

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-008.9:612.111.19:612.55-06:612.116.3:612.57

**ВИСМОНТ**  
**Арвид Франтишкович**

**РОЛЬ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И МОЧЕВИНЫ КРОВИ  
В ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ  
И ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск 2012

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Лобанок Леонид Михайлович,**  
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, профессор кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Нечипуренко Наталия Ивановна,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии нервной системы ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Солтанов Владимир Всеволодович,**  
доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник лаборатории физиологии питания и спорта ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»

**Оппонирующая организация:** УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 7 декабря 2012 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» ноября 2012 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
канд. мед. наук, доц.



А.И. Герасимович

## SUMMARY

**Vismont Arvid Frantishkovich**

### **Role of liver arginase and blood urea in the thermoregulation during overheating and endotoxin fever**

**Keys words:** hyperthermia, endotoxin fever, liver arginase, urea, hypothyroidism, hyperthyroidism, thermoregulation.

**Aim of work:** elucidate the role of liver arginase and blood urea in the thermoregulation during overheating and endotoxin fever.

**Methods of investigation:** physiologic, biochemical, radioimmuno assay.

**Equipment used:** electrothermometer TPME-1, telemetric system MiniMitter (model 4000, USA), photoelectrocolorimeter, spectrophotometer CФ-46, analytic column Zorbax Eclipse XDB-C8, refrigerator centrifuge LJIP-1, counter Gamma-5500 «Beckman».

**Results and their novelty:** in studies on rats and rabbits was established that temperature homeostasis and thermoregulatory reactions formation of the organism during overheating as well as bacterial endotoxin action depends on liver arginase activity and serum L-valine level. Decrease of liver arginase activity has an important significance for thyroid status formation and for processes of thermal stability during overheating in rats. An increase of liver arginase activity is important pathogenetic factor of endotoxic fever. Characters of body temperature changes and detoxication processes in rats on the high environmental temperature action as well as bacterial endotoxin, in depression of liver arginase by L-valine conditions, concerned with blood triiodothyronine level change. Depression of liver arginase by L-valine injection prevents an increase body temperature and development of typical changes in the detoxication processes on exogenic triiodothyronine effect, and blood urea level has an influence on L-arginin-NO system and liver arginase activities and body temperature during overheating and on the bacterial endoxin action in the organism was established.

New dates are important for understanding of liver arginase role and blood urea in the mechanisms of temperature homeostasis maintenance and defense-adaptive reactions formation and endow in the conception development about hyperthermia pathogenesis and fever conditions as well as thermal resistance mechanisms and endogenic antipiresis were obtained.

**Field of application:** science research work, theoretical course for pathophysiology and endocrinology in the medical institutes of higher education.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших задач современной физиологии и медицины является выяснение механизмов регуляции и поддержания процессов жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма и в экстремальных условиях его существования [Султанов Ф.Ф., 1991; Козлов Н.Б., 1992; Гурин В.Н., 1993; Scholz H., 2003; Сувернев А.В., 2007].

Учитывая, что с воздействием на организм высокой температуры человек довольно часто встречается при выполнении многих видов профессиональной деятельности в горячих цехах заводов, котельных, шахтах, выполнении боевых заданий, в условиях действия климато-географических факторов, техногенных катастроф, применения общей гипертермии в лечении многих заболеваний, а также при лихорадочных состояниях, выяснение механизмов адаптации к действию температурного фактора и поиск новых подходов и способов повышения тепловой устойчивости, средств для медикаментозной терапии гипертермического синдрома при многих состояниях организма приобретает особую актуальность и большое практическое значение.

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении мочевины и аргиназы печени, которая является важным ферментом цикла мочевины [Scibior D., Czczot H., 2004; Morris S.M., 1992, 2007], в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [Prabhabar S.S. et al., 1997; Durante W. et al., 2005, 2007; Vagnost T. et al., 2008]. Рядом исследователей показана значимость аргиназы печени в процессах терморезистентности и адаптации животных к холоду [Шугалей В.С., Козина Л.С., 1977; Абдуллаев Р.А., Эмирбеков Э.З., 1991]. В то же время данные о значимости аргиназы печени в терморегуляции при перегревании и лихорадке отсутствуют, хотя ее участие в патогенезе этих состояний вполне закономерно, поскольку последним этапом образования мочевины является гидролитическое расщепление аргиназой аминокислоты L-аргинина, являющейся основным источником образования монооксида азота [Реутов В.П. и соавт., 1998; Mori M., Gotoh T., 2004; Дмитренко Н.П. и соавт., 2008], который играет важную роль в механизмах регуляции температуры тела и экспрессии белков теплового шока [Тейлор Б.С. и соавт., 1998; Gerstberger R., 1998; Holowatz L.A., Kenney W.L., 2007].

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы, проводимой на кафедре патологической физиологии БГМУ по темам: «Экспериментальное

изучение роли клеток Купфера и гепатоцитов в формировании тиреоидного статуса и регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии и обоснование коррекции данной патологии путем избирательного влияния на активность этих клеток печени» (2006–2010 гг., № государственной регистрации 2006245) и «Роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в регуляции содержания холестерина липопротеинов крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии» (2011–2015 гг., № государственной регистрации 20110625).

#### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящего исследования явилось выяснение роли аргиназы печени и мочевины крови в регуляции температуры тела при перегревании и эндотоксиновой лихорадке.

Для реализации указанной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать температуру тела, процессы теплообмена, детоксикации и активность системы гипофиз-щитовидная железа у крыс и кроликов в условиях перегревания и эндотоксиновой лихорадки и дать им сравнительную оценку.

2. Изучить характер изменений активности аргиназы печени, уровня мочевины, нитрат/нитритов и содержания ряда свободных аминокислот в плазме крови у крыс при перегревании и эндотоксиновой лихорадке.

3. Выяснить особенности изменения температуры тела, уровня йодсодержащих гормонов, мочевины, нитрат/нитритов в плазме крови и процессов детоксикации у крыс при перегревании и эндотоксиновой лихорадке как в условиях угнетения активности аргиназы печени, так и NO-синтазы.

4. Установить характер изменений температуры тела, процессов детоксикации и активности аргиназы печени у гипо- и гипертиреоидных крыс.

5. Определить влияние введения в организм мочевины на температуру тела, содержание ряда свободных аминокислот и нитрат/нитритов в плазме крови у крыс.

6. Исследовать системное действие мочевины на развитие эндотоксиновой лихорадки и устойчивость организма к перегреванию.

*Объект исследования:* взрослые белые беспородные крысы (самцы), беспородные взрослые кролики (обоих полов), изолированная из их организма печень, смешанная кровь (плазма).

*Предмет исследования:* процессы теплообмена, детоксикации, активность аргиназы печени и системы гипофиз-щитовидная железа.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Активность аргиназы печени имеет важное значение в процессах тепловой устойчивости при перегревании и регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке. В развитии сдвигов в эффекторных процессах и механизмах регуляции теплообмена при перегревании, характеризующихся

угнетением теплопродукции, усилением процессов теплоотдачи и ведущих к повышению устойчивости организма к действию высокой внешней температуры, важная роль принадлежит снижению активности аргиназы печени. Изменения теплообмена при лихорадке, характеризующиеся интенсификацией энергетических процессов и угнетением процессов теплоотдачи, во многом являются следствием повышения активности аргиназы печени. Снижение активности аргиназы печени препятствует развитию эндотоксиновой лихорадки и повышает тепловую устойчивость и выживаемость животных при перегревании.

