

Висмонт Франтишек Иванович, Степанова Наталья Александровна
**О РОЛИ МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ
ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, ТИРЕОИДНОГО
СТАТУСА И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ
ЛИХОРАДКЕ**

В экспериментах на крысах и кроликах установлено, что действие в организме ЛПС приводит к активации системы гипофиз – щитовидная железа, процессов ПОЛ, детоксикации в печени, а также к подъему температуры тела. Предварительное введение ингибиторов NO-синтазы (L-NNA, L-NAME) ослабляет лихорадочную реакцию на эндотоксин, препятствует активации детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа. Развитие пирогеналовой лихорадки в условиях блокады синтеза NO сопровождается менее выраженными изменениями процессов ПОЛ и активности антиоксидантной системы в плазме крови и печени. Выявлено, что действие в организме блокаторов NO-синтазы ослабляет гипотермию, изменения содержания общего белка и альбуминов, продуктов ПОЛ, а также тиреоидного статуса, вызываемые гепатотропным ядом СС14. Ключевые слова: монооксид азота, детоксикационная функция печени, эндотоксиновая лихорадка, тиреоидный статус.

In experiments on rats and rabbits it was established, that action of LPS in the organism led to the activation of the hypophysis – thyroid gland system, detoxication processes in the liver and also to the elevation of body temperature. Preliminary injection of NO-synthase inhibitors (L-NNA, L-NAME) diminished febrile response to endotoxin, prevented activation of detoxication function of the liver and hypophysis – thyroid gland system. The development of the endotoxin fever in conditions of NO blockers action is characterized by attenuation of lipid peroxidation (POL) and antioxidant activity changes in blood and liver. It was found that action of the NO-synthase blockers in the rat attenuates hypothermia, changes of common protein, albumin, POL products content in the blood, and also thyroid status, caused by hepatotoxic poison СС14.

Key words: nitric oxide, detoxication function of the liver, endotoxin fever, thyroid status.

Монооксид азота (NO) функционирует в биологических системах как высокоэффективный регулятор метаболизма, влияющий на протекание различных физиологических и патологических процессов. Рядом исследователей показано, что NO имеет важное значение в регуляции температуры тела [12, 15] и активности клеток печени [8], между которыми существует тесная взаимосвязь [16].

В литературе имеются сведения о том, что от функционального состояния печени, функции гепатоцитов и клеток Купфера зависит образование и уровень в крови целого ряда цитокинов - важнейших медиаторов «ответа острой фазы» и лихорадки, а также активность процессов деградации йодсодержащих гормонов щитовидной железы [9], имеющих важное значение в терморегуляции [13]. В то же время значение NO в формировании терморегуляторных реакций организма

на действие бактериальных эндотоксинов до сих пор мало изучено и во многом не ясно. Полностью отсутствуют данные о значимости NO в формировании тиреоидного статуса, регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при лихорадочных состояниях, вызываемых бактериальными эндотоксинами. Целью настоящего исследования является выяснение роли NO в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

Материалы и методы

Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160 – 220 г и кроликах массой 2,5 – 3,5 кг. Для создания общепринятой экспериментальной модели лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал (производство бакпрепаратов НИИ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), который вводили однократно кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутрибрюшинно в дозе 5,0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали путем однократного интрагастрального введения животным раствора CCl₄ (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1) в дозе 2,0 мл/кг кроликам и 5,0 мл/кг крысам. Для выяснения роли NO в процессах детоксикации и регуляции температуры тела использовали ингибиторы NO-синтазы L-NNA (NG-нитро-L-аргинин) и L-NAME (метилловый эфир NG-нитро-L-аргинина), которые вводили крысам внутрибрюшинно однократно в дозе 20 мг/кг и 25 мг/кг соответственно. Температуру кожи, как и ректальную температуру, измеряли у крыс и кроликов с помощью электротермометра ТПЭМ-1. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции “средних молекул” (СМ) в плазме крови и степени ее токсичности (СТК). О ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в положении на боку [5]. Определение содержания в крови СМ проводили методом, разработанным В. М. Моиним и соавт. [6], СТК способом, предложенным О. А. Радьковой и соавт. [7]. Концентрацию общего белка в плазме определяли рефрактометрическим методом [4]. Для определения содержания альбуминов использовали метод, описанный В. С. Камышниковым [2]. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты по концентрации α-токоферола (α-ТФ) и активности каталазы (КТ). Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически модифицированным методом М. Mihbra,

