

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.556:612.56:616-092

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-28-37>

Поступила в редакцию 20.11.2019

Received 20.11.2019

Ф. И. ВИСМОНТ, А. Ф. ВИСМОНТ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ФОРМИРОВАНИЕ «УСТАНОВОЧНОГО» УРОВНЯ РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ

Аннотация. В опытах на крысах и кроликах с использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода установлено, что действие в организме бактериального эндотоксина, сопровождающееся лихорадкой, приводит к значительному снижению в плазме крови и ликворе содержания аргинина. Обнаружено, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам меченного по углероду аргинина солянокислого (25 мКи/кг) на пике эндотоксина лихорадки (через 60 мин после инъекции эндотоксина *E. coli*) происходит понижение уровня радиоактивности в плазме крови и значительное увеличение его в ликворе и ткани гипоталамуса. Выявлено, что, несмотря на то что содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс L-аргинина солянокислого (100 мкг) не изменяются по сравнению с таковыми у контрольных животных, хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина. Установлено, что введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровотоки в дозе 20 мг/кг оказывает выраженное антипиретическое действие. Обнаружено, что L-аргинин солянокислый (100 мкг) после введения в желудочки мозга стимулирует увеличение импульсной активности теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при перегревании тела животного. По-видимому, аргинин ликвора может рассматриваться как важный фактор изменения порогов возбудимости холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе и формирования «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксина лихорадке.

Ключевые слова: эндотоксина лихорадка, гипоталамус, хемореактивные свойства нейронов, аргинин, температура тела

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Формирование «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксина лихорадке / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 28–37. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-28-37>

Frantishek I. Vismont, Arvid F. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

FORMATION OF THE “SETTING” LEVEL OF BODY TEMPERATURE REGULATION DURING ENDOTOXIN FEVER

Abstract. The experiments on rats and rabbits using modern physiological, biochemical research methods and the pharmacological approach established that in the body, the action of bacterial endotoxin, accompanied by fever, leads to a significant decrease in blood plasma and in CSF of the arginine content. In rabbits after 30 min intravenous administration of carbon-labeled arginine hydrochloride (25 μ Ci/kg) at the endotoxin fever peak (after the 60 min injection of endotoxine *E. coli*), the radioactivity level in the blood plasma decreases and significantly increases in the cerebrospinal fluid and the hypothalamus tissue. It was revealed that although the content and speed of norepinephrine turnover in the hypothalamus after the introduction of L-arginine hydrochloride (100 μ g) into the ventricles of the rats does not change in comparison with control animals, however, the chemoreactive properties of the thermoregulatory structures of the brain have changed, which manifests itself in the change in the expression and duration of thermoregulatory effects of the central action of norepinephrine and acetylcholine. It was established that the administration of L-arginine hydrochloride into the brain ventricles at a dose of 100 μ g per animal or in the blood flow at a dose of 20 mg/kg caused the pronounced antipyretic effect. It was found that L-arginine hydrochloride (100 μ g), after it has been introduced into the ventricles of the brain, increases the impulse activity of heat-sensitive neurons of the medial preoptic region of the anterior hypothalamus in rabbits due to a brain temperature growth when the animal's body is overheated. Apparently, CSF arginine can be considered as an important factor in the changes in the excitability thresholds of cold and heat-sensitive neurons in the hypothalamus and in the formation of the “set-point” of body temperature regulation during endotoxin fever.

Keywords: endotoxin fever, hypothalamus, chemoreactive properties of neurons, arginine, body temperature

For citation: Vismont F. I., Vismont A. F. Formation of the “setting” level of body temperature regulation during endotoxin fever. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 28–37 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-28-37>

Введение. Лихорадка – один из сложнейших процессов, часто встречающихся при патологии у высших гомойотермных животных и человека.