2. Валин плазмы крови является фактором эндогенного антипиреза и устойчивости организма к перегреванию. При гипертермии, приводящей к снижению активности аргиназы печени, в плазме крови повышается уровень валина, а развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается снижением содержания валина в крови и повышением активности аргиназы печени. Угнетение аргиназы печени L-валином препятствует развитию лихорадки и повышает терморезистентность крыс и их выживаемость при перегревании.

3. Активность аргиназы печени определяет характер изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие в организме животных трийодтиронина. У гипертиреоидных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность аргиназы печени, процессов детоксикации и теплообразования. Угнетение активности аргиназы печени L-валином препятствует повышению детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина.

**Личный вклад соискателя.** Автор принимал непосредственное участие в работе по всем разделам диссертации, включая организацию и проведение экспериментов, физиологических и биохимических исследований, статистическую обработку, обобщение и анализ результатов исследования. Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории кафедры патологической физиологии БГМУ, лаборатории биохимических методов исследований НИЧ БГМУ с технической помощью канд. мед. наук В.А. Горанова и НИЧ ГрГМУ с технической помощью канд. биол. наук Е.М. Дорошенко.

**Апробация результатов диссертации.** Основные результаты исследований, включенные в диссертацию, представлялись в виде докладов и обсуждены на следующих конференциях и съездах: Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 2008, 2009); II и III Республиканских научно-практических конференциях с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2010, 2011); Республиканской научно-практической конференции, посвященной 20-летию Гомельского государственного медицинского университета «Актуальные

проблемы медицины» (Гомель, 2011); Республиканской конференции с международным участием «Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии» (Гродно, 2010); VI и VII Международных научно-практических конференциях «Дисфункция эндотелия» (Витебск, 2010, 2012); II Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стресса» (Витебск, 2011); юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, 2011); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления» (Минск, 2011); XIII съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 21-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2012); Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2012); научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2009, 2010, 2011).

**Опубликованность результатов диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 46 печатных работ. Из них 11 статей в научных журналах (общим объемом 4,3 авторских листа), входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, 28 статей в сборниках материалов конференций, 7 тезисов докладов на международных и республиканских съездах и конференциях. Без соавторства опубликована 21 работа, объемом 2,6 авторских листа. Объем всех опубликованных материалов по теме диссертации составляет 153 страницы или 6,9 авторского листа. Имеется 10 актов внедрения.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав с изложением результатов экспериментальных исследований, анализа и обсуждения результатов, заключения, списка использованных источников, приложения. Работа иллюстрирована 13 рисунками и содержит 17 таблиц. Библиографический список включает 303 источника (110 на русском и 193 на иностранных языках).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Опыты выполнены на 459 взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160–220 г и 61 кролике обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные до постановки эксперимента адаптировались к условиям вивария. Опыты проводили в строго определенное время (8–12 часов утра).

В работе применялись следующие экспериментальные модели: гипертермии, эндотоксиновой лихорадки, гипо- и гипертиреоза. Гипертермию воспроизводили путём перегревания животных в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40–42°C. Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. Coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутрибрюшинно в дозе 5,0 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1% крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, «Berlin Chemie», Германия), который на 1% крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30,0 мкг/кг.

С целью выяснения значимости аргиназы печени и монооксида азота (NO) в регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N<sup>ω</sup>-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективные блокаторы NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США) и N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинин (L-NNA) производства Sigma (США). Nor-NOHA в дозе 10,0 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение недели, а L-валин (100,0 мг/кг) за 30 мин до начала опыта, крысам – внутрибрюшинно, а кроликам – внутривенно. L-NAME в дозе 25,0 мг/кг, а L-NNA в дозе 20,0 мг/кг вводили однократно: кроликам – внутривенно, крысам – внутрибрюшинно. При изучении влияния мочевины и L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутрибрюшинно раствор мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) в дозе 0,3, 1,0 и 3,0 г/кг или L-аргинина гидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) в дозе 100,0 мг/кг.

Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США). Потребление животными кислорода определяли камерным способом [Елизарова О.Н., 1962].

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования на холоду в триссахарозной среде. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-с-оксидазы (ЦО) митохондрий печени оценивали методом, предложенным Ф.Е. Путилиной, Н.Д. Ещенко (1969) и В.И. Малюк (1962) соответственно. Уровень свободных



жирных кислот (СЖК) в плазме крови определяли колориметрическим методом К. Falholf et al. (1973).

Кровь после декапитации собирали в охлажденные центрифужные пробирки с добавлением гепарина и центрифугировали 10 мин (5000 g при +4°C). Полученную плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем: для определения «средних молекул» (СМ), степени токсичности крови (СТК), СЖК, мочевины и глюкозы; плазму, которую замораживали с целью хранения, – для определения концентрации гормонов системы гипофиз–щитовидная железа, уровня нитрат/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) и свободных аминокислот.

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов [Moshage H. et al., 1995]. Концентрацию глюкозы и мочевины в крови определяли фотометрически [Камышников В.С., 2001], а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [Geyer J.W., Dabich B., 1971]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> [Дорошенко Е.М., 2010].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции СМ и СТК. Определение содержания СМ производили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В.М. Мойным с соавт. (1989), СТК-способом, предложенным О.А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении [Парк Д.В., 1973].

Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тетраiodтиронина (Т<sub>4</sub>) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

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

### **Основные результаты исследований и их обсуждение**

Эксперименты, выполненные на крысах и кроликах, показали, что перегревание, как и действие в организме ЛПС, сопровождается выраженными изменениями процессов теплообмена, активности системы гипофиз–щитовидная железа и детоксикационной функции печени.

Установлено, что пребывание крыс (n=10) и кроликов (n=8) в термокамере (40–42°C) приводит к повышению ректальной температуры на 1,5, 2,6 и 3,0°C

( $p < 0,001$ ) у крыс и на 0,8, 1,6 и 2,0°C ( $p < 0,001$ ) у кроликов через 15, 30 и 60 мин температурного воздействия соответственно. Внутривенное введение крысам ( $n=12$ ) ЛПС (5,0 мкг/кг) приводило к повышению температуры тела на 1,3°C, 1,2°C, 1,6°C, 1,3°C 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 (0,5 мкг/кг) возрастала на 0,6°C, 1,3°C, 1,6°C 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.

Исследование влияния перегревания и ЛПС на потребление животными кислорода, активность СДГ и ЦО митохондрий печени и метаболизм СЖК при этих состояниях дало основание заключить, что ЛПС стимулирует процессы энергетического обмена в организме, а перегревание их тормозит. В то же время перегревание крыс и кроликов сопровождалось усилением, а действие ЛПС – торможением процессов теплоотдачи.

Опыты показали, что при перегревании понижается, а в условиях эндотоксической лихорадки повышается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы, имеющих важное значение в механизмах терморегуляции и адаптации к экстремальным условиям существования. При перегревании крыс ( $n=8$ ) через 30 и 60 мин температурного воздействия уровень ТТГ в плазме крови снижался на 27,6% ( $p < 0,05$ ) и 28,1% ( $p < 0,05$ ), а концентрация  $T_3$  – на 23,1% ( $p < 0,05$ ) и 35,7% ( $p < 0,05$ ) и составляли соответственно  $2,1 \pm 0,23$  мМЕ/л и  $2,3 \pm 0,31$  мМЕ/л,  $1,0 \pm 0,09$  нМоль/л и  $0,9 \pm 0,05$  нМоль/л. Содержание  $T_4$  в плазме крови у животных снижалось на 33,8% ( $p < 0,05$ ) только на 30-й мин перегревания и составляло  $39,5 \pm 3,15$  нМоль/л. Внутривенное введение ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам ( $n=7$ ) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32,1% ( $p < 0,05$ ) и 40,7% ( $p < 0,05$ ) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание  $T_3$  в крови животных снижалось на 33,3% ( $p < 0,05$ ), а концентрация  $T_4$  повышалась на 24,2% ( $p < 0,05$ ) только на 180 мин лихорадки.