М. Uchiyama [14]. Определение концентрации ДК проводилось спектрофотометрически по методу, предложенному В. А. Костюком и др. [3]. Для определения уровня ОШ использовался спектрофотометрический метод В. L. Fletcher et al. [11]. Содержание α-ТФ в крови и ткани печени определяли флюоресцентным методом [10]. Активность КТ определяли колориметрическим методом [1]. Содержание в плазме крови ТТГ и йодсодержащих гормонов щитовидной железы определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства ИБОХ НАН Беларуси. Все полученные данные обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В опытах на крысах и кроликах установлено, что действие в организме ЛПС приводит к повышению температуры тела животных, активации процессов ПОЛ, детоксикационной функции печени и активности системы гипофиз - щитовидная железа, а также к снижению содержания общего белка и альбуминов в крови. Ректальная температура у кроликов (n=8) повышалась на 0,6°C, 1,0°C и 1,6°C (p<0,001) через 30, 60 и 120 мин. после введения препарата соответственно, по сравнению с животными контрольной группы (внутривенная инъекция апиrogenного физ. раствора). Введение крысам ЛПС приводило к медленному нарастанию температуры тела и слабовыраженной гипертермии. Ректальная температура у крыс повышалась на 1,2°C и 1,1°C (p<0,001, n=12), соответственно, через 120 и 180 мин. после инъекции препарата. Длительность наркотического сна у крыс на высоте пирогеналовой лихорадки (через 120 и 180 мин. после введения ЛПС) уменьшалась на 23,0% (p<0,05, n=9) и 25,3% (p<0,05, n=7) и составляла соответственно 22,0±2,26 и 20,0±2,20 мин. Действие в организме животных бактериального эндотоксина через 2 ч после инъекции приводило к незначительному повышению в плазме крови содержания СМ (на 17%, p<0,05, n=6) и достоверно не сказывалось на СТК.

Выявлено, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам, через 120 и 180 мин. после инъекции, приводит к понижению в плазме крови концентрации общего белка на 9,4%, (p<0,05, n=9) и на 16,9 %, (p<0,05, n=8) соответственно. Содержание белка у животных контрольной группы, получивших физ. раствор составляло 67,8±0,94 г/л (n=8). Уровень альбуминов через 120 и 180 мин. после инъекции пирогенала понижался до 14,9±1,07 г/л (на 20,3%, p<0,05, n=8) и 12,9±0,91 г/л (на 29,9%, p<0,05, n=8) соответственно.

Установлено, что действие ЛПС в организме сопровождается активацией процессов ПОЛ. Так, количество ДК в печени увеличивалось на 22,7% (p<0,05, n=7) и 33,9% (p<0,05, n=7) через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина, а в плазме крови на 11,2 % (p<0,05, n=7) на 180 мин. пирогеналовой лихорадки. Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала, соответственно, на 16,0% (p<0,05, n=7) и 19,2% (p<0,05, n=7), в плазме крови на 70,8% (p<0,05, n=7) и 91,5% (p<0,05, n=7). Уровень ОШ повышался в плазме на 95,1% (p<0,05, n=7) и 128,1% (p<0,05, n=7). У животных контрольной группы (n=7) через 180 мин. после инъекции физ. раствора концентрация ДК, МДА, и ОШ в плазме крови и печени была равной соответственно 0,62±0,030 и 15,1±1,07 DA233 /мл, 0,81±0,072 Ммоль/мл и 15,6±0,48 мМоль/г ткани, 3,71±0,61 и 138,2±12,86 ЕД/мл. Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс через 180 мин. после инъекции приводит к снижению концентрации а-ТФ на 37,9% (p<0,05, n=8) и 15,8% (p<0,05, n=7) в плазме крови и печени соответственно. Активность КТ плазмы крови через 120 и 180 мин. после введения пирогенала снижалась на 20,1% (p<0,05, n=8) и 24,8% (p<0,05, n=7). Содержание а-ТФ и активность КТ в плазме крови и печени у крыс (n=7) в контроле составляла 2,29±0,211 и 96,1±8,30 мкМоль/мл, 12,6±2,83 ЕД/мл и 321,0±27,0 ЕД/г ткани соответственно.

