

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-099-092.9:616.36-002:661.722:612.127.4.017.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

Поступила в редакцию 24.02.2026

Received 24.02.2026

**Ф. И. Висмонт**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

## **О ЗНАЧИМОСТИ МОНООКСИДА АЗОТА, АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ И ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ**

**Аннотация.** Известна значимость мочевины в процессах жизнедеятельности в норме и патологии. В частности, нами было установлено, что повышение уровня мочевины в крови препятствует развитию лихорадочной реакции. Однако механизм антипиретического действия мочевины не был выяснен.

Целью исследования было выяснение значимости монооксида азота, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что уровень мочевины в крови, влияя на активность аргиназы, L-аргинин-NO системы и процессов детоксикации в печени, имеет важное значение для формирования температуры тела при системной бактериальной эндотоксемии. Действие в организме бактериального эндотоксина, наряду с повышением температуры тела, приводит к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ , а также к снижению концентрации аргинина в плазме крови животных. Внутривенное введение мочевины крысам или в кровотоки кроликам в дозе 3,0 г/кг оказывает антипиретический эффект и приводит к снижению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, содержания аргинина и повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови.

Результаты исследования дают основание полагать, что активность аргиназы и детоксикационной функции печени, взаимодействие L-аргинин-NO системы с циклом мочевины, определяя уровень мочевины и NO в крови и тканях, играют важную роль в механизме эндогенного антипиреза. В механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки важное значение имеет повышение активности L-аргинин-NO системы и утечка L-аргинина из цикла мочевины в цикл NO.

Полученные данные расширяют представления о патогенезе лихорадочных состояний и о механизмах эндогенного антипиреза.

**Ключевые слова:** монооксид азота, аргиназа, аргинин, мочевина, детоксикационная функция печени, эндотоксикозная лихорадка

**Для цитирования:** Висмонт, Ф. И. О значимости монооксида азота, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 115–124. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

**Frantishek I. Vismont**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

## **ON THE SIGNIFICANCE OF NITRIC MONOXIDE, ARGINASE ACTIVITY AND LIVER DETOXICATION FUNCTION IN THE MECHANISM OF UREA'S ANTIPIRETTIC ACTION IN ENDOTOXIC FEVER**

**Abstract.** The importance of urea in vital processes in health and disease is well known. Specifically, we have found that increasing blood urea levels prevents the development of a febrile reaction. However, the mechanism of urea's antipyretic effect has not been elucidated.

The aim of the study was to determine the significance of nitric oxide, arginase activity and liver detoxication function in the mechanism of the antipyretic effect of urea under endotoxin fever conditions.

Experiments on rats and rabbits have shown that the urea blood level, by influencing the arginase, L-arginine-NO system activity and liver detoxication processes, is important for the formation of body temperature in rats when exposed to bacterial endotoxin. The action of bacterial endotoxin in the body, along with an increase in body temperature, leads to an increase in arginase activity and the liver detoxication function, the level of urea,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  and a decrease in the level of arginine concentration in the blood plasma of animals. Intraperitoneal administration of urea to rats or into the bloodstream of rabbits at a dose of 3.0 g/kg has an antipyretic effect and leads to a decrease in liver arginase activity, detoxication function arginine content and an increase in the level of  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  in the blood plasma.

The study results suggest that arginase activity and liver detoxication function, as well as the interaction of the L-arginine-NO system with the urea cycle, play a key role in the mechanism of endogenous antipyresis, determining urea and NO levels in the blood and tissues. Increased activity of the L-arginine-NO system and the leakage of L-arginine from the urea cycle into the NO cycle are crucial for the antipyretic action of urea under endotoxin-induced fever.

The obtained data are important for understanding the significance of arginase activity, liver L-arginine-NO system, and urea blood level in the mechanisms of maintaining temperature homeostasis, and also contribute to the development of ideas about the pathogenesis of febrile conditions and the mechanisms of endogenous antipyresis.

