

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК [616.36+612.55]:616-022:612.181.6
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-7-15>

Поступила в редакцию 20.11.2023
Received 20.11.2023

Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

УЧАСТИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ АДРЕНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Аннотация. Известно, что от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции во многом зависят выраженность эндотоксинемии и температура тела. Показано, что в условиях действия на организм чрезвычайных раздражителей адренореактивные системы гипоталамуса оказывают значительное влияние на все процессы жизнедеятельности, в частности на детоксикацию и терморегуляцию.

Цель исследования – выяснение значимости центральных адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

Методы исследования: физиологические, биохимические, фармакологические.

В опытах на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений температуры тела при действии бактериального липополисахарида (эндотоксина *E. coli*) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Выявлено, что при введении бактериального эндотоксина в организм в следовых концентрациях температура тела и активность процессов детоксикации повышаются, а при выраженной эндотоксинемии – снижаются. Установлено, что направленность и характер изменений температуры тела и процессов детоксикации в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности. Обнаружено, что в зависимости от функционального состояния печени крыс, ее детоксикационной функции (одно- или трехкратная заправка животных четыреххлористым углеродом) одна и та же доза бактериального эндотоксина может приводить к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывая гипотермию. Установлено, что активность α - и β -адренореактивных систем гипоталамической области мозга имеет значение в регуляции процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии. Снижение активности α -адренорецепторов в мозге в условиях действия бактериального эндотоксина, по-видимому, является одним из пусковых механизмов в цепи процессов, приводящих к повышению температуры тела и активности детоксикационной функции печени.

Ключевые слова: центральные адренореактивные системы, детоксикационная функция печени, температура тела, бактериальная эндотоксинемия

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Участие центральных адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 7–15. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-7-15>

Frantisek I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

PARTICIPATION OF CENTRAL ADRENOREACTIVE SYSTEMS IN THE REGULATION OF THE LIVER DETOXICATION FUNCTION AND BODY TEMPERATURE IN BACTERIAL ENDOTOXINEMIA

Abstract. It is known that the severity of endotoxemia and the body temperature level largely depends on the liver functional state and its detoxication function. It was shown that the adrenoactive systems of the hypothalamus under the influence of extreme irritants on the body have a pronounced effect on all vital processes and, in particular, on thermoregulation and detoxication.

The objective of the study was to determine the significance of central adrenoactive systems in the regulation of the liver detoxication function and body temperature during bacterial endotoxemia.

Research methods are: physiological, biochemical, pharmacological.

Experiments on rats and rabbits showed that the direction and nature of body temperature changes under the action of *E. coli* bacterial endotoxin depend on the severity of endotoxemia and the state of the liver detoxication function. It was revealed that when bacterial endotoxin is introduced into the body in trace concentrations, it increases, and with severe endotoxemia, the body temperature and the activity of detoxication processes decrease. It was established that the ambiguous direction and nature of body temperature and detoxication changes under the conditions of endotoxemia depend on its severity. It was revealed that depending on the liver functional state, its detoxication function (one- or three-fold inoculation of animals with carbon tetrachloride), the same dose of bacterial endotoxin can lead to increasing the rat body temperature, has no effect on it, or can cause hypothermia. It was established that the activity of α - and β -adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain is important in the regulation of detoxication processes and body temperature during bacterial endotoxemia. A decrease in the activity of α -adrenergic receptors in the brain under the influence of bacterial endotoxin appears to be one of the triggers in the chain of processes leading to a body temperature increase and detoxication.

Keywords: central adrenoreactive systems, detoxication function of the liver, body temperature, bacterial endotoxemia

For citation: Vismont F. I. Participation of central adrenoreactive systems in the regulation of the liver detoxication function and body temperature in bacterial endotoxemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 1, pp. 7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-1-7-15>

Введение. Всестороннее изучение процессов жизнедеятельности при различных состояниях и заболеваниях – важная задача современной медицины.

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при различных состояниях и заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной природы является токсинемия, в частности бактериальная эндотоксинемия [1–4]. В последние годы все больше появляется данных о значимости токсинов бактериального происхождения в жизнедеятельности здорового и больного организма. Считается, что в небольших количествах поступающие в кровоток и циркулирующие там эндотоксины бактериального происхождения выполняют функцию «гормона адаптации», т. е. фактора приспособления к меняющимся условиям жизнедеятельности. Однако в больших количествах эти токсины в условиях недостаточности обезвреживающей (детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей) функции клеток печени становятся патогенным фактором, запускающим механизмы развития целого ряда патологических состояний и болезней [5–7].