Установлено, что в условиях пирогеналовой лихорадки в плазме крови крыс повышалась концентрации ТТГ на 26,7% (p<0,05, n=8) и 38,5% (p<0,05, n=10) через 120 и 180 мин. после инъекции ЛПС, снижался уровень Т3 на 30,8%

($p < 0,05$, $n=10$) и повышалось содержание Т4 на 24,3% ($p < 0,05$, $n=10$) на 180 мин. эндотоксиновой лихорадки.

Действие ЛПС у кроликов ($n=6$) через 30 и 60 мин после введения экзопирогена в кровотоки вызывало повышение в плазме крови уровня ТТГ на 22,1% ($p < 0,05$) и 26,7% ($p < 0,05$), снижение концентрации Т4 на 51,1% ($p < 0,05$) и 24,3% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация Т3 снижалась на 35,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным уровнем, если действие препарата длилось 60 мин. Содержание ТТГ, Т3 и Т4 в плазме крови у животных контрольной группы ($n=8$), через 30 и 60 мин. после введения в кровотоки апириногенного физ. раствора, составляло: $31,2 \pm 2,15$ мМЕ/л, $8,9 \pm 0,63$ нМоль/л, $72,1 \pm 12,30$ нМоль/л и $30,5 \pm 2,84$ мМЕ/л, $8,5 \pm 0,60$ нМоль/л, $73,6 \pm 10,21$ нМоль/л.

Выявлено, что в условиях поражения печени СС14 у крыс и кроликов угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела, концентрация общего белка и альбуминов, Т3, Т4, ТТГ в плазме, а также активируются процессы ПОЛ в крови и печени, развивается стойкая и выраженная гипотермия. Так через 12 и 24 ч после введения в желудок масляного раствора СС14 у крыс ректальная температура снижалась, соответственно, на $1,2 \pm 0,12^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=12$) и на $1,7 \pm 0,13^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=10$). У кроликов интрагастральное введение масляного раствора СС14 вызывало снижение ректальной температуры на $1,1 \pm 0,10^\circ\text{C}$ и $1,5 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) через 12 и 24 ч соответственно.

В опытах на крысах также выявлено, что интрагастральное введение животным масляного раствора СС14 приводит к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ через 12 и 24 ч от момента затравки животных СС14 повышалась на 28,2% ($p < 0,05$, $n=7$) и 39,1% ($p < 0,05$, $n=7$). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковым в контроле на 48,1% ($p < 0,05$, $n=6$) и 70,1% ($p < 0,05$, $n=7$) соответственно. ПНС у крыс через 12 и 24 ч после введения раствора СС14 возрастала, по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 22,3% ($p < 0,05$, $n=8$) и 25,8% ($p < 0,05$, $n=9$) соответственно. Длительность наркотического сна у животных ($n=7$) в контрольной группе (через 12 и 24 ч после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5,0 мл/кг) составила $22,8 \pm 2,16$ и $27,0 \pm 1,73$ мин соответственно.