**Keywords:** nitric oxide, arginase, arginine, urea, liver detoxication function, endotoxin fever

**For citation:** Vismont F. I. On the significance of nitric monoxide, arginase activity and liver detoxication function in the mechanism of urea's antipyretic action in endotoxic fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 115–124 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

**Введение.** В последние годы большое внимание уделяется изучению роли эндотоксинов в процессах жизнедеятельности организма. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении мочевины и детоксикационной функции печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [1–3]. Исследователи выявили, что изменение уровня мочевины в крови коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO) [4, 5], играющего важную роль в терморегуляции [6–8] и в процессах образования которого имеет значение аргиназа печени [9, 10]. Известно, что мочевина и аргиназа печени, которая является важным ферментом цикла мочевины [5, 9], имеют значение в процессах образования в организме NO как в норме, так и при патологии [3, 9, 11, 12]. Показана значимость аргиназы печени и мочевины крови в процессах терморезистентности и акклимации животных к холоду [13, 14]. Ранее нами было установлено, что введение в организм мочевины оказывает выраженный антипиретический эффект и что L-аргинин-NO система имеет важное значение в патогенезе эндотоксической лихорадки [12, 15]. В то же время данные о значимости NO, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизмах и процессах реализации антипиретического действия мочевины при бактериальной эндотоксемии отсутствуют, хотя их участие в этих процессах вполне закономерно.

Целью настоящего исследования явилось выяснение значимости NO, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизмах антипиретического действия мочевины при бактериальной эндотоксемии.

**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. Животные до постановки эксперимента адаптировались к условиям вивария. Опыты проводили в строго определенное время: с 08:00 до 12:00.

Для создания модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серия 0111:B4, Sigma-Aldrich, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно в дозе 5,0 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг.

С целью выяснения значимости NO и аргиназы печени в процессах детоксикации и в регуляции температуры тела использовали неселективный блокатор NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) (Acros Organics, США) и ингибитор аргиназы N<sup>ω</sup>-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) (Bachem, Германия), а также L-валин (Carl ROTH, Германия). Nor-NOHA в дозе 10,0 мг/кг вводили крысам внутривенно ежедневно в течение недели, а L-валин (100,0 мг/кг) – за 30 мин до начала опыта: крысам – внутривенно, кроликам – внутривенно. L-NAME (25,0 мг/кг) вводили однократно: кроликам – внутривенно, крысам – внутривенно. При изучении влияния мочевины и L-аргинина на исследуемые показатели кроликам вводили внутривенно, а крысам – внутривенно раствор мочевины (Carl ROTH) в дозах 0,3; 1,0 и 3,0 г/кг или L-аргинина гидрохлорида (Carl ROTH) в дозе 100,0 мг/кг.

Температуру тела у крыс и кроликов измеряли ректально с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Россия). В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Острое токсическое повреждение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора  $\text{CCl}_4$  (приготовлен на подсолнечном масле в соотношении 1 : 1): крысам – в дозе 5,0 мл/кг, кроликам – 2,0 мл/кг.

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Кровь собирали в охлажденные центрифужные пробирки с добавлением гепарина и центрифугировали 10 мин (5 000 г при +4 °С). Полученную плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем для определения «средних молекул» (СМ), степени токсичности крови (СТК), содержания мочевины; плазму, которую замораживали с целью хранения, – для определения в ней концентрации нитратов/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) и уровня свободных аминокислот.

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитратов/нитритов [16]. Концентрацию мочевины в крови оценивали фотометрически [17], а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [18]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> (Agilent, США).

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 кислотного этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиним с соавт.<sup>1</sup>, СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт.<sup>2</sup> О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении [19].

О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови АлАТ и АсАТ. Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически денитрофенилгидрозиновым методом [17].

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  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Эксперименты, выполненные на крысах и кроликах, показали, что действие в организме ЛПС сопровождается выраженными изменениями температуры тела, активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины, аргинина и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови.

Установлено, что после внутривентриального введения крысам ( $n = 12$ ) ЛПС (5,0 мг/кг) температура их тела повышалась на 1,3; 1,2; 1,6; 1,3 и 0,6 °С ( $p < 0,001$ ) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции и составляла  $38,8 \pm 0,10$ ;  $38,7 \pm 0,12$ ;  $39,1 \pm 0,10$ ;  $38,8 \pm 0,13$  и  $38,1 \pm 0,12$  °С соответственно. Температура тела у кроликов ( $n = 9$ ) через 30, 60, 120 и 180 мин после введения в кровотоки ЛПС (0,5 мг/кг) возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и 1,2 °С ( $p < 0,001$ ) и составляла  $39,2 \pm 0,12$ ;  $39,9 \pm 0,10$ ;  $40,2 \pm 0,11$  и  $39,8 \pm 0,12$  °С соответственно.

Действие ЛПС (5,0 мг/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.

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

<sup>1</sup> Авторское свидетельство 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: № 4323421/28-14; заявлено 02.11.1987; опубл. 07.11.1989 / В. М. Моин, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский, Г. А. Лобачева, Л. И. Мазур // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.