Основным источником эндотоксинов бактериального происхождения в организме человека и животных является кишечник, в котором только за одни сутки самообновляется до 1 кг микрофлоры. Поступающие в кровоток (в том числе из просвета кишечника) структурные компоненты микроорганизмов, включая эндотоксин, поскольку последний является облигатным компонентом клеточных мембран многих бактерий, во многом обезвреживаются или элиминируются гепатоцитами и клетками Купфера [8–10].

Нами установлено, что от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции во многом зависит температура тела и выраженность эндотоксинемии [3, 11, 12].

Показано, что адренореактивные системы гипоталамуса в условиях действия на организм чрезвычайных раздражителей оказывают выраженное влияние на все процессы жизнедеятельности и, в частности, на терморегуляцию [13–15].

Однако участие центральных адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии не было объектом комплексных исследований.

Целью исследования было выяснение значимости центральных адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

Задачи исследования:

1. Исследовать детоксикационную функцию печени у крыс и кроликов в условиях бактериальной эндотоксинемии.
2. Изучить изменение содержания норадреналина в гипоталамической области мозга у крыс при бактериальной эндотоксинемии.
3. Установить характер изменений детоксикационной функции печени и температуры тела у животных в условиях острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом.

4. Выяснить особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации у крыс при введении животным бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом.

5. Исследовать центральное действие норадреналина, клофелина и изопротеренола на процессы детоксикации и температуру тела при бактериальной эндотоксинемии.

6. Выяснить значение центральных α - и β -адренореактивных систем в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160–220 г и кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. До постановки эксперимента животных адаптировали к условиям вивария. Они 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 (О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ Министерства здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 // Полн. собр. законодательства СССР [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.ussrdoc.com. Дата доступа: 01.04.2012). Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, терморегуляции, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Все наблюдения производили в термонейтральных условиях (20–22 °С).

В работе использованы известные экспериментальные модели: бактериальной эндотоксинемии, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4). Применяли современные биохимические и физиологические методы исследования, а также фармакологический подход с использованием веществ, влияющих на метаболизм и резервирование катехоламинов, и веществ, блокирующих функцию адренергических синапсов в ЦНС.

Для создания 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.

Острое токсическое поражение печени вызывали путем интрагастрального введения животным масляного раствора CCl_4 (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1) в дозе 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам.

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Кровь после декапитации собирали в охлажденные центрифужные пробирки с добавлением гепарина и центрифугировали 10 мин (5000 г при +4 °С). Полученную плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем для определения количества средних молекул (СМ) и степени токсичности крови (СТК). По содержанию в крови веществ группы СМ, степени токсичности плазмы крови и продолжительности наркотического сна (ПНС) судили о детоксикационной функции печени. Содержание СМ определяли с методом кислотно-этанольного осаждения (Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Мойн, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский. № 4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубл. 07.11.89 // Открытия. Изобретения. 1989. № 41. С. 415.) и СТК-способом (Способ определения токсичности биологических жидкостей: а. с. 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина. № 3458007/28-13; заявлено 18.06.84; опубл. 23.03.85 // Открытия. Изобретения. 1985. № 41. С. 415). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении.

Выделение гипоталамуса осуществляли при температуре 0...+4 °С. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования при температуре –15 °С. Содержание норадреналина (НА) в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом, описанным R. Laverty, K. Taylor [16]. Для изучения скорости оборота НА в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин (Regis, США) и ингибитор моноаминоксидазы паргалин (внутрибрюшинные инъекции).

Для изменения активности центральных адренореактивных систем мозга использовали адреномиметики и адреноблокаторы, которые вводили однократно: крысам – под местной анестезией (5 %-ный новокаин подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл; кроликам – в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл. Были использованы: α -адреномиметик L-норадреналин битартрат моногидрат (Calbiochem, США), клофелин, мезатон, β -адреномиметик – изопротеренол битартрат дигидрат (Withrop, США), α -адреноблокатор феноксбензамин и β -адреноблокатор пропранолол (Ayerst Labs, США).