Обнаружено, что перегревание крыс приводит к снижению активности аргиназы печени и повышению уровня мочевины в крови. Так, через 30 и 60 мин температурного воздействия активность аргиназы печени у крыс ( $n=7$ ) в опыте, по сравнению с контролем, снижалась на 38,1% ( $p < 0,05$ ) и 43,4% ( $p < 0,05$ ) и составляла соответственно  $4,3 \pm 0,28$  и  $4,0 \pm 0,35$  мМоль мочевины/г сырой ткани·час. Уровень мочевины в плазме крови у животных в этих условиях повышался на 16,1% ( $p < 0,05$ ), составлял  $4,5 \pm 0,39$  ( $n=8$ ) мМоль/л уже через 15 мин и оставался повышенным в течение всего периода исследования.

Действие ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после введения в организм экзопирогена приводило к повышению активности

аргиназы в печени на 53,1% (n=8), 39,2% (n=7), 31,3% (n=8), 27,8% (n=7) и 23,3% (n=7) ( $p<0,05$ ), уровня мочевины в плазме крови на 26,0% (n=8), 30,7% (n=8), 44,7% (n=7), 51,4% (n=7) и 39,8% (n=7) ( $p<0,05$ ) соответственно.

Выявлено, что ПНС у крыс (n=7) через 30 мин от начала перегревания повышалась на 16,0% ( $p<0,05$ ), а через 60 мин – на 20,3% ( $p<0,05$ ) и составляла  $31\pm 2,6$  мин и  $32\pm 2,8$  мин соответственно. ПНС у крыс в условиях лихорадки (через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась соответственно на 21,2% ( $p<0,05$ , n=8) и 23,5% ( $p<0,05$ , n=7).

В условиях перегревания (через 30 и 60 мин от начала температурного воздействия) в плазме крови у крыс (n=7) возрастало на 43,2% ( $p<0,05$ ) и 69,0% ( $p<0,05$ ) содержание СМ и повышалась токсичность плазмы крови на 18,4% ( $p<0,05$ ) и 25,4% ( $p<0,05$ ) соответственно, по сравнению с их значениями у контрольных животных (условия термокамеры при 20–22°C).

Повышение температуры тела у крыс (n=8) под влиянием ЛПС не сопровождалось (через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина) статистически значимыми изменениями СТК. Системное действие ЛПС через 180 мин после инъекции приводило к повышению содержания СМ на 15,8% ( $p<0,05$ ).

Обнаружено, что перегревание животных в течение 60 мин приводит к увеличению, а действие ЛПС (через 120 мин. после инъекции) – к уменьшению концентрации ряда свободных аминокислот в плазме крови. В условиях гипертермии в плазме крови крыс (n=7) возрастало содержание глутамата (на 24,9%,  $p<0,01$ ), таурина (на 49,7%,  $p<0,05$ ), тирозина (на 77,0%,  $p<0,02$ ), валина (на 51,2%,  $p<0,001$ ), изолейцина (на 66,8%,  $p<0,001$ ), фенилаланина (на 47,7%,  $p<0,01$ ), лейцина (на 45,2%,  $p<0,05$ ), лизина (на 60,9%,  $p<0,001$ ) и понижался уровень серина (на 10,7%,  $p<0,02$ ), аргинина (на 27,9%,  $p<0,02$ ) и аланина (на 29,7%,  $p<0,001$ ). При эндотоксиновой лихорадке снижалось в плазме крови у крыс (n=7) содержание глутамина (на 12,7%,  $p<0,05$ ), аргинина (на 32,4%,  $p<0,02$ ), тирозина (на 26,4%,  $p<0,01$ ) и валина (на 21,1%,  $p<0,001$ ).

Таким образом, при гипертермии и лихорадке имело место снижение концентрации в плазме крови аргинина, аминокислоты, которая является субстратом как для аргиназы, так и NO-синтазы [Scibior D., Czeczot H., 2004; Дмитриенко Н.П. и соавт., 2008]. В то же время уровень валина – ингибитора аргиназы [Carvajal N. et al., 1986; Lerzynski G. et al., 2006] – повышался при воздействии внешнего тепла и снижался после введения в организм ЛПС.

Выявлено, что при гипертермии и эндотоксиновой лихорадке изменяется концентрация в плазме крови  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  – конечных продуктов деградации NO. Действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 и 180 мин после введения экзопирогена приводило к повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови животных на 29,6% ( $p<0,05$ ) и 60,7% ( $p<0,05$ ) и составляло соответственно  $7,0\pm 0,40$  и  $9,8\pm 1,30$  мкМоль/л. Содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови у крыс

через 30 мин от начала перегревания, по сравнению с контролем (пребывание крыс в термокамере при 20–22°C в течение 30 мин), возросло на 27,8% (n=7, p<0,05), а к 60 мин воздействия возвращалось к исходному значению.

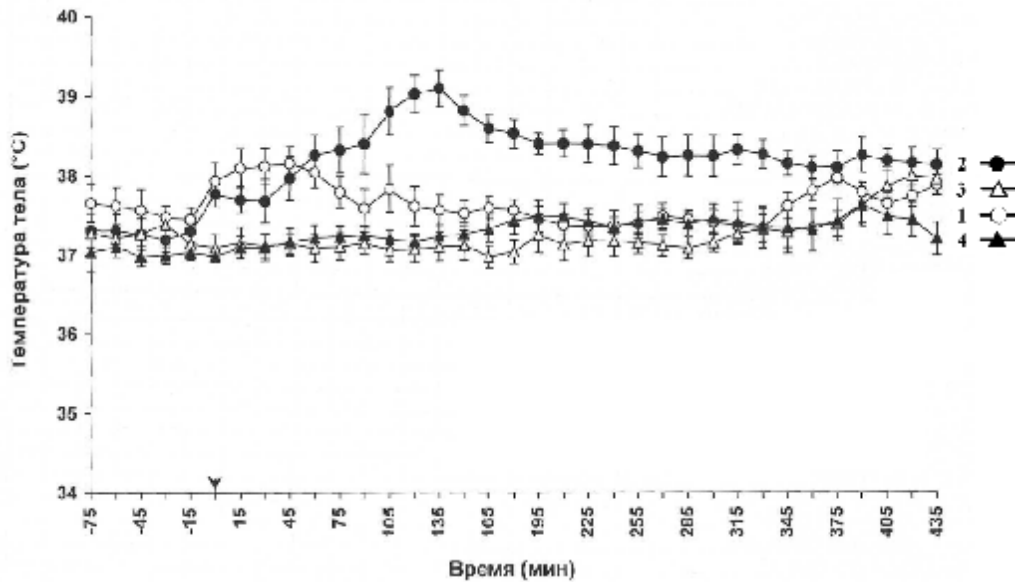
Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы *nos*-NOHA [Boucher J.L. et al., 1994] в дозе 10 мг/кг, как и однократная внутрибрюшинная инъекция ингибитора аргиназы L-валина [Selamnia M.R. et al., 1998; Lertzynsky G. et al., 2006] в дозе 100,0 мг/кг, статистически значимо не сказывались на ректальной температуре тела и приводили к снижению активности аргиназы печени на 71,2% (p<0,05, n=7) и 83,5% (p<0,05, n=8), а также уровня мочевины в крови на 50,3% (p<0,05, n=6) и 56,4% (p<0,05, n=7) соответственно. Обнаружено, что у крыс (n=8), которым в течение 7 дней ежедневно внутрибрюшинно, а затем за 30 мин до перегревания, вводили физраствор, воздействие внешнего тепла (40–42°C) в течение 60 и 120 мин приводило к повышению ректальной температуры на 2,7°C (p<0,001) и 3,3°C (p<0,001), которая достигала 40,5±0,10°C и 41,1±0,12°C, а у животных в условиях действия *nos*-NOHA или L-валина температура возрастала с 37,9±0,09°C до 40,1±0,10°C и 40,6±0,16°C (n=7) и с 38,1±0,06°C до 40,1±0,09°C и 40,4±0,14°C (n=12) соответственно, и повышение составляло 2,2°C и 2,7°C для *nos*-NOHA и 2,0°C и 2,3°C – для L-валина (p<0,001).