Лихорадочная реакция организма характеризуется не только изменениями в процессах теплообмена и значительным повышением температуры тела, но и изменением деятельности нервных центров и активности функциональных систем организма [1–5]. Принято считать, что смещение (изменение) «установочного» уровня, уровня установочной точки (set point) температурного гомеостаза на более высокий уровень (например, с 37 до 38–41 °С) является центральным звеном в патогенезе лихорадки [2, 4, 5]. Полагают, что этот механизм реализуется за счет изменения порогов возбудимости термочувствительных («холодовых» и «тепловых») нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса к температуре крови и афферентации от «холодовых» и «тепловых» терморцепторов организма. В результате изменения порогов возбудимости «холодовых» и «тепловых» нейронов гипоталамической области мозга в центрах терморегуляции чувствительность этих терморегуляторных нейронов к афферентной импульсации от «холодовых» и «тепловых» рецепторов изменяется таким образом, что нормальную температуру крови, интерстициальной жидкости и нормальную афферентацию от терморцепторов центр воспринимает как сигнал охлаждения, в результате чего повышается активность холодочувствительных и угнетается активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса, включаются механизмы теплорегуляции, направленные на повышение температуры организма. Согласно современным представлениям, вот эти повышение биоэлектрической активности холодочувствительных нейронов и снижение активности теплочувствительных нейронов гипоталамической области мозга лежат в основе функциональной перестройки в центре терморегуляции, наблюдающейся при раздражении его клеточно-тканевыми (вторичными) пирогенами, так называемыми «медиаторами» лихорадки, идентифицированными как цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6). Полагают, что эти изменения порогов термочувствительности холодо- и теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса под влиянием вторичных пирогенов и определяют на нейрональном уровне смещение вверх «установочного» уровня регулируемого температурного гомеостаза при лихорадке. Такие представления нашли отражение в обзорах, посвященных проблемам нейрофизиологии лихорадочной реакции и механизмам ее развития [2–4, 6–10].

Известно, что определяющую роль в центральных механизмах регуляции температуры тела играют нейромедиаторные системы гипоталамуса, в частности адренореактивные, при лихорадке [3, 11–13]. В научной литературе много внимания уделено роли пептидов и простагландинов группы E в регуляции функционального состояния ЦНС и активности нейромедиаторных систем мозга в центрах терморегуляции при лихорадке [3, 6, 14–16]. Высказано предположение, что эндогенные пирогены реализуют свой эффект путем высвобождения эндотелиоцитами простагландинов группы E, которые оказывают непосредственное действие на терморегуляторные нейроны гипоталамуса [3, 15, 16]. Эта идея была подкреплена данными о том, что во время лихорадки в спинномозговой жидкости увеличивается количество простагландинов группы E, а также демонстрацией того, что жаропонижающее действие таких препаратов, как аспирин, проявляется угнетением процессов образования простагландинов [15, 16]. Однако роль простагландинов группы E в механизмах лихорадки до конца еще не выяснена. Оказалось, что блокада простагландиновых рецепторов в центрах терморегуляции не устраняет эндотоксиновую лихорадку [17]. Таким образом, имеющиеся сведения еще не раскрывают в достаточной мере значение нейромедиаторных систем мозга и модуляторов их активности в регуляции температуры тела.

Несмотря на то что накоплен большой экспериментальный материал об участии в центральных механизмах терморегуляции целого ряда физиологически активных веществ, в частности

регуляторов нейрохимических процессов в центрах терморегуляции [4, 5, 10, 14, 16, 18], до сих пор нет полного понимания нейрохимических механизмов формирования «установочной» точки терморегуляции при лихорадке.

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют об участии монооксида азота (NO), основным субстратом для образования которого является аминокислота L-аргинин [19–21], в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии и в механизмах регуляции температуры тела [22–24]. Установлено, что агентами, ответственными за индукцию синтеза NO в гепатоцитах, являются ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α – предполагаемые на сегодняшний день основные «медиаторы» воспаления и лихорадки [4, 5, 7, 10, 25], во многом определяющие резистентность организма к факторам внешней и внутренней среды и поддержание температурного гомеостаза. Имеются сведения, что изменение уровней тиреоидных гормонов в крови, процессов детоксикации и теплообразования при гипертермии и эндотоксиновой лихорадке тесно связано с продукцией NO в организме [26–28]. В то же время остается открытым вопрос о роли L-аргинина в этих процессах.