Ректальную температуру в прямой кишке (на глубине 3,0 и 5,0 см у крыс и кроликов соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у 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 обрабатывали общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представляли 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 на крысах и кроликах показано, что направленность и характер изменений температуры тела при действии бактериального эндотоксина зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Установлено, что при введении бактериального эндотоксина в организм в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается температура тела и активность процессов детоксикации.

Так, введение в кровоток ЛПС кроликам (0,5 мкг/кг) или внутривентриально крысам (5,0 мкг/кг) вызывает развитие лихорадочной реакции. Внутривентриальное введение крысам ($n = 12$) ЛПС приводило к повышению температуры тела на 1,3; 1,2; 1,6; 1,3 и 0,6 °C ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина, которая составляла $38,8 \pm 0,10$; $38,7 \pm 0,12$; $39,1 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,1 \pm 0,12$ °C. Температура тела у кроликов ($n = 9$) через 30, 60, 120 и 180 мин после введения в кровоток 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.

Повышение температуры тела у крыс ($n = 8$) под влиянием ЛПС (5,0 мкг/кг) не сопровождалось (через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина) статистически значимыми изменениями СТК. Системное действие ЛПС через 180 мин после инъекции приводило к снижению содержания СМ на 15,8 % ($p < 0,05$). Содержание СМ в плазме крови у крыс (через 120 и 180 мин после внутривентриального введения физраствора) составляло $0,73 \pm 0,013$ и $0,071 \pm 0,011$ г/л соответственно.

Эндотоксин в большой дозе (50 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела сопровождалось выраженной эндотоксинемией, снижением детоксикационной функции печени (значительно повышались уровень СМ в плазме крови, степень ее токсичности и ПНС) [3, 11].

Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности антиэндотоксиновой защиты и детоксикационной функции печени. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной функции.

Результаты исследований показали, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора CCl_4 , угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия.

Так, через 12, 24 и 48 ч после введения в желудок масляного раствора CCl_4 (5,0 мл/кг) ректальная температура у крыс снижалась – соответственно на $1,0 \pm 0,12$ °C ($n = 12$, $p < 0,05$), $1,2 \pm 0,13$ °C ($n = 10$, $p < 0,05$) и $1,7 \pm 0,12$ °C ($n = 10$, $p < 0,05$). У кроликов интрагастральное введение раствора CCl_4 (2,0 мл/кг) вызывало снижение ректальной температуры на $1,2 \pm 0,11$ °C

($n = 7, p < 0,05$) и $1,6 \pm 0,12$ °C ($n = 7, p < 0,05$) через 12 и 24 ч соответственно. Длительность гипотермии составляла 4–5 сут. В опытах на крысах выявлено, что интрагастральное введение животным масляного раствора CCl_4 приводит к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ через 12 и 24 ч от момента затравки животных CCl_4 повышалась на 25,3 % ($n = 7, p < 0,05$) и 32,4 % ($n = 7, p < 0,05$). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковой в контроле на 35,2 % ($n = 6, p < 0,05$) и 56,4 % ($n = 7, p < 0,05$) соответственно. ПНС у крыс через 12 и 24 ч после введения раствора CCl_4 возрастала по сравнению с аналогичным показателем у животных, которым интрагастрально вводили подсолнечное масло, на 25,0 % ($n = 7, p < 0,05$) и 20,5 % ($n = 6, p < 0,05$) соответственно. ПНС у животных ($n = 7$) в контроле (через 12 и 24 ч после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5,0 мл/кг) составила $24,8 \pm 2,08$ и $22,1 \pm 2,40$ мин соответственно.

Трехкратное интрагастральное введение животным масляного раствора CCl_4 вызывало у животных более выраженную и продолжительную гипотермию.

Установлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного однократным интрагастральным введением CCl_4 , лихорадочной реакции у крыс и кроликов на эндотоксин не возникает. Так, температура тела у крыс в контроле (через 24 ч после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5,0 мл/кг) под влиянием внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от момента введения эндотоксина повышалась на $1,4 \pm 0,10$ °C ($n = 10$) и $1,2 \pm 0,11$ °C ($n = 10$), а в опыте, в условиях предварительной (за сутки) однократной затравки животных CCl_4 через 2 и 3 ч после инъекции ЛПС, достоверно не изменялась. Температура тела у животных в контроле, получивших предварительно подсолнечное масло интрагастрально, через 120 и 180 мин после введения эндотоксина составляла $38,8 \pm 0,12$ °C ($n = 10$) и $38,5 \pm 0,11$ °C ($n = 10$) соответственно.