<sup>2</sup> Авторское свидетельство 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28. Способ определения токсичности биологических жидкостей: № 3458007/28-13; заявлено 18.06.1984; опубл. 23.03.1985 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина, К. В. Крылов // Открытия. Изобретения. – 1985. – № 11. – С. 616.

ПНС у крыс в условиях лихорадки (через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась на 21,2 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и 23,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) соответственно.

При эндотоксической лихорадке (через 120 мин после инъекции ЛПС) в плазме крови у крыс ( $n = 7$ ) снижалось 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 эндотоксической лихорадке имело место снижение концентрации в плазме крови аргинина, аминокислоты, которая является субстратом как для аргиназы, так и NO-синтазы [9, 20, 21]. В то же время уровень валина, аминокислоты, угнетающей активность аргиназы [22, 23], после введения в организм ЛПС снижался.

Обнаружено, что при эндотоксической лихорадке изменяется концентрация в плазме крови  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  – конечных продуктов деградации NO. Действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ) через 60 мин приводило к снижению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови животных на 31,8 % ( $p < 0,05$ ), а через 120 и 180 мин после введения экзопирогена – наоборот, к повышению на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) и 60,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы *nor*-NOHA [24] в дозе 10,0 мг/кг, как и однократная внутрибрюшинная инъекция ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100,0 мг/кг, статистически значимо не сказывалось на ректальной температуре тела и приводило 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.

Выявлено, что в условиях депрессии аргиназы печени L-валином действие ЛПС (60 мин) не сопровождается активацией детоксикационной функции печени, снижением уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови и развитием лихорадки. Температура тела у крыс ( $n = 7$ ) под влиянием ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции повышалась на  $1,2 \pm 0,14$  °C ( $p < 0,01$ ) и  $1,1 \pm 0,11$  °C ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в условиях действия *nor*-NOHA через 2 и 3 ч после введения ЛПС – на  $0,5 \pm 0,06$  °C и  $0,4 \pm 0,02$  °C ( $n = 8$ ) соответственно. В условиях действия в организме L-валина лихорадочная реакция на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50,0 мкг/кг (рис. 1).

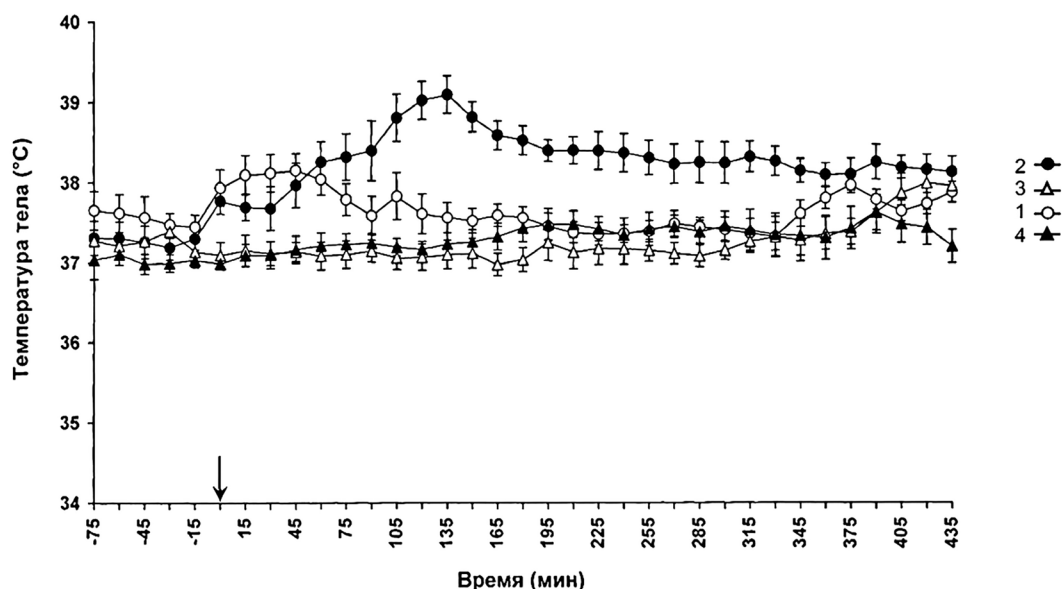


Рис. 1. Изменение ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1 – физраствора ( $n = 8$ ); 2 – ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 8$ ); 3 – L-валина (100,0 мг/кг,  $n = 6$ ); 4 – ЛПС (50,0 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100,0 мг/кг,  $n = 7$ ). Стрелка – момент введения ЛПС (50,0 мкг/кг);  $n$  – количество животных в группе

Fig. 1. Changes in rectal temperature in rats after intraperitoneal administration of: 1 – saline ( $n = 8$ ); 2 – LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 8$ ); 3 – L-valine (100.0 mg/kg,  $n = 6$ ); 4 – LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) under the influence of L-valine (100.0 mg/kg,  $n = 7$ ).