Цель исследования – выяснить значимость L-аргинина в центральных нейромедиаторных механизмах терморегуляции и в формировании «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

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 содержались в условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормативами индивидуального размещения и получали полноценный пищевой рацион – комбикорм КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных [29]. Питательный режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Эксперименты выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г., 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», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г.

В связи с тем что в литературе имеются данные 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 (8.00–12.00) и в термонеutralных условиях (20–22 °С). При выполнении работы особое внимание уделяли шумовому режиму содержания животных, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс.

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

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

Забор крови и ткани гипоталамуса у животных производили за возможно минимальное время после декапитации. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования при температуре –15 °С. Для выделения гипоталамуса при температуре 0–+4 °С использовали метод J. Glowinsky с соавт. [30].

Содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом [31]. Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин (250 мг/кг) и ингибитор моноаминоксидазы паргалин (внутрибрюшинные инъекции, 75 мг/кг).

Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс и спинномозговой жидкости у кроликов определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [32].

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 0,2 мл в боковую вену хвоста; кроликам – в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или 1,0 мл в краевую вену уха. При изучении влияния L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам внутривенно, а крысам внутрибрюшинно вводили 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, внутрибрюшинно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам A₃L_{1,5}N₁₄ [33]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали с помощью анализатора АМГ-1 каждые 4 с.

Для изучения распределения ¹⁴C-аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на пике лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченного по углероду аргинина животных декапитировали. Величину радиоактивности в пробах определяли при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы Векман (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. Все данные 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. В опытах установлено, что внутрибрюшинное 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 °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 $38,3 \pm 0,12$ °C соответственно. Введение в кровоток ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры, которая 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 соответственно $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °C.

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, а также в гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при эндотоксиновой лихорадке значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем, в частности α -адренореактивных, гипоталамической области мозга [12, 13, 34, 35].

Обнаружено, что характер изменений в процессах теплообмена, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии во многом обусловлен снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [34, 35]. В условиях эндотоксиновой 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 арги-

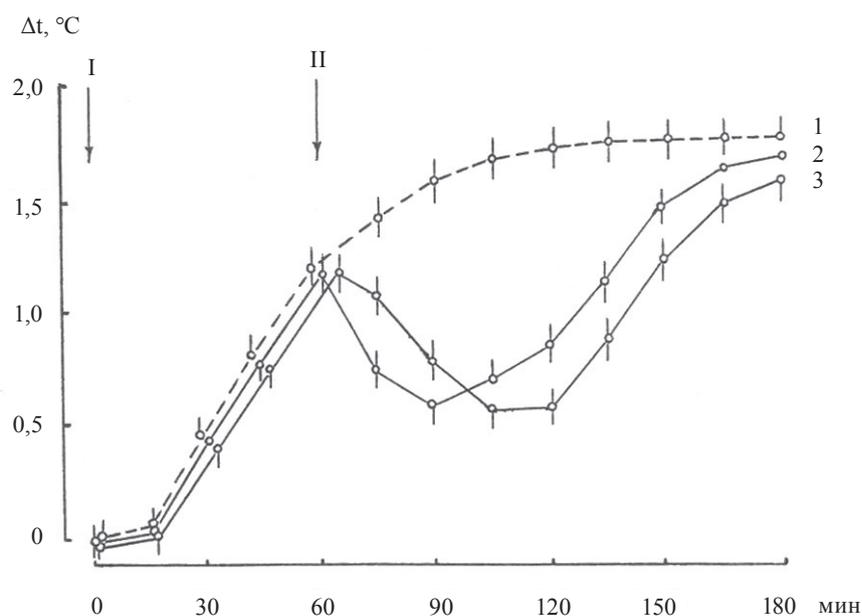


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксической лихорадки: 1 – ЛПС + бидист. вода ($n = 20$); 2 – ЛПС + аргинин-HCl (100 мкг в желудочки мозга) ($n = 10$); 3 – ЛПС + аргинин-HCl (20 мг/кг внутривенно) ($n = 16$), где n – число опытов. I (стрелка) – 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 the 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 μg/kg); II (arrow) – the moment of introduction of a drug or bidist. water (control group) into the brain ventricles or into the blood flow

нина 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, $p < 0,05$).