У крыс, предварительно (за 30 мин до начала перегревания) получавших L-валин (100,0 мг/кг), имело место при 60 мин перегревания понижение, по сравнению с животными в контроле, концентрации мочевины в плазме крови на 28,9% (p<0,05, n=8) и повышение уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  на 50,0% (p<0,01, n=7). Концентрация мочевины и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови у крыс контрольной группы (n=7) составила 3,8±0,23 мМоль/л и 5,7±0,41 мкМоль/л соответственно. Содержание  $T_3$  в крови при гипертермии у крыс (n=7), предварительно до перегревания получивших L-валин (100,0 мг/кг), по сравнению с уровнем в контрольной группе животных (внутрибрюшинное введение физраствора и перегревание в течение 60 мин), было ниже на 36,4% (p<0,05), а концентрация  $T_4$  – выше на 34,4% (p<0,05).

Установлено, что выживаемость крыс, предварительно (за 30 мин до воздействия внешнего тепла) получивших L-валин (100,0 мг/кг), в условиях перегревания была значительно выше. Так, 50% животных опытной группы (n=20) в условиях воздействия высокой внешней температуры (40–42°C) погибли через 255 мин, а 50% животных контрольной группы погибли через 225 мин, т. е. жили на 30 мин меньше.

Выявлено, что в условиях депрессии аргиназы печени L-валином действие ЛПС не сопровождается активацией детоксикационной функции печени и развитием лихорадки. Температура тела у крыс (n=7) под влиянием ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции эндотоксина повышалась

на  $1,2 \pm 0,14^\circ\text{C}$  ( $p < 0,01$ ) и  $1,1 \pm 0,11^\circ\text{C}$  ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в условиях действия *por*-NOHA через 2 и 3 часа после введения ЛПС – на  $0,5 \pm 0,06^\circ\text{C}$  и  $0,4 \pm 0,02^\circ\text{C}$  ( $n=8$ ). В условиях действия в организме L-валина лихорадочная реакция на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50,0 мкг/кг (рисунок 1).



Стрелка – момент введения ЛПС (50,0 мкг/кг), n – количество животных в группе

**Рисунок 1 – Изменения ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1 – физраствора ( $n=8$ ); 2 – ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n=8$ ); 3 – L-валина (100,0 мг/кг,  $n=6$ ); 4 – ЛПС (50,0 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100,0 мг/кг,  $n=7$ )**

Обнаружено, что действие ЛПС (5,0 мкг/кг) у крыс ( $n=7$ ) через 120 мин после инъекции экзопирогена в условиях угнетения активности аргиназы печени L-валином (100,0 мг/кг) сопровождается повышением уровня  $T_4$  (на 18,2%,  $p < 0,05$ ) в плазме крови. Концентрация  $T_3$  и уровень мочевины в плазме крови в этих условиях (по отношению к животным в контроле) снижались на 45,5% ( $p < 0,05$ ) и 35,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно, а содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  повышалось на 55,7% ( $p < 0,01$ ).

Учитывая, что функциональное состояние печени во многом определяет тиреоидный статус организма [Kelly G.S., 2000], были проведены опыты по изучению влияния перегревания и ЛПС на процессы терморегуляции, активность аргиназы и состояние детоксикационной функции печени у гипо- и гипертиреоидных крыс. Установлено, что у крыс ( $n=7$ ) с экспериментальным гипертиреозом повышалась температура тела на  $0,7^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ) и активность аргиназы печени на 41,0% ( $p < 0,05$ ). В условиях гипертиреоза уровень валина в плазме крови снижался на 31,7% ( $p < 0,05$ ), а мочевины – статистически значимо

не изменялся. У гипертиреозидных крыс ( $n=7$ ) имело место повышение детоксикационной функции печени. Так, ПНС сокращалась на 26,5% ( $p<0,05$ ) по отношению к контролю и составляла  $21,4\pm 2,65$  мин, содержание в плазме крови СМ снижалось на 21,6% ( $p<0,05$ ), а СТК уменьшалась на 19,8% ( $p<0,05$ ).

Угнетение аргиназы печени L-валином устраняло повышение температуры тела на действие экзогенного трийодтиронина. Так, ректальная температура у гипертиреозидных крыс ( $n=8$ ), получавших через день в течение 20 дней за 30 мин до интрагастрального введения  $T_3$  внутрибрюшинно L-валин (100,0 мг/кг), была на  $0,7^\circ\text{C}$  ( $p<0,05$ ) ниже значений температуры тела у животных контрольной группы и составляла  $37,2\pm 0,13^\circ\text{C}$ .

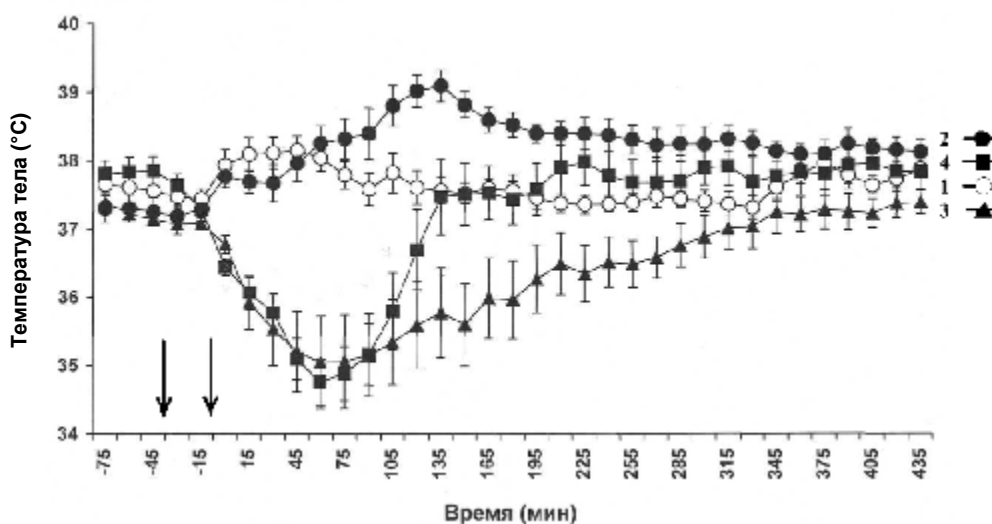
Выявлено, что у гипотиреозидных крыс имеет место снижение температуры тела и процессов детоксикации. Так, до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы составляла  $37,3\pm 0,10^\circ\text{C}$  ( $n=12$ ), а через 60 дней его применения снижалась на  $0,9^\circ\text{C}$  ( $p<0,05$ ). ПНС у гипотиреозидных крыс ( $n=8$ ) увеличивалась на 29,4% ( $p<0,05$ ), а содержание СМ возрастало на 18,8% ( $p<0,05$ ). СТК в этих условиях увеличивалась на 17,1% ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. У гипотиреозидных крыс снижалась активность аргиназы печени на 25,6% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и повышался уровень валина в крови на 22,5% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ).