Arrow – time of LPS administration (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ );  $n$  – number of animals in the group

Учитывая то, что повышение уровня мочевины в крови является не только следствием усиления катаболизма белков в организме при инфекционных и лихорадочных состояниях, а имеет и регуляторное значение в связи с многообразными биохимическими эффектами мочевины, были основания предположить, что мочевина крови имеет значение в выявленных особенностях температуры тела при эндотоксической лихорадке в условиях угнетения аргиназы печени.

Как показали опыты, внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровотоки кроликам раствора мочевины в дозах 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 % ( $p < 0,01$ ).

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, через 120 и 180 мин после инъекции повышалась на 1,2 °C ( $p < 0,001$ ) и 1,1 °C ( $p < 0,001$ ) соответственно, 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  $0,6 \pm 0,07$  и  $0,4 \pm 0,06$  °C. Внутрибрюшинное 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 (рис. 2).

В опытах на кроликах ( $n = 7$ ) введение в кровотоки 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  $0,9 \pm 0,08$  °C ( $p < 0,05$ ) и  $0,8 \pm 0,10$  °C ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Известно, что последний этап образования мочевины – это гидролитическое расщепление аминокислоты аргинина, являющейся основным субстратом для NO-синтазы и источником образования NO [9, 20], который играет важную роль в протекании различных физиологических функций и механизмах их регуляции [6, 20, 21].

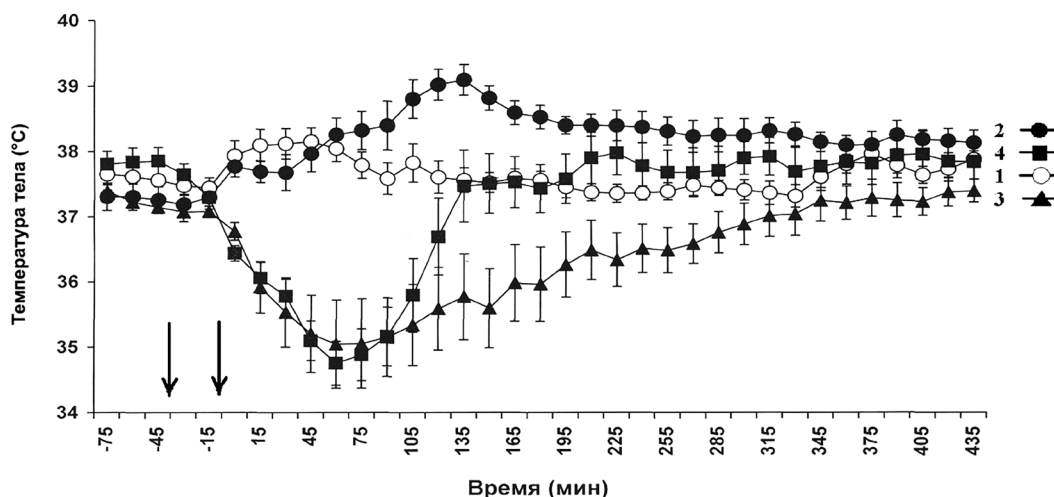


Рис. 2. Изменение ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1 – физраствор + физраствор ( $n = 8$ ); 2 – физраствор + ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 7$ ); 3 – мочевина (3,0 г/кг) + физраствор ( $n = 7$ ); 4 – мочевина (3,0 г/кг) + ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 8$ ). Стрелка – момент введения препаратов

Fig. 2. Changes in rectal temperature in rats after intraperitoneal administration of: 1 – saline + saline ( $n = 8$ ); 2 – saline + LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 7$ ); 3 – urea (3.0 g/kg) + saline ( $n = 7$ ); 4 – urea (3.0 g/kg) + LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 8$ ). Arrow – time of drug administration

Учитывая то, что L-аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [5, 9, 21], 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 применяемого в экспериментальных исследованиях ингибитора NO-синтазы L-NAME [7, 25, 26], в дозе 25 мг/кг, существенно не влияющей на температуру тела в норме. Указанная доза является общепринятой, широко используется в научно-исследовательской работе по проблеме выяснения роли NO в процессах жизнедеятельности [8, 27, 28].

