{kg}$), II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles or into the bloodstream drug or bidist. water (in control)

на животное (за 15 мин) вызывало 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 в дозе 2,5 мкг с эзеринем (5 мкг) уменьшались (рис. 2).

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга кроликов стимулирует рост импульсной активности теплочув-

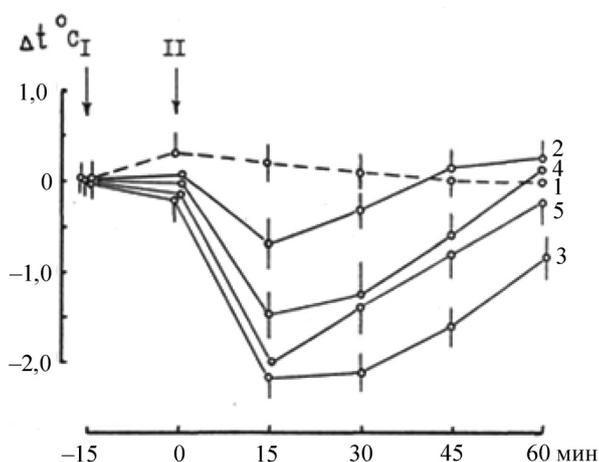


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-HCl + бидист. вода, $n = 8$; 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг)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

Fig. 2. Body temperature change in rats under the influence of the central action of neurotransmitters in conditions of prior introduction of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidist. water, $n = 8$; 2 – bidist. water + norepinephrine (10 μg), $n = 9$; 3 – bidist. water + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 8$; 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 mcg), $n = 9$; 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 9$, where n is the number of animals in the experiment. I (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles arginine-HCl (100 μg) or bidist. water (in control), II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles neurotransmitters or the bidist. water (in control)

ствительных нейронов переднего гипоталамуса, обусловленный повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °С вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодовой [35] и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, 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 терморегуляторные центры, 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. Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ¹⁴C-аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) уровень радиоактивности в плазме крови понижается (по сравнению с таковым у животных контрольной группы) на 28,9 % ($n = 8, p < 0,05$), в спинномозговой жидкости повышается до 253 % ($n = 7, p < 0,02$), а в ткани гипоталамуса увеличивается до 150 % ($n = 8, p < 0,05$).

По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса (ведущей терморегуляторной структуры мозга).

Заключение. Полученные данные дали основание полагать следующее:

изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от выраженности последней, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, обеспечивающего взаимодействие различных органов и систем, формирование различных состояний организма;

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 выраженности последней и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов;

эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Крыжановский, Г. Н. Введение в общую патофизиологию / Г. Н. Крыжановский. – М. : Рос. гос. мед. ун-т, 2000. – 71 с.
2. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Патол. физиология и эксперим. медицина. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
3. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.
4. Яковлев, М. Ю. «Эндотоксическая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи соврем. биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.
5. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов : приказ М-ва здравоохранения СССР, 10 марта 1966 г., № 163 // Полное собрание законодательства СССР [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.ussrdoc.com. – Дата доступа : 01.04.2012.

6. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях : а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Моин, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский, Г. А. Лобачева, Л. И. Мазур. – № 4323421/28-14 ; заявлено 02.11.1987 ; опубл. 07.11.1989.
7. Способ определения токсичности биологических жидкостей : а.с. 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина, К. В. Крылов. – № 3458007/28-13 ; заявлено 18.06.1984 ; опубл. 23.03.1985.
8. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М. : Медицина, 1973. – 287 с.
9. Дорошенко, Е. М. Методические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. / Белорус. гос. ун-т [и др.]. – Минск, 2010. – С. 126.
10. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds: Improvements and extensions to the hydroxyindole technique / R. Laverty, K. M. Taylor // Analytical Biochemistry. – 1968. – Vol. 22, N 2. – P. 269–279.
11. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // J. of Comparative Neurology. – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824.
12. 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 // J. of Neurochemistry. – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 671–682.
13. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 54–56.
14. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляционная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости мед.-биол. наук. – 2008. – № 1–2. – С. 41–46.
15. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляционной патологии / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
16. Шуст, О. Г. О роли функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2000. – № 8. – С. 23–25.
17. 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. 29–31.
18. Висмонт, Ф. И. О роли детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина в механизмах развития пирогенальной лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Докл. НАН РБ. – 2000. – Т. 44, № 3. – С. 73–74.
19. Висмонт, Ф. И. Гипертермический эффект ингибитора трипсина у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт, В. Н. Гурин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – Т. 100, № 11. – С. 543–545.
20. Висмонт, Ф. И. Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // Мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 54–57.
21. Висмонт, Ф. И. Роль центральных адренореактивных систем в регуляции липидного обмена у животных в условиях перегревания и простагландиновой лихорадки / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение Беларуси. – 1981. – № 9. – С. 61–62.
22. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // Мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 45–47.
23. 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.
24. 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. Акад. наук Армян. ССР, чл.-кор. Акад. наук СССР Х. С. Коштоянца, Москва, окт. 1990 г. / Отд.-ние физиологии Акад. наук СССР [и др.]. – М., 1990. – С. 57.
25. Висмонт, Ф. И. О роли ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды : тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. памяти А. Д. Слонима, 18–20 сент. 1990 г. : в 2 ч. / редкол. : М. А. Якименко (отв. ред.) [и др.]. – Новосибирск, 1990. – Ч. 2. – С. 273–275.
26. Висмонт, Ф. И. Роль ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // Термофизиология : информ. бюл. / Акад. наук Респ. Беларусь, Ин-т физиологии. – Минск, 1994. – Вып. 3 / сост. В. А. Конюшкевич. – С. 36–44.
27. Висмонт, Ф. И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // Нейропептиды и терморегуляция = Neuropeptides and thermoregulation : материалы Междунар. симпозиума по пробл. управления и биоэнергетики процессов терморегуляции, Минск, 15–17 мая 1988 г. / Ин-т физиологии Акад. наук Белорус. ССР [и др.]. – Минск, 1990. – С. 50–66.
28. 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 сент. 1996 г.) : тез. докл. / Белорус. о-во физиологов [и др.]. – Минск, 1996. – С. 15–16.
29. Висмонт, Ф. И. О регуляторной роли пептидгидролаз мозга и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных процессах терморегуляции / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности : сб. ст. / под ред. В. Н. Гурина [и др.]. – Минск, 1999. – С. 37–38.