Учитывая, что при эндотоксической лихорадке имеет место значительное снижение содержания аргинина в крови и ликворе кроликов и в плазме крови крыс, можно было предположить, что аргинин плазмы крови и ликвора участвует в центральных механизмах терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. Для уточнения данного предположения нами было изучено влияние на температуру тела, некоторые эффективные процессы и механизмы терморегуляции аминокислоты аргинина как при центральном, так и при системном введении.

Как видно из графических данных, представленных на рис. 1, введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга 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) оказывает выраженный антипиретический эффект, который сопровождается угнетением теплопродукции (снижением ЧСС, угнетением липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипноэ, вазодилатация поверхностных сосудов). После инъекции в желудочки мозга крыс и кроликов L-аргинина солянокислого в дозах 50 и 100 мкг на особь температура тела интактных животных в термонеutralных условиях (20–24 °C) не изменялась.

В серии исследований, проведенных с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, нами установлено, что, несмотря на то что содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяются по сравнению с таковыми у животных в контроле, хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина. опыты на крысах показали, что при

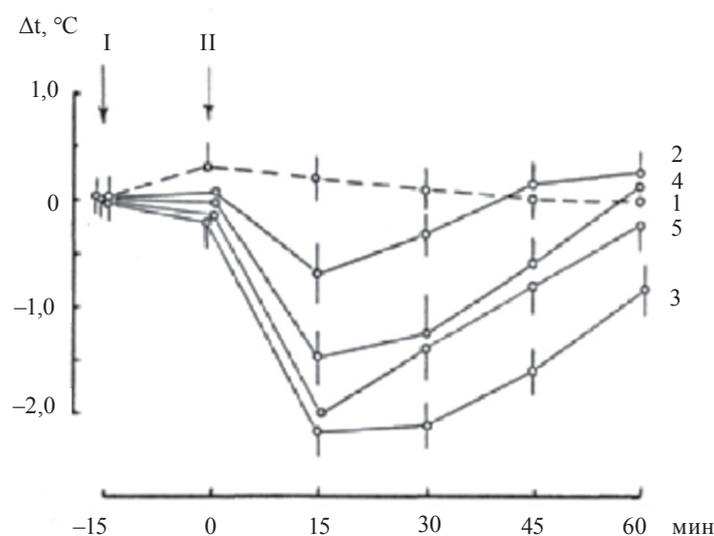


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-НСl + бидист. вода ($n = 8$); 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг) ($n = 9$); 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринем (5 мкг) ($n = 8$); 4 – аргинин-НСl + норадреналин (10 мкг) ($n = 9$); 5 – аргинин-НСl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринем (5 мкг) ($n = 9$), где n – число животных в опыте. I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга аргинина-НСl (100 мкг) 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 the conditions of preliminary introduction of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidist. water ($n = 8$); 2 – bidist. water + norepinephrine (10 mg) ($n = 9$); 3 – bidist. water + acetylcholine (2.5 mg) with eserine (5 mg) ($n = 8$); 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 mg) ($n = 9$); 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 mg) with eserine (5 mg) ($n = 9$), where n is the number of animals in the experiment. I (arrow) – the moment of introduction of arginine-HCl (100 mg) or bidist. water (control group) into the brain ventricles. II (arrow) – the moment of introduction of neurotransmitters or the bidist. water (control group) into the brain ventricles

центральном действии L-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения (за 15 мин) в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное отмечается 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).