Опыты, выполненные на кроликах ( $n = 7$ ), показали, что внутривенное введение L-аргинина гидрохлорида в условиях действия ЛПС оказывало выраженный антипиретический эффект и приводило к повышению содержания мочевины и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови. Снижение ректальной температуры на высоте лихорадки через 15 и 30 мин после введения аминокислоты составляло 0,7 и 0,8 °C ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень мочевины и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови через 30 мин после инъекции повышался на 29,8 % ( $p < 0,05$ ) и 27,1 % ( $p < 0,05$ ) и составлял  $5,4 \pm 0,60$  мМоль/л и  $10,3 \pm 1,20$  мкМоль/л соответственно.

Результаты исследования дали основание полагать, что антипиретический эффект L-аргинина связан как с возможностью использования его для синтеза NO, так и с участием в процессах мочевинообразования. Такое предположение вполне согласуется с имеющимися в литературе сведениями о разном сродстве аргиназы и NO-синтазы к своему субстрату L-аргинину [11, 24].

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 на 26,8 % ( $p < 0,05$ ).

Складывалось впечатление, что температура тела, антипиретический эффект мочевины зависят от активности аргиназы, L-аргинин-NO системы и детоксикационной функции печени. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной функции [29–31].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1 : 1)  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг), у крыс и кроликов угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [29–31].

В опытах на крысах и кроликах также установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  пиритическая реакция на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, действие ЛПС в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывать на нее влияния или вызывать гипотермию [29, 30], что свидетельствует о том, что функциональное состояние печени, ее детоксикационной функции во многом определяет формирование температуры тела при действии бактериального эндотоксина.

Действие  $\text{CCl}_4$  у крыс в условиях предварительного внутрибрюшинного введения L-NAME через 24 ч приводило к менее значительному, по сравнению с контролем (действие  $\text{CCl}_4$ ), повышению активности АлАТ и АсАТ в плазме крови (на 28,1 %,  $p < 0,05$ ;  $n = 8$  и 24,5 %,  $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ), т. е. сопровождалось менее выраженным цитолизом. Полученные данные свидетельствуют о том, что особенности изменения детоксикационной функции печени и температуры тела на действие бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  связаны с изменением активности процессов образования NO.

В последнее время в литературе усилился интерес к вопросу о механизмах взаимодействия процессов мочевинообразования и синтеза NO. Учитывая разное сродство аргиназы и NO-синтазы к своему субстрату L-аргинину и то, что максимальная активность аргиназы в 1 000 раз превышает таковую NO-синтазы [11, 24], есть все основания говорить о прямой конкуренции за аргинин этими ферментами. Нарушение соотношения между активностью NO-синтазы и аргиназы в клетках играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [5, 9, 21].

Следовательно, на основании результатов проведенных нами исследований можно говорить о том, что взаимодействие между L-аргинин-NO системой и циклом мочевины в печени, определяя уровни мочевины и NO в крови, играет важную роль в патогенезе эндотоксической лихорадки. Очевидно, что изменение температуры тела при действии бактериального эндотоксина у крыс и кроликов зависит от активности аргиназы печени, состояния L-аргинин-NO системы и уровня мочевины в крови. По-видимому, изменение активности аргиназы печени в условиях понижения уровня аминокислоты валина в крови при эндотоксической лихорадке и, как следствие, усиление или угнетение процесса использования аргинина – субстрата аргиназы печени – в цикле мочевины, и, соответственно, повышение или снижение активности L-аргинин-NO системы имеет важное значение в механизмах эндогенного антипиреза. Есть основания полагать, что при эндотоксической лихорадке на ранних этапах ее развития, когда имеет место выраженное снижение содержания эндогенного ингибитора аргиназы печени аминокислоты валина в крови, сопровождающееся повышением активности аргиназы печени, происходит усиленное использование L-аргинина – субстрата аргиназы печени – в цикле мочевины. Это вносит существенный вклад в пул эндогенного аргинина, имеющегося в гепатоцитах и в крови, приводя к значительному снижению его уровня и, соответственно, к снижению активности L-аргинин-NO системы, возникновению вазоконстрикции и снижению теплоотдачи.