Учитывая, что мочевины через инактивацию протеолитических ферментов, пептидгидролаз [Rajagopalan V.V. et al., 1963; Lim J.C. et al., 1995] может играть важную роль в процессах образования и деградации целого ряда пептидных гормонов, цитокинов и простагландинов, участвующих в регуляции температуры тела, были основания предположить, что мочевины крови имеет значение в выявленных особенностях процессов терморегуляции и изменениях уровня  $T_3$  в крови при перегревании и эндотоксиновой лихорадке в условиях угнетения аргиназы печени.

Как показали опыты, внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровотоки кроликам раствора мочевины в дозе 0,1, 0,3 и 1,0 г/кг не влияет на температуру тела и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному снижению температуры тела через 15 и 30 мин после инъекции. В условиях гипотермии, вызванной внутрибрюшинным введением мочевины (через 60 мин после инъекции), в плазме крови крыс ( $n=7$ ) имело место значительное снижение целого ряда свободных аминокислот и особенно аргинина (на 95,5%,  $p<0,001$ ). Однако, в этих условиях уровень валина в плазме статистически значимо не изменялся, а содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  возрастало (на 69,5%,  $p<0,01$ ).

В опытах на крысах выявлено, что предварительное (за 30 мин до воздействия внешнего тепла) внутрибрюшинное введение раствора мочевины (300,0 мг/кг) приводит к снижению тепловой устойчивости и выживаемости животных в условиях перегревания. Так, если в контрольной группе животных

(n=12) в условиях перегревания (40–42°C) крысы начали погибать после 2,5 часа пребывания в термокамере и все животные погибали через 4 часа, то в опытной группе животных, получивших за 30 мин до перегревания мочевины в дозе 300,0 мг/кг, крысы (n=12) начинали погибать через 1,5 часа, и через 3 часа погибли все животные, т. е. летальность составила 100%. Установлено, что лихорадочная реакция у крыс, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным введением в организм животных, за 30 мин до инъекции экзопирогена, мочевины в дозе 300,0 мг/кг. Так, ректальная температура у крыс (n=8), получавших только ЛПС, повышалась на 1,2°C (p<0,001) и 1,1°C (p<0,001) через 120 и 180 мин после инъекции, в то время как у животных (n=10), которые получили ЛПС в условиях действия мочевины, наблюдалось повышение температуры тела в указанные промежутки времени после введения экзотоксина всего лишь на 0,6±0,07°C и 0,4±0,06°C. Внутривентриальное введение мочевины в дозе 3,0 г/кг за 30 мин до инъекции ЛПС (50,0 мкг/кг) полностью устраняло у крыс развитие лихорадочной реакции (рисунок 2).



Стрелка – момент введения препаратов

**Рисунок 2 – Изменения ректальной температуры у крыс после внутривентриального введения: 1 – физраствор + физраствор (n=8); 2 – физраствор + ЛПС (50,0 мкг/кг, n=7); 3 – мочевина (3,0 г/кг) + физраствор (n=7); 4 – мочевина (3,0 г/кг) + ЛПС (50,0 мкг/кг, n=8)**

В опытах на кроликах (n=7) введение в кровоток мочевины (0,3 г/кг) на высоте подъема температуры тела через 60 и 90 мин от момента инъекции ЛПС приводило к ослаблению лихорадки. В частности, через 15 и 30 мин от момента введения мочевины ректальная температура снижалась по сравнению с контролем на 0,9±0,08°C (p<0,05) и 0,8±0,10°C (p<0,05).

Известно, что последним этапом образования мочевины является гидролитическое расщепление аминокислоты аргинина, являющейся основным

субстратом для NO-синтазы и источником образования NO [Реутов Р.П. и соавт., 1998; Дмитриенко Н.П. и соавт., 2008], который играет важную роль в протекании различных физиологических функций печени и механизмах их регуляции [Тейлор Б.С. и соавт., 1998; Holowatz L.A., Kenney W.L., 2007].

Учитывая, что L-аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [Scibior D., Czeczot H., 2004; Morris S.M., 2007], были основания полагать, что выявленные эффекты мочевины могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы и, соответственно, уровня NO. Подтверждение было получено в опытах с использованием субстрата NO-синтазы – аминокислоты L-аргинина, а также широко применяемых в экспериментальных исследованиях ингибиторов NO-синтазы N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NNA) и метилового эфира N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) [Горен А.К.Ф., Майер Б., 1998].

Опыты, выполненные на кроликах (n=7), показали, что предварительное (до температурного воздействия) введение в кровоток L-аргинина гидрохлорида ослабляет прирост температуры тела на действие внешнего тепла по сравнению с животными, подвергнутыми только перегреванию. Внутривенное введение L-аргинина в условиях действия ЛПС оказывало выраженный антипиретический эффект и приводило к повышению содержания мочевины и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в крови. Снижение ректальной температуры на высоте лихорадки через 15 и 30 мин после введения аминокислоты составляло 0,7°C и 0,8°C (p<0,05). Уровень мочевины и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в плазме крови через 30 мин после инъекции повышался на 29,8% (p<0,05) и 27,1% (p<0,05) и составлял 5,4±0,60 мМоль/л и 10,3±1,20 мкМоль/л соответственно.

Результаты исследования дают основание полагать, что антипиретический эффект L-аргинина связан не только с возможностью использования его для синтеза NO, но и с участием L-аргинина в процессах мочевинообразования. Такое предположение вполне согласуется с имеющимися в литературе сведениями, что максимальная активность аргиназы более чем в тысячу раз превышает таковую NO-синтазы [Durante W., Jonson F.K., Jonson R.A., 2007].

Установлено, что перегревание животных в условиях действия в их организме веществ, ингибирующих активность NO-синтазы, приводит к более значительному подъёму температуры тела. Так, у крыс, предварительно (за 30 мин до перегревания) получавших внутрибрюшинно физраствор, воздействие внешнего тепла (40–42°C) в течение 60 мин приводило к повышению ректальной температуры на 2,5°C (p<0,001), которая достигала 40,1±0,13°C (n=7), а в условиях действия L-NAME (25,0 мг/кг) или L-NNA (20,0 мг/кг) температура возрастала с 37,5±0,11°C до 41,1±0,10°C (n=8) и с 37,4±0,10°C до 40,8±0,11°C (n=7) и повышение составило уже 3,6°C (p<0,001) и 3,4°C (p<0,001) соответственно. У крыс (n=7), предварительно получивших



L-NAME, отмечалось повышение по сравнению с животными контрольной группы мочевины на 27,5% ( $p < 0,05$ ) и снижение на 31,1% ( $p < 0,05$ ) концентрации  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови.

Выявлено, что в условиях предварительного введения в организм L-NAME, действие ЛПС у крыс ( $n=7$ ) через 120 мин после инъекции сопровождается менее значимым повышением температуры тела, а также снижением в плазме крови уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  на 48,7% ( $p < 0,05$ ) и повышением концентрации мочевины 26,8% ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, на основании результатов проведенных исследований, есть основания заключить, что взаимодействие L-аргинин-NO системы с циклом мочевины в печени, определяя уровни мочевины и NO в крови, играет важную роль в патогенезе гипертермии и эндотоксиновой лихорадки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты можно сформулировать в виде следующих выводов:

1. Температура тела и формирование терморегуляторных реакций организма у крыс и кроликов как при перегревании, так и действии в организме животных бактериального эндотоксина, зависят от активности аргиназы печени и уровня валина в плазме крови. При гипертермии повышается в плазме крови уровень валина и понижается активность аргиназы печени, а развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождается снижением содержания L-валина и повышением активности аргиназы печени. Угнетение активности аргиназы печени L-валином препятствует возникновению лихорадки и ослабляет развитие гипертермии, повышая тепловую устойчивость крыс и их выживаемость при перегревании [1, 3–6, 8–10, 25–27, 29–31, 33, 37–39, 46].

2. Особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации у крыс на действие как высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина в условиях угнетения аргиназы печени L-валином связаны с изменением уровня трийодтиронина в крови. Депрессия аргиназы печени у крыс L-валином усугубляет снижение уровня трийодтиронина в плазме крови при воздействии внешнего тепла, ослабляет развитие гипертермии и повышает выживаемость животных при перегревании. В условиях угнетения аргиназы печени L-валином действие бактериального эндотоксина у крыс вызывает более значимое снижение уровня трийодтиронина в плазме крови и не сопровождается повышением температуры тела и развитием лихорадки [7, 10, 11, 28, 30, 35, 38, 39, 41, 46].

3. Аргиназа печени участвует в изменениях температуры тела и детоксикационной функции печени, индуцированных введением в организм

трийодтиронина. У гипертиреозных крыс повышается, а у крыс с экспериментальным гипотиреозом снижается активность аргиназы печени, процессов детоксикации и температура тела. Депрессия аргиназы печени, вызываемая введением в организм L-валина, препятствует повышению температуры тела и развитию характерных изменений в процессах детоксикации на действие экзогенного трийодтиронина [2, 4, 5, 7, 9, 13, 15, 18, 19, 24, 30, 35, 37, 41, 43].

4. Снижение активности аргиназы печени имеет важное значение для формирования тиреоидного статуса и процессов тепловой устойчивости при перегревании у крыс. Гипертермия сопровождается снижением активности системы гипофиз–щитовидная железа, аргиназы печени и повышением уровня валина в плазме крови у животных. Предварительное, до перегревания, внутрибрюшинное введение ингибитора аргиназы L-валина усугубляет характерное для действия высокой внешней температуры снижение содержания трийодтиронина в плазме крови, ослабляет развитие гипертермии и повышает тепловую устойчивость и выживаемость животных при перегревании [10, 37–40, 46].

5. Повышение активности аргиназы печени является важным патогенетическим фактором эндотоксической лихорадки. Системное действие бактериального эндотоксина приводит к повышению температуры тела, активности аргиназы печени, процессов детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа и снижению уровня валина в плазме крови. Угнетение активности аргиназы печени L-валином в условиях бактериальной эндотоксемии усугубляет снижение уровня трийодтиронина в крови, препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела [3–6, 8, 9, 12, 17, 21, 22, 25–27, 29–31, 33, 44].

6. Уровень мочевины в крови влияет на активность L-аргинин-NO системы, аргиназы печени и имеет важное значение для формирования процессов теплообмена у крыс при перегревании и действии в организме бактериального эндотоксина. Действие в организме бактериального эндотоксина наряду с повышением температуры тела приводит к повышению активности аргиназы печени, уровня мочевины,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  и снижению концентрации аргинина в плазме крови животных. Развитие гипертермии сопровождается снижением активности аргиназы печени, повышением концентрации аргинина,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  и мочевины в крови. Внутрибрюшинное введение мочевины в дозе 3,0 г/кг приводит к снижению температуры тела, активности аргиназы печени, содержания аргинина и повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови. Предварительное введение в организм мочевины в указанной дозе устраняет развитие лихорадочной реакции на действие

эндотоксина, снижает тепловую устойчивость и выживаемость животных при перегревании [3, 14, 16, 17, 20–23, 25–27, 29, 32–34, 38, 39, 42, 45, 46].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. В клинической практике при проведении интенсивной терапии септических и экстремальных состояний, сопровождающихся повышением температуры тела, необходимо учитывать состояние детоксикационной функции печени (ее угнетение), уровень валина в крови (его повышение) и тиреоидный статус организма (снижение уровня трийодтиронина в крови), которые будут сказываться на эффективности проводимого лечения.

2. Для получения расширенной информации о процессах детоксикации и тиреоидном статусе организма у пациентов с целью лабораторного подтверждения возможных нарушений и выявления показаний для направленного фармакологического воздействия на функциональную активность печени и уровень йодсодержащих гормонов в крови целесообразно использовать в клинической практике в качестве вспомогательного метода диагностики количественное определение валина в плазме крови.

3. Результаты исследования имеют прикладное значение для лабораторной диагностики. Выявленные сдвиги содержания валина в крови при перегревании (его повышение) и бактериальной эндотоксинемии (его снижение) могут быть использованы в качестве диагностического теста и прогностического маркера (наряду с общепринятыми), свидетельствующими о тяжести нарушений процессов детоксикации при этих состояниях.

4. Выявленная взаимосвязь между процессами теплообмена, детоксикации и уровнем валина в крови открывает путь для разработки новых способов повышения тепловой устойчивости и выживаемости в экстремальных условиях его существования, а также поддержания процессов жизнедеятельности при лихорадочных состояниях различного генеза и выполнении многих видов профессиональной деятельности в жарком климате, в горячих цехах, шахтах, в производственных помещениях с ограниченными возможностями теплообмена, при использовании гипертермии с лечебной целью.

Основные результаты исследования и выводы, сделанные на их основе, используются в научно-исследовательской работе лаборатории физиологии висцеральных систем Института физиологии НАН Беларуси и в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней БГМУ, нормальной и патологической физиологии ГГМУ, ГрГМУ, ВГМУ и БГМУ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе других вузов медицинского и биологического профиля.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. **Висмонт, Ф.И.** Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / **Ф.И. Висмонт, А.Ф. Висмонт** // Новости медико-биологических наук. – 2008. – № 1/2. – С. 41–46.
2. Степанова, Н.А. Об участии монооксида азота в механизмах регуляции уровня тиреоидных гормонов в крови у крыс / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Журн. Гродн. мед. ун-та. – 2009. – № 4 (28). – С. 47–49.
3. **Висмонт, А.Ф.** Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт**, Л.М. Лобанок // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
4. **Висмонт, А.Ф.** Антипиретический эффект L-валина у крыс и кроликов в условиях эндотоксической лихорадки / **А.Ф. Висмонт**, Ф.И. Висмонт // Доклады НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 4. – С. 76–78.
5. **Висмонт, А.Ф.** Антипиретическое действие L-валина в условиях эндотоксической лихорадки в эксперименте / **А.Ф. Висмонт**, Ф.И. Висмонт // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2011. – № 3. – С. 62–68.
6. **Висмонт, А.Ф.** Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт**, Л.М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 2. – С. 83–87.
7. **Висмонт, А.Ф.** Об участии L-валина в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // Мед. журн. – 2011. – № 3 (37). – С. 29–31.
8. **Висмонт, А.Ф.** Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт**, Л.М. Лобанок // Военная медицина. – 2011. – № 1 (18). – С. 105–109.
9. **Висмонт, А.Ф.** Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации, регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт**, Л.М. Лобанок // Новости медико-биологических наук. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 158–162.
10. **Висмонт, А.Ф.** Роль детоксикационной функции печени и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в процессах теплообмена и тепловой устойчивости при перегревании / **А.Ф. Висмонт**, М.А. Глебов // Военная медицина. – 2011. – № 3 (20). – С. 89–92.
11. **Висмонт, Ф.И.** К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф.И. Висмонт, **А.Ф. Висмонт** // Мед. журн. – 2011. – № 2 (36). – С. 27–30.

### Статьи в сборниках научных работ

12. **Висмонт, А.Ф.** Роль монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса при эндотоксиновой лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 15-летию образования Гомел. гос. мед. ун-та : в 2 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.] – Гомель : ГГМУ, 2005. – Т. 1 – С. 33–35.