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 и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных пусковых механизмах теплоотдачи, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

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 приводило к значительному повышению (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на пике эндотоксиновой лихорадки действием аминокислоты на терморегуляторные центры, нами изучен вопрос о распределении 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 ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на пике эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение (по сравнению с показателем в контрольной группе) уровня радиоактивности (на 28,9 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в плазме крови, повышение его в спинномозговой жидкости (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$) и в ткани гипоталамуса (до 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$).

Полученные данные дали основания полагать, что в условиях бактериальной эндотоксинеми, сопровождающейся лихорадкой, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований, имеющих целью выяснить значимость аргинина в центральных нейромедиаторных механизмах регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке, свидетельствуют о том, что аргинин в центральной нервной системе принимает участие в механизмах регуляции температуры тела при действии в организме эндотоксина и является одним из факторов, ограничивающих выраженность лихорадочной реакции.

Если принять во внимание тот факт, что при действии в организме эндотоксина в плазме крови и ликворе значительно снижается, а в тканях гипоталамуса повышается содержание аргинина и что в этих условиях импульсная активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса и хемореактивные свойства терморегуляторных структур гипоталамической области мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина, то аргинин, по-видимому, может рассматриваться как важный фактор изменения порогов возбудимости холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе, а соответственно, и как фактор формирования «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Использование при вмешательстве в центральные нейробиохимические процессы фармакологических веществ, способных направленно изменять содержание аргинина в плазме крови и ликворе, позволит эффективно корректировать процессы теплообмена, эндогенного антипиреза при лихорадке и повышать устойчивость организма к действию пирогенных факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Веселкин, П. Н. Лихорадка / П. Н. Веселкин. – М. : Медгиз, 1963. – 375 с.
2. Гурин, В. Н. Механизмы лихорадки / В. Н. Гурин. – Минск : Наука и техника, 1993. – 165 с.
3. Feldberg, W. Body temperature and fever: changes in our views during last decade / W. Feldberg // Proc. Royal Soc. Lond. Ser. B: Biol. Sci. – 1975. – Vol. 191, N 1103. – P. 199–229. <https://doi.org/10.1098/rspb.1975.0124>
4. Blomqvist, A. Neural mechanisms of inflammation-induced fever / A. Blomqvist, D. Engblom // Neuroscientist. – 2018. – Vol. 24, N 4. – P. 381–399. <https://doi.org/10.1177/1073858418760481>
5. Anochi, P. I. Mechanisms of fever in humans / P. I. Anochi // Int. J. Microbiol. Immunol. Res. – 2013. – Vol. 2, N 5. – P. 037–043.
6. Dinarello, C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changens / C. A. Dinarello // J. Endotoxin Res. – 2004. – Vol. 10, N 4. – P. 201–222. <https://doi.org/10.1177/09680519040100040301>
7. The pathophysiological basis and consequences of fever / E. J. Walter [et al.] // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20, N 1. – Art. 200. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1375-5>
8. Prajitha, N. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections / N. Prajitha, S. S. Athira, P. V. Mohanan // Immunol. Lett. – 2018. – Vol. 204. – P. 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.006>
9. Делягин, В. Патогенез лихорадки и патогенетически обоснованный выбор антипиретических средств / В. Делягин // Врач. – 2016. – № 12. – С. 67–71.
10. Tansey, E. A. Recent advances in thermoregulation / E. A. Tansey, C. D. Johnson // Adv. Physiol. Educ. – 2015. – Vol. 39, N 3. – P. 139–148. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>
11. Гурин, В. Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система / В. Н. Гурин. – Минск : Наука и техника, 1989. – 231 с.
12. 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.