Исходя из изложенных фактов, можно заключить, что утечка аргинина в цикл NO при бактериальной эндотоксемии имеет важное значение в механизмах теплообмена и эндогенного антипиреза. Очевидно, аргиназу печени, мочевины плазмы крови и NO можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень мочевины в крови влияет на активность L-аргинин-NO системы, аргиназы и процессов детоксикации в печени, что имеет важное значение для формирования температуры тела у крыс при действии в организме бактериального эндотоксина. Системное действие в организме ЛПС, наряду с повышением температуры тела, приводит к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины и снижению концентрации аргинина,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови животных. Внутривентриальное введение мочевины крысам в дозе 3,0 г/кг или в кровотоки кроликам, как и L-аргинина, оказывает антипиретический эффект и приводит к снижению активности аргиназы печени, содержания аргинина и повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови.

По-видимому, в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеет повышение активности L-аргинин-NO системы, утечка L-аргинина в цикл мочевины и усиленное его использование в процессах мочевинообразования, а уровень мочевины в крови, регулируя активность L-аргинин-NO системы и аргиназы печени, определяет их характер и выраженность.

Таким образом, есть основания полагать, что в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеют активность аргиназы и детоксикационной функции печени, утечка аргинина из цикла мочевины в цикл NO, что имеет высокую значимость в механизмах эндогенного антипиреза.

Полученные данные важны для понимания значимости активности аргиназы печени, детоксикационной функции печени и уровня мочевины в крови в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования защитно-приспособительных реакций, а также вносят вклад в развитие представлений о патогенезе лихорадочных состояний и о механизмах эндогенного антипиреза.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Гершенович, З. С. Мочевина в живых организмах / З. С. Гершенович, А. А. Кричевская, А. И. Лукаш; под ред. З. Г. Броневичкой. – Ростов н/Д: Изд-во Ростов. гос. ун-та. – 1970. – 83 с.
2. Шугалей, В. С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В. С. Шугалей, Л. С. Козина // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 8. – С. 1199–1202.

3. О значимости аргиназы печени, монооксида азота и мочевины крови в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, С. А. Жадан, Д. М. Писарик, Ф. И. Висмонт // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Мн., 2021. – Вып. 11. – С. 433–438.
4. Lorzynski, G. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle / G. Lorzynski, Ch. V. Suschek, V. Kolb-Bachoten // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>
5. Clinical Consequences of Urea Cycle Enzyme Deficiencies and Potential links to Arginine and Nitric Oxide Metabolism / F. Scaglia, N. Brunetti-Pierri, S. Kleppe [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2004. – Vol. 134, N 10, Suppl. – P. 2775S–2782S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2775s>
6. Gerstberger, R. Nitric Oxide and Body Temperature Control / R. Gerstberger // *American Physiological Society*. – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
7. Степанова, Н. А. О роли монооксида азота в регуляции функции щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук*. – 2003. – № 1. – С. 36–41.
8. Gourine, A. V. Pharmacological evidence that nitric oxide can act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits / A. V. Gourine // *General Pharmacology: The Vascular System*. – 1995. – Vol. 26, N 4. – P. 835–841. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00240-n](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00240-n)
9. Getz, G. S. Arginine/Arginase NO NO NO / G. S. Gets, C. A. Reardon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, N 2. – P. 237–240. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000202014.54609.9d>
10. Morris, S. M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge / S. M. Morris // *The Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol. 137, N 6. – P. 1602S–1609S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1602s>
11. Durante, W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F. K. Johnson, R. A. Johnson // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2007. – Vol. 34, N 9. – P. 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x>
12. Висмонт, А. Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
13. Активность аргиназы и протеолитические процессы в мозге и печени крыс в ходе акклимации к холоду / В. С. Шугалей [и др.] // *Украинский биохимический журнал*. – 1981. – Т. 53, № 5. – С. 110–113.
14. Абдуллаев, Р. А. Активность аргиназы мозга и печени при гипотермии / Р. А. Абдуллаев, Э. З. Эмирбеков // *Украинский биохимический журнал*. – 1991. – Т. 63, № 2. – С. 108–111.
15. Висмонт, А. Ф. Об участии монооксида азота в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки / А. Ф. Висмонт, Ф. И. Висмонт // *Кислород и свободные радикалы: материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 14–15 мая 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; под. ред. В. В. Зинчука*. – Гродно, 2014. – С. 24–26.
16. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, J. R. Huizenga, P. L. Jansen // *Clinical Chemistry*. – 1995. – Vol. 41, N 6. – P. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>
17. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
18. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Analytical Biochemistry*. – 1971. – Vol. 39, N 2. – P. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
19. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М.: Медицина, 1973. – 287 с.
20. Scibior, D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
21. Дмитренко, Н. П. Аргинин: Биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // *Український хімотерапевтичний журнал*. – 2008. – № 1–2. – С. 137–141.
22. Boucher, J. L. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization / J. L. Boucher, C. Moali, J. P. Tenu // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1999. – Vol. 55, N 1. – P. 1015–1028. <https://doi.org/10.1007/s000180050352>
23. Carvajal, N. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids / N. Carvajal, S. D. Cederbaum // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology*. – 1986. – Vol. 870, N 2. – P. 181–184. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(86\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0167-4838(86)90219-0)
24. Treatment with the arginase inhibitor N<sup>ω</sup>-hydroxy-nor-L-arginine improves vascular function and lowers blood pressure in adult spontaneously hypertensive rat / T. Bagnost, A. Berthelot, M. Bouhaddi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, N 6. – P. 1110–1118. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282fcc357>
25. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo* / D. D. Rees, R. M. J. Palmer, R. Schulz [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1990. – Vol. 101, N 3. – P. 746–752. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14151.x>
26. Wu, Ch.-Ch. Comparison of the effects of aminoguanidine and N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat / C. C. Wu, H. Ruetten, Ch. Thiemermann // *European Journal of Pharmacology*. – 1996. – Vol. 300, N 1–2. – P. 99–104. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00877-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00877-2)
27. Зинчук, В. В. Об участии L-аргинин-NO пути в регуляции кислородтранспортной функции крови и поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме при перегревании и пирогеналовой лихорадке /