В опытах на крысах также выявлено, что интрагастральное введение масляного раствора СС14 через 12 и 24 ч приводит к снижению в плазме крови концентрации общего белка до $59,8 \pm 1,29$ г/л (на 7,3%, $p < 0,05$, $n=10$) и $56,6 \pm 1,61$ г/л (на 9,6 %, $p < 0,05$, $n=8$) соответственно. Уровень альбуминов при этом снижался до $14,3 \pm 1,20$ г/л (на 18,8%, $p < 0,05$, $n=10$) и $12,1 \pm 1,03$ г/л (на 29,3%, $p < 0,05$, $n=8$).

Установлено, что действие СС14 в организме животных сопровождается активацией процессов ПОЛ в крови и печени. Так, через 24 ч после введения в желудок масляного раствора СС14 уровень ДК, МДА и ОШ повышался в плазме крови на 19,2% ($p < 0,05$, $n=8$), 30,1% ($p < 0,05$, $n=7$) и 78,3% ($p < 0,05$, $n=8$). В печени содержание ДК возрастало на 18,5% ($p < 0,05$, $n=8$), МДА – на 32,6% ($p < 0,05$, $n=7$), ОШ – на 41,1% ($p < 0,05$, $n=8$).

Выявлено, что в этих условиях в организме у крыс, наряду с интенсификацией процессов ПОЛ в крови и печени, происходит угнетение антиоксидантной

системы в исследуемых тканях. Так, через 24 ч после затравки отмечалось снижение на 29,1% ($p < 0,05$, $n=8$) и 29,2% ($p < 0,05$, $n=8$) концентрации а-ТФ, а также активности КТ на 31,5% ($p < 0,05$, $n=8$) и 38,3% ($p < 0,05$, $n=7$) в плазме крови и печени соответственно.

Острое токсическое поражение печени СС14 у крыс ($n=8$) сопровождалось также выраженным угнетением системы гипофиз – щитовидная железа. Так, через 24 ч после введения животным гепатотропного яда наблюдалось снижение в плазме крови уровней Т3 – на 43,0 % ($p < 0,05$), Т4 – на 62,7 % ($p < 0,05$) и ТТГ – на 28,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла).

В опытах на крысах и кроликах выявлено, что пиретическая реакция на введение в организм ЛПС предупреждается предварительным интрагастральным введением животным за 24 ч до инъекции ЛПС раствора СС14. Показано, что действие ЛПС в условиях предварительной затравки животных СС14 не только не вызывает повышения температуры тела, но и сопровождается более значительным снижением концентрации Т3 и повышением (а не понижением, как у животных контрольной группы) концентрации Т4 в плазме крови. Уровень ТТГ при этом достоверно не изменялся. Следовательно, процессы детоксикации и уровень Т3 в крови, который во многом определяется функциональной активностью печени, процессами дейодирования в ней [9], являются важными факторами поддержания температурного гомеостаза и имеют существенное значение для развития эндотоксиновой лихорадки.

В опытах на крысах установлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA в дозе 20 мг/кг - дозе, не влияющей на температуру тела, через 120 мин. после инъекции препарата, сопровождается снижением детоксикационной функции печени и активности системы гипофиз – щитовидная железа (рис. 1). Так через 120 мин. после внутрибрюшинного введения L-NNA в плазме крови крыс наблюдалось снижение концентрации ТТГ на 32,7%, Т3 на 19,5% по отношению к контролю (введение физ. раствора). Содержание Т4 в этих условиях достоверно не изменялось. ПНС у крыс через 2 ч после введения L-NNA возрастала по сравнению с животными, получавшими внутрибрюшинно физ. раствор, на 28,2% ($p < 0,05$, $n=10$) и составляла $31,9 \pm 2,85$ мин. Показатели, характеризующие активность процессов ПОЛ и состояние системы антиоксидантной защиты в крови и печени в условиях действия в организме L-NNA достоверно не отличались от контрольных.