В опытах на кроликах установлено, что ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг (через 60 и 120 мин после инъекции) при предварительном однократном введении в желудок подсолнечного масла (2,0 мл/кг), за 24 ч до инъекции эндотоксина, повышает температуру тела у животных ($n = 7$) на $1,1 \pm 0,18$ и $1,6 \pm 0,15$ °C соответственно. Обнаружено, что лихорадочная реакция у кроликов, вызванная введением в кровоток ЛПС, так же как и у крыс, не развивается в условиях предварительной (за 24 ч до инъекции ЛПС) затравки животных CCl_4 (2,0 мл/кг).

В опытах на крысах установлено, что действие в организме бактериального эндотоксина при остром поражении печени CCl_4 наряду с выявленными изменениями температуры тела усугубляет расстройство детоксикационной функции печени, вызываемое гепатотропным ядом. ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутрибрюшинно) у крыс, предварительно (за сутки) затравленных CCl_4 (5,0 мл/кг), через 120 мин после внутрибрюшинной инъекции ЛПС (5,0 мкг/кг) увеличивалась по сравнению с таковой у животных контрольной группы (введение масляного раствора CCl_4 интрагастрально и физраствора внутрибрюшинно) на 23,2 % ($p < 0,05$) и составляла $39,0 \pm 4,56$ мин ($n = 7$). Длительность наркотического сна у крыс с токсическим поражением печени CCl_4 в контроле (через 120 мин после внутрибрюшинного введения физраствора) составляла $30,0 \pm 3,74$ мин ($n = 7$).

Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции (одно- или трехкратной затравки животных CCl_4) одна и та же доза ЛПС может приводить к повышению температуры тела у крыс, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [10, 11].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что функциональное состояние печени и активность ее детоксикационной функции имеют важное значение в механизмах регуляции температуры тела при действии бактериального эндотоксина.

Принимая во внимание известные сведения о том, что центральные адренореактивные системы гипоталамической области мозга в условиях действия на организм чрезвычайных раздражителей оказывают влияние на все процессы жизнедеятельности, были основания полагать, что выявленные изменения в процессах детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии могут быть обусловлены изменениями функционального состояния и активности

адренореактивных систем в гипоталамусе, а также изменениями в центре регуляции вегетативных функций.

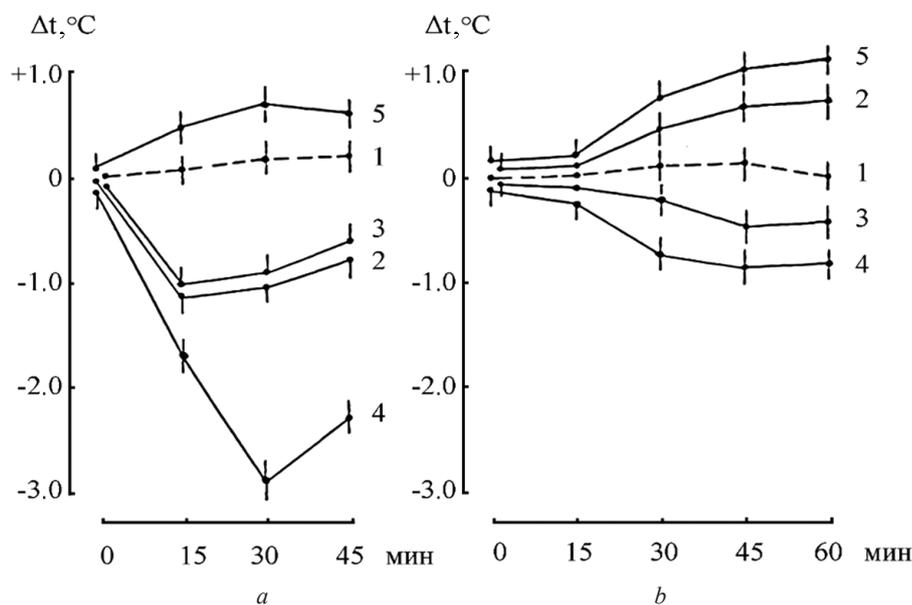
Выявлено, что введение кроликам бактериального эндотоксина в дозе 0,5 мкг/кг приводит к снижению в гипоталамусе содержания НА (на 30,7 % через 60 мин после введения в кровотоки ЛПС – до $0,95 \pm 0,099$ мкг/г ткани). Через 30 мин после введения ЛПС содержание НА в ткани гипоталамуса статистически значимо не изменялось.