В. В. Зинчук, Ф. И. Висмонт // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности: сб. ст. / науч. ред.: В. Н. Гурин, В. А. Кульчицкий, А. Г. Чумак. – Мн., 1998. – С. 112–114.

28. Role of Nitric Oxide in Thermoregulation and Hypoxic Ventilatory Response in Obese Zucker Rats / H. Nakano, Sh.-D. Lee, A. D. Ray [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164, N 3. – P. 437–442. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010142>

29. Висмонт, Ф. И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни / Ф. И. Висмонт // *Клиническая патофизиология*. – 2024. – Т. 30, № S2. – С. 29.

30. Шуст, О. Г. Роль функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2000. – № 8. – С. 23–25.

31. 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. 29–30.

## References

1. Gershenovich Z. S., Krichevskaya A. A., Lukash A. I. *Urea in living organisms*. Rostov-on-Don, Publishing House of Rostov State University, 1970. 83 p. (in Russian).

2. Shugalei V. S., Kozina L. S. Urea content and arginase activity in rat organs during cold acclimation. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova* [Physiological journal of the USSR named after I. M. Sechenov], 1977, vol. 63, no. 8, pp. 1199–1202 (in Russian).

3. Vismont A. F., Zhadan S. A., Pizarik D. M., Vismont F. I. On the importance of liver arginase, nitric monoxide and blood urea in the regulation of body temperature in endotoxin fever. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenziurnyyi ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov* [BSMU at the forefront of medical science and practice: a peer-reviewed annual collection of scientific papers]. Minsk, 2021, iss. 11, pp. 433–438 (in Russian).

4. Lerzynski G., Suschek Ch. V., Kolb-Bachoten V. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle. *Nitric Oxide*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>

5. Scaglia F., Brunetti-Pierri N., Kleppe S., Marini J., Carter S., Garlick P., Jahoor F., O'Brien W., Lee B. Clinical Consequences of Urea Cycle Enzyme Deficiencies and Potential links to Arginine and Nitric Oxide Metabolism. *Nutrition*, 2004, vol. 134, no. 10, suppl., pp. 2775S–2782S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2775s>

6. Gerstberger R. Nitric Oxide and body temperature control. *American Physiological Society*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>

7. Stepanova, N. A., Vismont F. I. On the role of nitrogen monoxide in the regulation of thyroid function, liver detoxication function and body temperature in endotoxin fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biologicheskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2003, no. 1, pp. 36–41 (in Russian).

8. Gourine A. V. Pharmacological evidence that nitric oxide can act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1995, vol. 26, no 4, pp. 835–841. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00240-n](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00240-n)

9. Getz G. S., Reardon C. A. Arginine/arginase NO NO NO. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 2, pp. 237–239. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000202014.54609.9d>

10. Morris S. M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 6, pp. 1602S–1609S.

11. Durante W., Johnson F. K., Johnson R. A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2007, vol. 34, no. 9, pp. 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x>

12. Vismont A. F., Lobanok L. M. On the participation of urea and arginase of the liver in the processes of thermoregulation during endotoxin fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2010, no. 4, pp. 20–24 (in Russian).