В опытах на кроликах ($n=8$) показано, что лихорадочная реакция, вызываемая введением ЛПС, ослабляется предварительным введением в организм животных как L-NNA (20 мг/кг), так и L-NAME (25 мг/кг). Так, через 120 минут после инъекции ЛПС, в условиях предварительного (за 30 минут до инъекции эндотоксина) введения в кровоток L-NNA ректальная температура повышалась с $38,8 \pm 0,120^{\circ}\text{C}$ до $39,9 \pm 0,130^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$), в то время как у животных контрольной группы ($n=7$) с $38,7 \pm 0,100^{\circ}\text{C}$ до $40,3 \pm 0,200^{\circ}\text{C}$. Установлено, что предварительное введение в организм животных блокаторов синтеза NO не только ослабляет лихорадочную реакцию на действие эндотоксина, но и препятствует активации детоксикационной функции печени и системы гипофиз – щитовидная железа в этих условиях (рис. 1). Так, ПНС через 120 мин. после внутрибрюшинного

введения ЛПС у крыс, предварительно получавших L-NNA, за 30 мин. перед введением эндотоксина, по сравнению с животными контрольной группы (действие только ЛПС), была больше на 21,7% ($p < 0,05$, $n=7$) и составляла $26,8 \pm 2,57$ мин. Обнаружено, что действие бактериального эндотоксина через 120 мин. после инъекции, в условиях угнетения активности NO-синтазы, сопровождается более выраженным снижением уровня Т3 (на 19%, $p < 0,05$) и снижением, а не повышением, как при действии ЛПС, уровней ТТГ и Т4 в плазме крови на 26,4% ($p < 0,05$) и 34,6% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем (действие ЛПС).

Выявлено, что развитие пирогеналовой лихорадки в условиях блокады синтеза NO сопровождается менее выраженными изменениями процессов ПОЛ и активности антиоксидантной системы в плазме крови и печени.

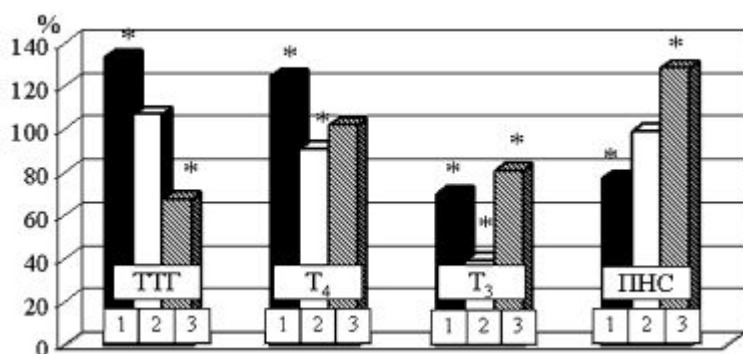


Рис. 1. Изменение содержания ТТГ, Т₄ и Т₃ в плазме крови и продолжительности наркотического сна (ПНС) (в % по отношению к контролю - введение физ. раствора) у крыс через 120 мин после внутривенного введения: ЛПС (1), ЛПС в условиях действия L-NNA (2), L-NNA (3)
*Изменения достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$)

Установлено, что предварительное введение в организм блокатора синтеза NO L-NNA не только ослабляет лихорадочную реакцию, но и развитие гипотермии на действие гепатотропного яда СС14. Действие СС14 в организме у крыс ($n=7$), предварительно получивших (за 30 минут до затравки) L-NNA, сопровождается менее значимым снижением концентрации общего белка и альбуминов в плазме крови и менее выраженными изменениями в системе гипофиз – щитовидная железа. Обнаружено, что действие СС14 в организме в этих условиях сопровождается менее значимым снижением уровня Т3 (на 26,2%, $p < 0,05$), Т4 (на 44,7% $p < 0,05$) и увеличением концентрации ТТГ (на 59% $p < 0,05$) в плазме крови по сравнению с животными контрольной группы, получившими только СС14.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что в изменениях детоксикационной функции печени, уровня йодтиронинов в плазме крови и формировании терморегуляторных реакций организма при эндотоксиновой лихорадке участвует NO. По-видимому, NO в печени способствует повышению функциональной активности гепатоцитов и протеканию процессов детоксикации в них. Развитие эндотоксиновой лихорадки у экспериментальных животных в условиях действия в организме веществ, ингибирующих NO-синтазу, сопровождается менее выраженными изменениями детоксикационной функции печени, активности системы гипофиз – щитовидная

железа, процессов ПОЛ в крови и печени и не столь значимым подъемом температуры тела.