Учитывая, что не содержание медиатора, а скорость его оборота является наиболее объективным критерием оценки функциональной активности нейромедиаторной системы, нами изучено влияние бактериального эндотоксина на содержание НА в гипоталамической области мозга у кроликов в условиях угнетения синтеза катехоламинов α -метил-*n*-тирозином и введения ингибитора распада катехоламинов паргирина. Как показали опыты, действие (30 мин) в организме бактериального эндотоксина в дозе 0,5 мкг/кг существенно не отражалось на скорости оборота НА в гипоталамусе.

Полученные данные дали основание полагать, что адренореактивные системы и НА гипоталамической области мозга участвуют в механизмах регуляции температуры тела и детоксикационной функции печени при бактериальной эндотоксинемии.

С целью выяснения значимости адренореактивных систем гипоталамуса в центральных механизмах регуляции температуры тела и детоксикационной функции печени при бактериальной эндотоксинемии изучено влияние возбуждения α - и β -адренореактивных систем мозга на температуру тела (см. рисунок) и процессы детоксикации.

Установлено, что введение в боковой желудочек мозга крыс ($n = 8$) водного раствора НА в дозе 1 мкг на животное приводит к повышению температуры тела (на 1,0 °C через 15 мин и на 0,9 °C через 30 мин). С увеличением дозы вводимого НА ответная реакция изменялась. Так,



Изменение температуры тела у крыс (а) и кроликов (б) после введения в желудочки мозга адреномиметиков: 1 – контроль (бидистиллированная вода, $n = 10$); 2 – норадреналин (10 мкг на крысу, $n = 16$, и 30 мкг на кролика, $n = 7$); 3 – мезатон (40 мкг на крысу, $n = 10$, и 50 мкг на кролика, $n = 7$); 4 – клофелин (10 мкг на крысу, $n = 12$, или 30 мкг на кролика, $n = 7$); 5 – изопротеренол (10 мкг на крысу, $n = 8$, или 50 мкг на кролика, $n = 7$). n – число опытов. Стрелкой обозначен момент введения в желудочки мозга препаратов или бидистиллированной воды (в контроле)

Body temperature changes in rats (a) and rabbits (b) after administrating adrenergic agonists into the ventricles of the brain: 1 – control (double-distilled water, $n = 10$); 2 – norepinephrine (10 μg per rat, $n = 16$, and 30 μg per rabbit, $n = 7$); 3 – mesatone (40 μg per rat, $n = 10$, and 50 μg per rabbit, $n = 7$); 4 – clonidine (10 μg per rat, $n = 12$, or 30 μg per rabbit, $n = 7$); 5 – isoproterenol (10 μg per rat, $n = 8$, or 50 μg per rabbit, $n = 7$). n is the number of experiments. The arrow indicates the moment of injecting drugs or double-distilled water into the ventricles of the brain (control)

введение в боковые желудочки мозга водного раствора НА в дозе 4,0 мкг на животное ($n = 7$) не отражалось на температуре тела. Центральное действие НА в дозе 10 мкг через 30 мин после инъекции сопровождалось у животных ($n = 8$) понижением ректальной температуры тела (на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p < 0,02$, через 15 мин после инъекции) по сравнению с контролем.

Введение в желудочки мозга крыс ($n = 7$) НА в дозе 20 мкг на животное приводило через 15 и 30 мин после инъекции к значительному снижению ректальной температуры и угнетению процессов детоксикации. Уже через 15 мин температура тела крыс ($n = 10$) снижалась с $37,0 \pm 0,09$ до $35,9 \pm 0,18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание СМ в плазме крови и СТК возрастали – на $22,1\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$) и $19,4\%$ ($n = 8$, $p < 0,01$) соответственно.