13. Степанова, Н.А. Роль монооксида азота в механизмах реализации гипертермического эффекта трийодтиронина / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 15-летию образования Гомел. гос. мед. ун-та : в 2 т. / сост. С.В. Жаворонок [и др.] – Гомель : ГГМУ, 2005. – Т. 2 – С. 100–102.

14. **Висмонт, А.Ф.** Об участии L-аргинина в центральных механизмах эндогенного антипиреза при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2006 : материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ : в 2 ч. / под ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск : БГМУ, 2006. – Ч. 1. – С. 73–75.

15. **Висмонт, А.Ф.** Об участии монооксида азота в механизмах реализации влияния клеток Купфера на тиреоидный статус и температуру тела при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2006 : материалы Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 85-летию БГМУ : в 2 ч. / под ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск : БГМУ, 2006. – Ч. 1. – С. 70–73.

16. **Висмонт, А.Ф.** О значимости взаимодействия цикла мочевины и L-аргинин-NO-системы печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт, Н.А. Степанова** // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и при патологии / Белорус. о-во физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси ; отв. ред. Гурин В.Н. [и др.] – Минск : Бизнесофсет, 2007. – С. 49–53.

17. **Висмонт, А.Ф.** О значимости взаимодействия цикла мочевины и L-аргинина NO-системы в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2007 : материалы Междунар. конф. студентов и молодых ученых : в 2 ч. / под. ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск : БГМУ, 2007. – Ч. 1. – С. 75–78.

18. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени и тиреоидного статуса при бактериальной эндотоксинемии / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и при патологии / Белорус. о-во

физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси ; отв. ред. Гурин В.Н. [и др.] – Минск : Бизнесофсет, 2007. – С. 232–253.

19. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в механизмах реализации гипертермического эффекта трийодтиронина / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : сб. науч. ст. / редкол. В.В. Лысак [и др.]. – Минск : РИВШ, 2007. – С. 267–269.

20. **Висмонт, А.Ф.** О значимости взаимосвязи и взаимодействия мочевины и L-аргинин-NO-системы печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт**, Н.А. Степанова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 17-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та : в 4 т. / сост. А.Н. Лызикив [и др.]. – Гомель : ГГМУ, 2008. – Т. 1, Вып. 8. – С. 121–124.

21. **Висмонт, А.Ф.** О значимости взаимосвязи и взаимодействия мочевины и L-аргинин-NO-системы печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы патофизиологии / под ред. Т.Д. Власова, С.А. Николаева. – СПб. : СПбГМУ, 2008. – С. 19–20.

22. **Висмонт, А.Ф.** Цикл мочевины и L-аргинин-NO система печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2008 : материалы 62-й Международ. науч. конф. студентов и молодых ученых : в 2 ч. / под ред. С.Л. Кабака, А.С. Леонтьюка. – Минск : БГМУ, 2008. – Ч. 1. – С. 56–59.

23. Степанова, Н.А. Уровень мочевины и L-аргинин-NO-система печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Функциональные системы организма в норме и при патологии : сб. науч. тр. / под ред. В.С. Улащика, А.Г. Чумака. – Минск : РИВШ, 2008. – С. 183–188.

24. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в процессах теплообмена, перекисного окисления липидов и детоксикации в печени при экспериментальном гипертиреозе / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Проблемы регуляции висцеральных функций : сб. науч. ст. : в 2 кн. / редкол. В.С. Улащик [и др.]. – Минск : РИВШ, 2008. – Кн. 1. – С. 231–235.

25. **Висмонт, А.Ф.** Об участии мочевины и аргиназы печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицины» и 19-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та. – Гомель, 2010. – Т. 1. – С. 136–139.

26. **Висмонт, А.Ф.** Об участии мочевины и аргиназы печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : тр. VI Международ. науч.-практ. конф., Витебск. 20–21 мая 2010 г. – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 135–139.

27. **Висмонт, А.Ф.** Особенности и механизмы изменения температуры тела у крыс и кроликов в зависимости от активности L-аргиназы печени и выраженности эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. Н.Е. Максимович. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 369–373.

28. Степанова, Н.А. Об участии монооксида азота в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы терморегуляции у крыс / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. Н.Е. Максимович. – Гродно : ГрГМУ, 2010. – С. 408–411.

29. **Висмонт, А.Ф.** Особенности изменения температуры тела у крыс и кроликов в зависимости от активности L-аргиназы печени и выраженности эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Труды молодых ученых 2010 : сб. науч. работ / под общ. ред. С.Л. Кабака – Минск : БГМУ, 2010. – С. 13–16.

30. **Висмонт, А.Ф.** Антипиретический эффект L-валина в условиях эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов / **А.Ф. Висмонт** // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. Белорус. гос. мед. ун-та / редкол. А.В. Сикорский [и др.]. – Минск : РНМБ, 2011. – Т. 2. – С. 49–50.

31. **Висмонт, А.Ф.** Об участии аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 фев. 2011 г. – Гомель : ГГМУ, 2011. – Т. 1. – С. 97–99.

32. **Висмонт, А.Ф.** Об участии L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации, терморегуляции и формировании тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт**, М.А. Глебов // Материалы конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти профессора М.П. Шейбака, Гродно, 14–15 апр. 2011 г. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 95–96.

33. **Висмонт, А.Ф.** Роль аргиназы печени в терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28–29 апр. 2011 г. – Гомель : ГГМУ, 2011. – Т. 1. – С. 88–90.

34. Глебов, М.А. О роли мочевины и L-аргинин-NO-системы в регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / М.А. Глебов, **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2011 : материалы 65-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию Белорус. гос. мед. ун-та : в 2 ч. / под ред. Е.В. Барковского, С.Л. Кабака. – Минск : БГМУ, 2011. – Ч. 1 – С. 101–103.

35. Глебов, М.А. Роль функционального состояния печени в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при эндотоксической лихорадке / М.А. Глебов, **А.Ф. Висмонт** // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. III Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 28–29 апр. 2011 г. – Гомель : ГГМУ, 2011. – Т. 1. – С. 110–112.

36. **Висмонт, А.Ф.** Особенности изменений содержания свободных аминокислот в плазме крови у крыс в условиях перегревания и эндотоксической лихорадки / **А.Ф. Висмонт** // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. IV Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых. – Гомель : ГГМУ, 2012. – С. 113–115.

37. **Висмонт, А.Ф.** Активность L-аргиназы печени и уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при гипертермии и эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы современной медицины 2012 : материалы 66-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых / под ред. О.К. Кулага, Е.В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2012. – С. 307–310.

38. **Висмонт, А.Ф.** Об участии L-валина плазмы крови в терморегуляции при перегревании и эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 21-й итог. сессии Гомел. гос. мед. ун-та : в 4 т. / сост. А.Н. Лызигов [и др.] – Гомель : ГГМУ, 2012. – Т. 1 – С. 109–112.

39. **Висмонт, А.Ф.** Об участии аргиназы печени и мочевины крови в изменениях активности L-аргинин-NO системы и формировании сосудистых терморегуляторных реакций при перегревании и бактериальной эндотоксинемии / **А.Ф. Висмонт** // Дисфункция эндотелия : материалы VII междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 24–25 мая 2012 г. – Витебск : ВГУ им. П.М. Машерова, 2012. – С. 167–170.

#### Тезисы докладов

40. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в регуляции тиреоидного статуса организма / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Механизмы функционирования висцеральных систем : тез. докл. IV Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию Ин-та физиологии им. И.П. Павлова. – СПб., 2005. – С. 235–236.