30. Висмонт, Ф. И. О роли β -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксемии / Ф. И. Висмонт // Одиннадцатый съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 21–22 сент. 2006 г.) : тез. докл. / Белорус. о-во физиологов [и др.]. – Минск, 2006. – С. 20.
31. 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. / отв. ред. : А. Ю. Буданцев, В. В. Шерстнев. – Пушино, 1988. – С. 88–98.
32. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2011. – № 9. – С. 26–29.
33. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 2 (10). – С. 61–65.
34. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дизрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 27–30.
35. Gordon, C. J. Integration in central processing in temperature regulation / C. J. Gordon, J. E. Heath // Annu. Rev. of Physiology. – 1986. – Vol. 48, N 1. – P. 595–612.

References

1. Kryzhanovskii G. N. *Introduction to general pathophysiology*. Moscow, State Russian Medical University, 2000. 71 p. (in Russian).
2. Mayanskii D. N. Kupffer cells and liver pathology: review. *Patologicheskaya fiziologiya* [Pathological physiology], 1985, no. 4, pp. 80–86 (in Russian).
3. Yakovlev M. Yu. Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2003, vol. 29, no. 4, pp. 98–109 (in Russian).
4. Yakovlev M. Yu. «Endotoxin aggression», as a pre-illness or universal factor of pathogenesis of human and animal diseases. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2003, vol. 123, no. 1, pp. 31–40 (in Russian).
5. On the norms of feeding laboratory animals and producers: Order of Ministry of Health of the USSR, March 10, 1966, no. 163. *Complete Collection of legislation of the USSR*. Available at: [http:// www.ussrdoc.com](http://www.ussrdoc.com). (accessed 01 April 2012) (in Russian).
6. Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. *The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids*. A. s. 1520445 SSSR, VRB F 01, no. 33/50 (in Russian).
7. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. *A method for determining the toxicity of biological fluids*. A. s. 1146570 SSSR, MKI b Ol, no. 1/28 (in Russian).
8. Park D. V. *Biochemistry of foreign compounds*. Moscow, Medicine Publ., 1973. 287 p. (in Russian).
9. Doroshenko E. M. Methodical aspects and difficulties in the analysis of free (physiological) amino acids and related compounds in biological fluids and tissues. *Analitika RB – 2010: sbornik tezisov dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferentsii po analiticheskoi khimii s mezhdunarodnym uchastiem (Minsk, 14–15 maya 2010 g.)* [Analytical Chemistry – 2010: a collection of abstracts of the reports of the Republican scientific conference on analytical chemistry with international participation (Minsk, May 14–15, 2010)]. Minsk, 2010, p. 126 (in Russian).
10. Laverty R., Taylor K. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds: Improvements and extensions to the hydroxyindole technique. *Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 22, no. 2, pp. 269–279. DOI: 10.1016/0003-2697(68)90316-3
11. 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. DOI: 10.1002/cne.901010307
12. 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. 671–682. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x
13. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2010, no. 3, pp. 54–56 (in Russian).
14. Vismont F. I., Vismont A. F. Endotoxemia and dysregulation pathology. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*, 2008, no. 1–2, pp. 41–46 (in Russian).
15. Vismont F. I. The role of endotoxemia in dysregulatory pathology. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2012, no. 1, pp. 17–21 (in Russian).
16. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
17. Vismont F. I., Grischenko K. N. Participation of hepatocytes and Kupffer cells in the formation of thermoregulatory reactions of the organism to the action of endotoxin. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2001, no. 8, pp. 29–31 (in Russian).
18. Vismont F. I., Shust O. G. On the role of detoxification of the liver and α_1 -antitrypsin in the mechanisms of development of pyrogenic fever. *Doklady Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2000, vol. 44, no. 3, pp. 73–74 (in Russian).
19. Vismont F. I., Gurin V. N. Hyperthermal 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. 543–545 (in Russian)
20. Vismont F. I., Glebov M. A. The role of Kupffer cells and α_1 -antitrypsin of blood plasma in the regulation of 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).