13. 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.
14. Clark, W. G. Brain and pituitary peptides in thermoregulation / W. G. Clark, J. M. Lipton // *Pharmacol. Ther.* – 1983. – Vol. 22, N 2. – P. 249–297. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(83\)90006-2](https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90006-2)
15. Milton, A. S. Prostaglandin E₁ and endotoxin fever and the effects of aspirin, indomethacin and 4-acetamidophenol / A. S. Milton // *Adv. Biosciens.* – 1972. – Vol. 9. – P. 495–500.
16. Milton, A. S. Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits / A. S. Milton, S. Wendlandt // *J. Physiol.* – 1971. – Vol. 218, N 2. – P. 325–336. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009620>
17. Cranston, W. Central mechanisms of fever / W. Cranston // *Fed. Proc.* – 1979. – Vol. 36, N 1. – P. 49–51.
18. Гурин, В. Н. Терморегуляция и биологически активные вещества крови / В. Н. Гурин, А. В. Гурин. – Минск : Бизнесофсет, 2004. – 216 с.
19. Getz, G. S. Arginine/arginase NO NO NO / G. S. Gets, C. A. Reardon // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, N 2. – P. 237–240. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000202014.54609.9d>
20. Wu, G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S. M. Jr. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336, N 1. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1042/bj3360001>
21. Дмитренко, Н. П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // *Укр. хіміотерапевт. журн.* – 2008. – № 1/2. – С. 137–141.
22. Scibior, D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
23. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // *News Physiol. Sci.* – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
24. Гурин, А. В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе / А. В. Гурин // *Успехи физиол. наук*. – 1997. – Т. 28, № 1. – С. 53–58.
25. Dinarello, C. A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome / C. A. Dinarello // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 163, N 6. – P. 1177–1184. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.6.1177>
26. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulation by thyroid hormones / Y. Ueta [et al.] // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 136, N 10. – P. 4182–4187. <https://doi.org/10.1210/en.136.10.4182>
27. A nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats / A. Quesada [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 117–122. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470117>
28. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat / V. Fernandez [et al.] // *Nitric Oxide*. – 1997. – Vol. 1, N 6. – P. 463–468. <https://doi.org/10.1006/niox.1997.0149>
29. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов : приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г., № 163 // *Полн. собр. законодательства СССР [Электронный ресурс]*. – Режим доступа : www.ussrdoc.com. – Дата доступа : 01.05.2019.
30. Glowinsky, J. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions // J. Glowinsky, L. L. Iversen // *J. Neurochem.* – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
31. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // *Anal. Biochem.* – 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)
32. Дорошенко, Е. М. Методологические 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.
33. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // *J. Comp. Neurol.* – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>
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. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия и дизрегуляционная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // *Новости мед.-биол. наук*. – 2008. – № 1–2. – С. 41–46.

References

1. Veselkin P. N. *Fever*. Moscow, Medgiz Publ., 1963. 375 p. (in Russian).
2. Gurin V. N. *Mechanisms of fever*. Minsk, Nauka i tekhnika Publ., 1993. 165 p. (in Russian).
3. Feldberg, W. Body temperature and fever: changes in our views during last decade. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 1975, vol. 191, no. 1103, pp. 199–229. <https://doi.org/10.1098/rspb.1975.0124>
4. Blomqvist A., Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 381–399. <https://doi.org/10.1177/1073858418760481>