41. **Висмонт, А.Ф.** Об участии монооксида азота в механизмах реализации влияния клеток Купфера на тиреоидный статус и температуру тела / **А.Ф. Висмонт** // XI съезд Белорусского общества физиологов : тез. докл. XI съезда Белорус. о-ва физиологов, Минск, 21–22 сент. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 21.



42. **Висмонт, А.Ф.** Об участии мочевины и L-аргинина в центральных механизмах терморегуляции при эндотоксической лихорадке / **А.Ф. Висмонт** // XI съезд Белорусского общества физиологов : тез. докл. XI съезда Белорус. о-ва физиологов, Минск, 21–22 сент. 2006 г. – Минск, 2006. – С. 21–22.

43. Степанова, Н.А. Участие монооксида азота в регуляции тиреоидного статуса организма при бактериальной эндотоксемии / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Гормональные механизмы адаптации : тез. докл. Всерос. симпозиума с междунар. участием, посвящ. памяти проф. А.А. Филаретова / Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб., 2007. – С. 57–58.

44. Степанова, Н.А. Об участии монооксида азота в процессах детоксикации и возникновении бактериальной эндотоксемии / Н.А. Степанова, **А.Ф. Висмонт** // Механизмы функционирования висцеральных систем : тез. докл. VI Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения / Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН. – СПб., 2008. – С. 194–195.

45. **Висмонт, А.Ф.** Роль мочевины и L-аргинин-NO системы печени в патогенезе эндотоксической лихорадки / **А.Ф. Висмонт**, Н.А. Степанова // Достижения современной биологии, химии и медицины : тез. докл. участников Респ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В.А. Бандарина / под ред. Е.В. Барковского и А.В. Бутвиловского. – Минск : БГМУ, 2009. – С. 66.

46. **Висмонт, А.Ф.** О значимости активности аргиназы печени и уровня мочевины в крови для выживаемости и терморезистентности крыс в условиях перегревания / **А.Ф. Висмонт** // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., Минск, 19–20 апр. 2012 г. / редкол. В.В. Лысак [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2012. – С. 21.

## РЭЗІЮМЭ

**Вісмант Арвід Францішкавіч**

### **Роля аргіназы печані і мачавіны крыві ў тэрмарэгуляцыі пры пераграванні і эндатаксінавай ліхаманцы**

**Ключавыя словы:** гіпертэрмія, эндатаксінавая ліхаманка, аргіназа печані, мачавіна, гіпатырэоз, гіпертырэоз, тэрмарэгуляцыя.

**Мэта даследавання:** выявіць ролю аргіназы печані і мачавіны крыві ў рэгуляцыі тэмпературы цела пры пераграванні і эндатаксінавай ліхаманцы.

**Метады даследавання:** фізіялагічныя, біяхімічныя, радыеімуныя.

**Выкарыстаная апаратура:** электратэрмометр ТПЭМ-1, тэлеметрычная ўстаноўка MiniMitter (мадэль 4000, ЗША), фотаэлектракаларыметр, спектрафатометр СФ-46, аналітычная калонка Zorbax Eclipse XDB-C8, рэфрыжыратарная цэнтрыфуга ЦЛР-1, лічыльнік Gamma-5500 «Beckman».

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** у доследах на пацуках і трусах устаноўлена, што тэмпературны гамеастаз і фармаванне тэрмарэгуляторных рэакцый арганізма як пры пераграванні, так і дзеянні бактэрыяльнага эндатаксіну залежаць ад актыўнасці аргіназы печані і ўзроўню L-валіну ў плазме крыві, якая яе вызначае. Зніжэнне актыўнасці аргіназы печані мае важнае значэнне для фармавання тырэоіднага статусу і працэсаў цеплавой устойлівасці пры пераграванні ў пацукоў. Павышэнне актыўнасці аргіназы печані з'яўляецца важным патагенетычным фактарам эндатаксінавай ліхаманкі. Асаблівасці змянення тэмпературы цела і працэсаў дэтаксікацыі ў пацукоў на дзеянне як высокай знешняй тэмпературы, так і бактэрыяльнага эндатаксіну, ва ўмовах прыгнятання аргіназы печані L-валінам, звязаны са змяненнем узроўню трыіодтыраніна ў крыві. Выяўлена, што дэпрэсія аргіназы печані, якая выклікаецца ўвядзеннем у арганізм L-валіну, перашкаджае павышэнню тэмпературы цела і развіццю характэрных змяненняў у працэсах дэтаксікацыі на дзеянне экзагеннага трыіодтыраніна, а ўзровень мачавіны ў крыві ўплывае на актыўнасць L-аргінін-NO сістэмы, аргіназы печані і тэмпературу цела пры пераграванні і дзеянні ў арганізме бактэрыяльнага эндатаксіну.

Новыя даныя, якія былі атрыманы, важныя для разумення ролі аргіназы печані і мачавіны крыві ў механізмах падтрымання тэмпературнага гамеастазу і фармавання абаронча-прыстасаванчых рэакцый, а таксама робяць значны ўклад у развіццё ўяўленняў аб патагенезе гіпертэрміі і ліхаманкавых станаў, аб механізмах цеплавой устойлівасці і эндагеннага антыпірэзу.

**Галіна прымянення:** навукова-даследчая работа, тэарэтычны курс па паталагічнай фізіялогіі, эндакрыналогіі ў медыцынскіх вну.

## РЕЗЮМЕ

**Висмонт Арвид Франтишкович**

### **Роль аргиназы печени и мочевины крови в терморегуляции при перегревании и эндотоксиновой лихорадке**

**Ключевые слова:** гипертермия, эндотоксиновая лихорадка, аргиназа печени, мочевины, гипотиреоз, гипертиреоз, терморегуляция.

**Цель исследования:** выяснить роль аргиназы печени и мочевины крови в регуляции температуры тела при перегревании и эндотоксиновой лихорадке.

**Методы исследования:** физиологические, биохимические, радиоиммунные.

**Использованная аппаратура:** электротермометр ТПЭМ-1, телеметрическая установка MiniMitter (модель 4000, США), фотоэлектроколориметр, спектрофотометр СФ-46, аналитическая колонка Zorbax Eclipse XDB-C8, рефрижираторная центрифуга ЦЛР-1, счетчик Gamma-5500 «Beckman».

**Полученные результаты и их новизна:** в опытах на крысах и кроликах установлено, что температурный гомеостаз и формирование терморегуляторных реакций организма как при перегревании, так и действии бактериального эндотоксина зависят от активности аргиназы печени и уровня L-валина в плазме крови, ее определяющую. Снижение активности аргиназы печени имеет важное значение для формирования тиреоидного статуса и процессов тепловой устойчивости при перегревании у крыс. Повышение активности аргиназы печени является важным патогенетическим фактором эндотоксиновой лихорадки. Особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации у крыс на действие как высокой внешней температуры, так и бактериального эндотоксина, в условиях угнетения аргиназы печени L-валином, связаны с изменением уровня трийодтиронина в крови. Выявлено, что депрессия аргиназы печени, вызываемая введением в организм L-валина, препятствует повышению температуры тела и развитию характерных изменений в процессах детоксикации на действие экзогенного трийодтиронина, а уровень мочевины в крови влияет на активность L-аргинин-NO системы, аргиназы печени и температуру тела при перегревании и действии в организме бактериального эндотоксина.

Полученные новые данные важны для понимания роли аргиназы печени и мочевины крови в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования защитно-приспособительных реакций, а также вносят существенный вклад в развитие представлений о патогенезе гипертермии и лихорадочных состояний, о механизмах тепловой устойчивости и эндогенного антипиреза.

**Область применения:** научно-исследовательская работа, теоретический курс по патологической физиологии, эндокринологии в медицинских вузах.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

Подписано в печать 29.10.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,64. Тираж 60 экз. Заказ 738.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.