21. Vismont F. I. The role of central adrenoreactive systems in the regulation of lipid metabolism in animals under conditions of overheating and prostaglandin fever. *Zdravoochranenie Belarusi = Health Care in Belarus*, 1981, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).

22. 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. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2007, no. 4, pp. 45–47 (in Russian).

23. Vismont F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits. *Thermoregulation and Temperature Adaptation*. Minsk, 1995, pp. 73–78.

24. Vismont F. I. The participation of angiotensin II in the mechanisms of regulation of the functional activity of α -adrenergic 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 Kh. S. Koshtoyantsa (Moskva, oktyabr' 1990 g.)* [Physiology and biochemistry of mediator processes: abstracts of the V All-Union conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of Academician H. S. Koshtoyants (Moscow, October 1990)]. Moscow, 1990, p. 57 (in Russian).

25. Vismont F. I. On the role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenic fever. *Sistema termoregulyatsii pri adaptatsii organizma k faktoram sredy: tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi pamyati A. D. Slonima (18–20 sentyabrya 1990 g.). Chast' 2* [The system of thermoregulation with adaptation of the organism to environmental factors: abstracts of the reports of the All-Union conference dedicated to the memory of A. D. Slonim (September 18–20, 1990). Pt. 2]. Novosibirsk, 1990, pp. 273–275 (in Russian).

26. Vismont F. I. The role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenic fever. *Termofiziologiya: informatsionnyi byulleten'* [Thermophysiology: newsletter]. Minsk, 1994, iss. 3, pp. 36–44 (in Russian).

27. Vismont F. I. On the participation of brain peptide hydrolase in the central mechanisms of thermoregulation during overheating and pyrogenic fever. *Neuropeptidy i termoregulyatsiya: materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma po problemam upravleniya i bioenergetiki protsessov termoregulyatsii (Minsk, 15–17 maya 1988 g.)* [Neuropeptides and thermoregulation: materials of the International symposium on management and bioenergy of thermoregulation processes (Minsk, May 15–17, 1988)]. Minsk, 1990, pp. 50–66 (in Russian).

28. Vismont F. I. On the regulatory and pathogenetic role of the proteolysis system and endogenous proteinase inhibitors in the central mechanisms of thermoregulation. *Devyaty s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (g. Minsk, 5–6 sentyabrya 1996 g.): tezisy dokladov* [IXth Congress of Belarus physiologist society (Minsk, September 5–6, 1996): abstracts]. Minsk, 1996, pp. 15–16 (in Russian).

29. Vismont F. I., Shust O. G. On the regulatory role of brain peptide hydrolase and endogenous proteinase inhibitors in central thermoregulatory processes. *Rol' neyrovedyatel'nykh i regulatorynykh peptidov v protsessakh zhiznedeyatel'nosti: sbornik statei* [The role of neurotransmitters and regulatory peptides in the processes of vital activity: a collection of articles]. Minsk, 1999, pp. 37–38 (in Russian).

30. Vismont F. I. About the role of β -endorphin in the hypothalamic region of the brain in central adrenergic mechanisms of heat exchange in bacterial endotoxemia. *Odinnadtsatyi s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (g. Minsk, 21–22 sentyabrya 2006 g.): tezisy dokladov* [XI congress of Belarus physiologist society (Minsk, September 21–22, 2006): abstracts]. Minsk, 2006, p. 20 (in Russian).

31. 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: a collection of scientific papers]. Pushchino, 1988, pp. 88–98 (in Russian).

32. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2011, no. 9, pp. 26–29 (in Russian).

33. Vismont F. I., Glebov M. A. Role of detoxification of the liver in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life*, 2013, no. 2 (10), pp. 61–65 (in Russian).

34. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of formation of neurotransmitter disregulation in the central structures of body temperature regulation in bacterial endotoxemia. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2011, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).

35. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. *Annual Review Physiology*, 1986, vol. 48, no. 1, pp. 595–612. DOI: 10.1146/annurev.physiol.48.1.595

Информация об авторе

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Information about the author

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