В опытах на кроликах ($n = 7$) показано, что введение в полость III желудочка НА в дозе 30 мкг приводит к слабовыраженной гипертермии и статистически не значимому снижению уровня СМ в плазме крови и СТК. Так, ректальная температура через 30 и 60 мин после инъекции повышалась на $0,4$ и $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ соответственно.

Учитывая гетерогенность синапсов, можно предположить, что НА в разных дозах (что определяет скорость и степень диффузии веществ из желудочков мозга к различным участкам мозга) влияет на различные, в зависимости от доступности, центральные адренорецепторы, функциональное назначение которых в регуляции температуры тела и процессов детоксикации не одинаково [12, 14]. Данное предположение подтверждается результатами, полученными при введении в желудочки мозга крыс и кроликов адреномиметиков, взаимодействующих преимущественно с α - и β -адренорецепторами.

Опыты показали, что центральное действие α -адреномиметиков клофелина (10 мкг) и мезатона (40 мкг) у крыс сопровождается снижением ректальной температуры, а введение в желудочки мозга β -адреномиметика изопротеренола (10 мкг) приводит к повышению температуры тела и активности процессов детоксикации. В опытах на кроликах также установлено, что при введении в желудочки мозга клофелина (30 мкг) и мезатона (50 мкг) температура тела животных понижается, а при введении изопротеренола (50 мкг) – повышается. В частности, введение крысам ($n = 10$) клофелина (10 мкг) приводило к быстрому снижению ректальной температуры (на $1,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ через 15 мин и на $2,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ через 30 мин после инъекции). Центральное действие мезатона (40 мкг) у животных ($n = 8$) проявлялось снижением температуры тела на $1,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ через 15 мин и на $0,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ через 30 мин после введения препарата. Напротив, введение в желудочки мозга изопротеренола (10 мкг) сопровождалось повышением на $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($n = 8$, $p < 0,05$) температуры тела через 30 мин после инъекции.

Центральное действие клофелина, наряду с изменением температуры тела, сопровождается понижением, а при введении изопротеренола – повышением активности процессов детоксикации. Так, через 30 мин после введения в желудочки мозга клофелина (30 мкг) концентрация в крови СМ повышалась на $28,2\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$), а после введения изопротеренола (50 мкг) снижалась на $19,8\%$ ($n = 7$, $p < 0,05$). ПНС у крыс через 30 мин после инъекции клофелина возрастала по сравнению с таковой у животных, которым вводили в желудочки мозга бидистиллированную воду, на $23,4\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$), а после введения изопротеренола снижалась на $17,6\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$). Уровень СМ в плазме крови и СТК составляли в контроле через 30 мин после введения в желудочки мозга бидистиллированной воды $0,76 \pm 0,014$ г/л и $1,4 \pm 0,13$ ед. ПНС у животных ($n = 7$) в контроле (через 30 мин после введения в правый боковой желудочек мозга бидистиллированной воды) составила $27,6 \pm 3,14$ мин.

Как показали последующие опыты, лихорадочная реакция крыс ($n = 10$), вызванная действием в организме бактериального эндотоксина, не предупреждается предварительным (за 30 мин до инъекции ЛПС) введением в системы желудочков мозга как α -адреноблокатора феноксифемина (100 мкг), так и β -адреноблокатора пропранолола (100 мкг). Не выявлено статистически значимых отличий в процессах детоксикации, скорости развития эндотоксиновой лихорадки у кроликов ($n = 8$) в условиях предварительного введения в систему желудочков мозга как α -адреноблокатора феноксифемина, так и β -адреноблокатора пропранолола.

Заключение. Таким образом, полученный экспериментальный материал позволяет предположить, что НА участвует в центральных тормозных и активирующих нейронных системах,

регулирующих температуру тела и активность процессов детоксикации. Угнетающее влияние НА на центральные механизмы, регулирующие температуру тела и активность процессов детоксикации, по-видимому, осуществляется через α -адренорецепторы, а активирующее – через β -адренорецепторы.

Следовательно, можно заключить, что активность α - и β -адренореактивных систем гипоталамической области мозга имеет значимость в формировании процессов детоксикации и характера ответной терморегуляторной реакции организма на действие бактериального эндотоксина. Снижение активности α -адренорецепторов мозга в условиях действия ЛПС, по-видимому, является одним из пусковых механизмов в цепи процессов, приводящих к повышению температуры тела и активности процессов детоксикации.