Вероятно, NO, его продукция в организме, как прямо, так и опосредованно, через активацию процессов детоксикации, ПОЛ, дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы в печени, а соответственно, регуляцию тиреоидного статуса организма, определяет направленность и выраженность изменений процессов теплообмена и температуры тела на действие бактериального эндотоксина. Количество и продолжительность генерации NO в печени определяя активность процессов ПОЛ в ней, по-видимому, является одним из факторов регуляции функции гепатоцитов и их устойчивости к повреждающему действию гепатотропных ядов, токсинов бактериального и не бактериального происхождения.

Литература

1. Боборико Т. Л., Маслова Г. Т., Леонтьев В. Н. Определение каталазной активности в биологическом материале. - М., 1988.- Деп. в ВИНТИ. - № 1512 – В88.
2. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - Минск, 2000. - Т. 1. - 495 с.
3. Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопросы мед. химии. – 1984.- № 4. – С. 125-127.
4. Лемперт М. Д. Биохимические методы исследования. – Кишинев, 1968. – 295 с.
5. Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений: Пер. с англ. - М., 1973.
6. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях. А. с. 1520445 СССР, А1№33/50./ Моин В.М., Николайчик В.В., Кирковский В.В. и др.- № 4323421/28-14; заявлено 02.11.87; опубликовано 07.11.89. Бюл. №41.
7. Способ определения токсичности биологических жидкостей. А. с. 1146570 СССР, G 01 № 1/28, А61 В 10/00 / Горьк. мед. ин-т. Радькова О.А., Бояринов Г.А., Балишина И. Н., Крылов К. В. (СССР). №1/28; №345 8007/28-13; заявл.; 23.06.82; опублик. 23.03.85. Бюл. №11-2с.
8. Тэйлор Б.С., Ларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. - 1998. - 63, № 7. - С. 905-923.
9. Фабри З. П., Пащенко А. Е., Заячук П. П. Функциональная активность щитовидной железы и распределение ее гормонов в периферических тканях при экспериментальном поражении печени // Укр. биохим. журн. – 1985. - Т.57, №2. - С. 84-87.
10. Черняускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуорометрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. - № 6. - С. 362-365.
11. Fletcher B. L., Dilbord C. J., Tappel A. L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsoms // Anal. Biochem. - 1973. - Vol. 52, N 1. - P. 1-9.
12. Gerstberger R. Nitric oxide and body temperature control // News Physiol. Sci. - 1999. - Vol. 14, № 2. - P. 30-36.

13. Kuchuk E. N., Vismont F. I. Role of iodine-containing thyroid hormones in the regulation of body temperature in conditions of heating and endotoxin fever // *Medico – biological problems of thermophysiology*. Ed. by V. N. Gourine. Minsk, 2002. - P. 81-83.
14. Mihara M., Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Anal. Biochem.* - 1978. - Vol. 86, N 1. - P. 271-278.
15. Scammell T. E., Elmquist J. K., Saper C. B. // Inhibition of nitric oxide synthase produced hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever // *Am. J. Physiol.* - 1996.- Vol. 271, P. 333-338.
16. Vismont F. I., Shust O. G., Kuchuk E. N. Involvement of the detoxication function of the liver and endogenous proteinase inhibitors in the mechanisms of formation of thermoregulatory responses to endotoxin // *Recent advances of thermal biology*. Ed. by V. N. Gourine. Minsk, 1999. - p. 127-131.