13. Shugalei V. S., Ananyan A. A., Lomakina L. V., Arutyunyan L. S. Arginase activity and proteolytic processes in the brain and liver of rats during cold acclimation. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal = Ukrainian Biochemical Journal*, 1981, vol. 53, no. 5, pp. 110–113.

14. Abdullaev R. A., Emirbekov E. Z. Activity of arginase in the brain and liver during hypothermia. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal = Ukrainian Biochemical Journal*, 1991, vol. 63, no 2, pp. 108–111.

15. Vismont A. F., Vismont F. I. On the participation of nitrogen monoxide in the mechanism of antipyretic action of urea under conditions of endotoxin fever. *Kislород i svobodnye radikaly: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Grodno, 14–15 maya 2014 goda* [Oxygen and free radicals: Proceedings of the Republican scientific and practical conference, Grodno, May 14–15, 2014]. Grodno, 2014, pp. 24–26 (in Russian).

16. Moshage H., Kok B., Huizenga J. R., Jansen P. L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, 1995, vol. 41, no. 6, pp. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>

17. Kamyshnikov V. S. *Handbook of Clinical Biochemical Research and Laboratory Diagnostics*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2004. 911 p. (in Russian).

18. Geyer J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 1971, vol. 39, no. 2, pp. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)

19. Park D. V. *The Biochemistry of Foreign Compounds*. Oxford, Pergamon Press Ltd., 1968. 269 p.
20. Scibior D., Czeczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej = Advances in hygiene and experimental medicine*, 2004, no. 58, pp. 321–332 (in Polish).
21. Dmitrenko N. P., Kishko T. O., Shandrenko S. G. Arginine: biological effect, effect on the synthesis of nitric oxide. *Ukrains'kii khimioterapevtichnii zhurnal [Ukrainian chemotherapeutic journal]*, 2008, no. 1–2, pp. 137–141 (in Russian).
22. Boucher J. L., Moali C., Tenu J. P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1999, vol. 55, no 1., pp. 1015–1028. <https://doi.org/10.1007/s000180050352>
23. Carvajal N., Cederbaum S. D. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1986, vol. 870, no. 2, pp. 181–184. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(86\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0167-4838(86)90219-0)
24. Bagnost T., Berthelot A., Bouhaddi M., Laurant P., André Cl., Guillaume Y., Demougeot C. Treatment with the arginase inhibitor N<sup>ω</sup>-hydroxy-nor-L-arginine improves vascular function and lowers blood pressure in adult spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension*, 2008, vol. 26, no. 6, pp. 1110–1118. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282fcc357>
25. Rees D. D., Palmer R. M. J., Schulz R., Hodson H. F., Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo*. *British Journal of Pharmacology*, 1990, vol. 101, no. 3, pp. 746–752. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14151.x>
26. Wu Ch.-Ch., Ruetten H., Thiernemann Ch. Comparison of the effects of aminoguanidine and N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 1996, vol. 300, no 1–2, pp. 99–104. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00877-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00877-2)
27. Zinchuk V. V., Vismont F. I. On the participation of the L-arginine-NO pathway in the regulation of oxygen transport function of the blood and the maintenance of prooxidant-antioxidant balance in the body during overheating and pyrogenital fever. *Rol' monooksida azota v protsessakh zhiznedejatel'nosti: sbornik statei [The role of nitrogen monoxide in life processes: a collection of articles]*. Minsk, 1998, pp. 112–114.
28. Nakano H., Lee S. D., Ray A. D., Krasney J. A., Farkas G. A Role of Nitric Oxide in Thermoregulation and Hypoxic Ventilatory Response in Obese Zucker Rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, vol. 164, no. 3, pp. 437–442. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010142>
29. Vismont F. I. The importance of the liver detoxication function and endotoxemia in the occurrence of dysregulation and the formation of pre-disease. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical pathophysiology*, 2024, vol. 30, no. S2, p. 29 (in Russian).
30. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravookhraneniye = Healthcare*, 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
31. Vismont F. I., Grishchenko K. N. Participation of Kupffer cells and hepatocytes in the formation of thermoregulatory reactions of the body to the action of endotoxin. *Zdravookhraneniye = Healthcare*, 2001, no. 8, pp. 29–30 (in Russian).

### Информация об авторе

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

### Information about the author

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by