5. Anochi P. I. Mechanisms of fever in humans. *International Journal of Microbiology and Immunology Research*, 2013, vol. 2, no. 5, pp. 037–043.
6. Dinarello C. A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changens. *Journal of Endotoxin Research*, 2004, vol. 10, no. 4, pp. 201–222. <https://doi.org/10.1177/09680519040100040301>
7. Walter E. J., Hanna-Jumma S., Carraretto M., Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 2016, vol. 20, no. 1, art. 200. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1375-5>
8. Prajitha N., Athira S. S., Mohanan P. V. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. *Immunology Letters*, 2018, vol. 204, pp. 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.006>
9. Delyagin, V. Pathogenesis of fever and pathogenetically substantiated choice of antipyretic drugs. *Vrach* [Doctor], 2016, no. 12, pp. 67–71 (in Russian).
10. Tansey E. A., Johnson C. D. Recent advances in thermoregulation. *Advances in Physiology Education*, 2015, vol. 39, no. 3, pp. 139–148. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>
11. Gurin V. N. *Thermoregulation and sympathetic nervous system*. Minsk, Nauka i tekhnika Publ., 1989. 231 p. (in Russian).
12. 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).
13. 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 Belarusi* [Health care in Belarus], 1981, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).
14. Clark W. G., Lipton J. M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation. *Pharmacology and Therapeutics*, 1983, vol. 22, no. 2, pp. 249–297. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(83\)90006-2](https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90006-2)
15. Milton A. S. Prostaglandin E₁ and endotoxin fever and the effects of aspirin, indomethacin and 4-acetamidophenol. *Advances in the Biosciences*, 1972, vol. 9, pp. 495–500.
16. Milton A. S., Wendlandt S. Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. *Journal of Physiology*, 1971, vol. 218, no. 2, pp. 325–336. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009620>
17. Cranston W. Central mechanisms of fever. *Federation Proceedings*, 1979, vol. 36, no. 1, pp. 49–51.
18. Gurin V. N. *Thermoregulation and biologically active blood substances*. Minsk, Biznesofset Publ., 2004. 216 p. (in Russian).
19. Getz G. S., Reardon C. A. Arginine/arginase NO NO NO. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 2, pp. 237–239. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000202014.54609.9d>
20. Wu G., Morris S. M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*, 1998, vol. 336, no. 1, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1042/bj3360001>
21. Dmitrenko N. P., Kishko T. O., Shandrenko S. G. Arginine: biological effect, effect on the synthesis of nitric oxide. *Ukrains'kii khimioterapevtichnii zhurnal* [Ukrainian chemotherapeutic journal], 2008, no. 1/2, pp. 137–141 (in Russian).
22. Scibior D., Czczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej = Advances in hygiene and experimental medicine*, 2004, vol. 58, pp. 321–332.
23. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control. *News in Physiological Sciences*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
24. Gurin V. N. *The functional role of nitric oxide in the central nervous system*. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*, 1997, vol. 28, no. 1, pp. 53–58 (in Russian).
25. Dinarello C. A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, vol. 163, no. 6, pp. 1177–1184. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.6.1177>
26. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H. S., Lightman S. L. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulation by thyroid hormones. *Endocrinology*, 1995, vol. 136, no. 10, pp. 4182–4187. <https://doi.org/10.1210/en.136.10.4182>
27. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., Rodriguez-Gomez I., Vargas F., Osuna A. A nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *European Journal of Endocrinology*, 2002, vol. 147, pp. 117–122. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470117>
28. Fernández V., Cornejo P., Tapia G., Videla L. A. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. *Nitric Oxide*, 1997, vol. 1, no. 6, pp. 463–468. <https://doi.org/10.1006/niox.1997.0149>
29. On the norms of feeding of laboratory animals and producers: order of the USSR Ministry of Health of March 10, 1966, no. 163. *Complete collection of legislation of the USSR*. Available at: <http://www.ussrdoc.com>. (accessed 01.05.2019) (in Russian).
30. Glowinsky J., Iversen L. L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions. *Journal Neurochemistry*, 1966, vol. 13, no. 8, pp. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
31. Laverty R., Taylor K. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds. *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)
32. Doroshenko E. M. Methodological 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 nauchnoi konferentsii po analiticheskoj khimii s mezhdunarodnym uchastiem (Minsk, 14–15 maya 2010 goda)* [RB Analytics-2010: a collection of abstracts of reports of the Republican scientific conference on analytical chemistry with international participation (Minsk, May 14–15, 2010)]. Minsk, 2010, p. 126 (in Russian).

33. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal Comparative Neurology*, 1954, vol. 101, no. 3, pp. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>

34. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of formation of neurotransmitter dysregulation in the central structures of body temperature regulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2011, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).

35. 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).

Информация об авторах

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

Висмонт Арвид Франтишкович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Information about the authors

Frantishek 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

Arvid F. Vismont – Ph. D. (Med.), Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by