

Значимость эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни

Висмонт Ф. И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

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

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



Целью исследования было выяснение значимости эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма при действии эндотоксина *E. Coli* (ЛПС) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени, от нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значения для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма. Показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции эндотоксин в одной и той же дозе может активировать процессы энергетического и пластического обеспечения организма и вызывать повышение температуры тела, не оказывая на них влияние или приводить к угнетению их активности и к гипотермии. Обнаружено, что неоднозначная направленность и характер выявленных изменений в изучаемых процессах во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов, в частности, холино- и адренореактивных систем гипоталамической области мозга, вызванных поступлением в структуры гипоталамуса аргинина из плазмы крови и ликвора.

Полученные данные дают основание полагать, что эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дисрегуляция, детоксикация, хемореактивные свойства церебральных нейронов, предболезнь.

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

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

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

Основным источником эндотоксинов в организме человека и животных является кишечник, в просвете которого освобождаются структурные компоненты микроорганизмов, среди которых находится эндотоксин [3]. Без каких-либо преувеличений можно сказать, что человек и другие виды животных живут в окружении эндотоксинов и эндотоксинемия является атрибутом жизни. Считается, что поступающий в кровотоки эндотоксин, в небольших количествах выполняет функцию гормона, так называемого гормона адаптации [3]. Однако постоянно поступающий из кишечника или от куда-то еще эндотоксин в условиях недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты становится патогенным фактором, фактором патогенеза целого ряда патологических состояний и болезней, как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Цель работы — выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

Материалы и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

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

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

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1%-м 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%-м крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30,0 мкг/кг.

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

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотнo-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, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении (Д. В. Парк, 1983).

Активность системы гипофизитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов — радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм [4].

Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈.

Содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом. Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин и ингибитор моноаминоксидазы паргилин (внутрибрюшинные инъекции).

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

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

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого по углероду аргинина животных декапитировали. Выделение гипоталамуса при температуре 0 — +4°С проводили по методу



J. Glowinsky с соавт. (1966). Определение величины радиоактивности в пробах проводили при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы «Beckman» (США).

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

Эксперименты на крысах и кроликах 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 ($X \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при «*p*» менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии, состоянии детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях действия в организме ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа [4, 5]. В опытах установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3 °С, 1,2 °С, 1,8 °С, 1,2 °С и 0,7 °С ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12$ °С соответственно. Введение в кровотоки ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6 °С, 1,3 °С, 1,6 °С и 1,2 °С ($p < 0,001$) и составляла соответственно $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °С. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержание СМ в плазме крови [4, 5].

Таким образом, ЛПС в большей дозе (50 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β [4, 5, 6].

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

Нами было показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывая на нее влияния или приводить к гипотермии [4, 5, 6].

Было установлено, что система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназы, определяющая «баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов» в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции, в частности, может из фактора регуляции стать фактором патогенеза [5, 6].

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при эндотоксиновой лихорадке значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [4, 5, 6], которое возникает в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы, растворимых форм нейтральных пептидгидролаз и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе и ПГЕ₂ в ликворе [5, 6].

Опыты показали, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание

в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы [7], имеющих важное значение в механизмах терморегуляции и адаптации к экстремальным условиям существования. 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 неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [4, 5, 6, 7]. В условиях эндотоксиновой лихорадки, через 120 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови у крыс ($n = 7$) снижалось содержание аминокислоты аргинина на 32,4 % ($p < 0,02$) и составляло $163,5 \pm 12,96$ мкмоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровотоки ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264 \pm 16,4$ до $115 \pm 23,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7 \pm 4,5$ до $11,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

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

Как видно из графических данных, представленных на рисунке 1, введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровотоки в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) оказывает выраженный антипиретический эффект. Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов). После инъекции L-аргинина солянокислого крысам и кроликам в желудочки мозга в дозе 50 и 100 мкг на животное температура тела интактных животных в термонеutralных условиях (20–24 °С) не изменялась.

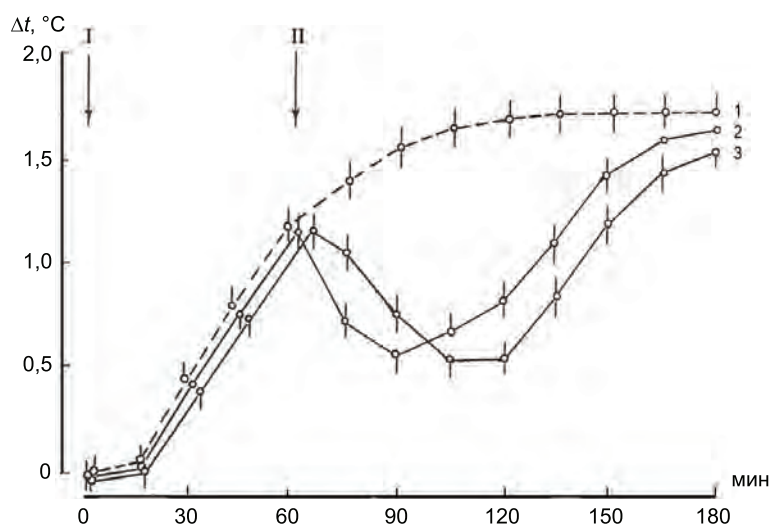


Рисунок 1 — Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксиновой лихорадки:

1 — ЛПС + бидистиллированная вода ($n = 20$); 2 — ЛПС + аргинин-НСI (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$); 3 — ЛПС + аргинин-НСI (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n — число опытов;

I (стрелка) — момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг); II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга или в кровотоки препарата или бидистиллированной воды (в контроле)

В серии исследований, проведенной с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, нами установлено, что хотя содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяется по сравнению с животными в контроле, однако хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина [4, 5, 6].

В опытах на крысах выявлено, что центральное действие 1-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животного (за 15 мин) оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзерином (5 мкг) уменьшались (рисунок 2).

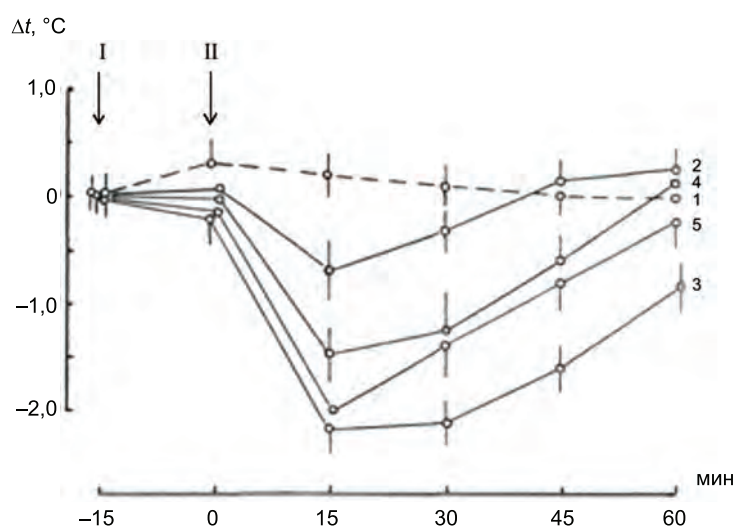


Рисунок 2 — Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого:

1 — аргинин-НСl + бидистиллированная вода, $n = 8$; 2 — бидистиллированная вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 — бидистиллированная вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), $n = 8$; 4 — аргинин-НСl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 — аргинин-НСl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), $n = 9$, где n — число животных в опыте; I (стрелка) — момент введения в желудочки мозга аргинина-НСl (100 мкг) или бидистиллированной воды (в контроле); II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидистиллированной воды (в контроле)

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов, и в частности повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодовой и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

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

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксиновой лихорадки действием аминокислоты

на терморегуляторные центры, мы исследовали, как распределяется радиоактивность между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксической лихорадки после введения в кровяной ток меченого по углероду аргинина солянокислого. Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение (по сравнению с животными контрольной группы) уровня радиоактивности (на 28,9 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в плазме крови, повышение (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$) в спинномозговой жидкости и ее увеличение (до 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в ткани гипоталамуса.

По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга.

Заключение. Полученные данные дали основание полагать, что:

- изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, от нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма;
- неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов;
- эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Литература

1. Крыжановский, Г. Н. Введение в общую патофизиологию / Г. Н. Крыжановский. — М.: ГРМУ, 2000. — 71 с.
2. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Пат. физиология и эксперим. медицина. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
3. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98–109.
4. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляторной патологии / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. — 2012. — № 1. — С. 17–21.
5. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости медико-биологических наук. — 2008. — № 1–2, — С. 41–46.
6. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Медицинский журнал. — 2011. — № 2 (36). — С. 27–30.
7. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. — 2011. — № 9. — С. 26–30.

The importance of endotoxynemia in the occurrence of dysregulation and formation of pre-disease

Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to clarify the significance of endotoxynemia in the occurrence of dysregulation and preexisting disease formation.

In experiments on rats and rabbits, it was found that the direction and nature of changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the body under the action of *E. coli* endotoxin (LPS) depend on the severity of endotoxynemia, the state of the detoxification function of the liver, on the neurotransmitter, hormonal and humoral imbalance of its accompanying, which is important for ensuring the interaction of



various organs and systems, the formation of various states of the body. It was found that the ambiguous direction and nature of the revealed changes in the processes under study are largely due to changes in the properties of cerebral neurons, in particular, choline and adrenergic systems of the hypothalamic region of the brain, caused by the entry of arginine from blood plasma and cerebrospinal fluid into the hypothalamic structures.

The data obtained suggest that endotoxemia is a key link in the pathogenesis of dysregulatory pathology and a universal general pathological factor in the development of such a condition as a pre-disease.

Keywords: endotoxemia, dysregulation, detoxification, chemoreactive properties of cerebral neurons, pre-disease.

Поступила 14.06.2021