Таким образом, полученные данные дают основание утверждать, что активность α - и β -адренореактивных систем гипоталамической области мозга имеет значимость в регуляции процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии. При этом направленность и характер изменений температуры тела и процессов детоксикации в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга. Снижение активности α -адренорецепторов мозга в условиях бактериальной эндотоксинемии, по-видимому, является одним их механизмов в цепи процессов, приводящих к повышению температуры тела и детоксикационной функции печени.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Яковлев, М. Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи соврем. биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.
2. Bahador, M. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects / M. Bahador, A. S. Cross // J. Endotoxin Res. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 251–279. <https://doi.org/10.1177/0968051907085986>
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.
4. Munford, R. S. Endotoxemia – menace, marker, or mistake? / R. S. Munford // J. Leukocyte Biol. – 2016. – Vol. 100, N 4. – P. 687–698. <https://doi.org/10.1189/jlb.3ru0316-151r>
5. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M. I. Lassenius [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 8. – P. 1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
6. Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия / М. Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с.
7. Raetz, C. R. Lipopolysaccharide endotoxins / C. R. Raetz, C. Whitfield // Annu. Rev. Biochem. – 2002. – Vol. 71. – P. 635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>
8. Аниховская, И. А. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении / И. А. Аниховская, И. М. Салахов, М. Ю. Яковлев // Вестн. РАЕН. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 19–24.
9. Яковлев, М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казан. мед. журн. – 1988. – Т. 69, № 5. – С. 353–358.
10. 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.
11. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2011. – № 9. – С. 26–29.
12. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дизрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости мед.-биол. наук. – 2008. – № 1–2. – С. 41–46.
13. Висмонт, Ф. И. Формирование «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 28–37.
14. 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.
15. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксиновой лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // Мед. журн. – 2007. – № 4 (22). – С. 45–47.
16. 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)

References

1. Yakovlev M. Yu. “Endotoxin aggression” as a premorbid state or universal pathogenesis factor of human and animal diseases. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Advances in modern biology], 2003, vol. 3, no. 1, pp. 31–40 (in Russian).
2. Bahador M., Cross A. S. From therapy to experimental model: a hundred years of endotoxin administration to human subjects. *Journal of Endotoxin Research*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 251–279. <https://doi.org/10.1177/0968051907085986>
3. Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and predisease formation. *Vestsi Natsyyanal'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. Munford R. S. Endotoxemia – menace, marker, or mistake? *Journal of Leukocyte Biology*, 2016, vol. 100, no. 4, pp. 687–698. <https://doi.org/10.1189/jlb.3ru0316-151r>
5. Lassenius M. I., Pietiläinen K. H., Kaartinen K., Pussinen P. J., Syrjänen J., Forsblom C. [et al.]. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, no. 8, pp. 1809–1815. <https://doi.org/10.2337/dc10-2197>
6. Yakovlev M. Yu. *Systemic endotoxemia*. Moscow, Nauka Publ., 2021. 184 p. (in Russian).
7. Raetz C. R., Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*, 2002, vol. 71, pp. 635–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414>
8. Anikhovskaya I. A., Salakhov I. M., Yakovlev M. Yu. Intestinal endotoxin and stress in adaptation and aging. *Vestnik Rossiiskoi akademii estestvennykh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences], 2016, vol. 16, no. 1, pp. 19–24 (in Russian).
9. Yakovlev M. Yu. The role of intestinal microflora and insufficiency of liver barrier function in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal], 1988, vol. 69, no. 5, pp. 353–358 (in Russian).
10. Vismont F. I., Grishchenko K. N. Participation of Kupffer cells and hepatocytes in the formation of the body’s thermoregulatory reactions to the action of endotoxin. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2001, no. 8, pp. 29–31 (in Russian).
11. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the body’s thyroid status and thermoregulation. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2011, no. 9, pp. 26–29 (in Russian).
12. Vismont F. I., Vismont A. F. Endotoxemia and dysregulation pathology. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [Life Sciences News], 2008, no. 1–2, pp. 41–46 (in Russian).
13. Vismont F. I., Vismont A. F. Formation of the “setting” level of body temperature regulation during endotoxin fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 28–37 (in Russian).
14. 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* [Healthcare of Belarus], 1981, no. 9, pp. 61–62.
15. 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. 4 (22), pp. 45–47 (in Russian).
16. Lavery 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)

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

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