

ISSN 1561-8323 (print)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 612.57:612.118.22

Поступило в редакцию 30.08.2017

Received 30.08.2017

Член-корреспондент Ф. И. Висмонт*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь***ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ L-АРГИНИНА
В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ**

Аннотация. В опытах на крысах и кроликах с использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода показано, что аргинин плазмы крови и ликвора участвует в центральных нейрохимических механизмах терморегуляции при эндотоксической лихорадке, изменяя хемореактивные свойства церебральных нейронов и импульсную активность теплочувствительных нейронов терморегуляторных структур мозга. Установлено, что введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровоток в дозе 20 мг/кг оказывает выраженное антипиретическое действие. Обнаружено, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам меченого по углероду аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции эндотоксина *E. coli*) происходит понижение уровня радиоактивности в плазме крови и значительное увеличение в ликворе и ткани гипоталамуса. Выявлено, что хотя содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс L-аргинина солянокислого (100 мкг) не изменяются по сравнению с данными показателями животных в контроле, однако хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина. Обнаружено, что L-аргинин солянокислый (100 мкг) после введения в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при перегревании тела животного. По-видимому, в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина в условиях эндотоксической лихорадки лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину.

Ключевые слова: центральные адренореактивные системы, хемореактивные свойства нейронов, аргинин, эндотоксическая лихорадка, антипиретическое действие

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Центральные нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях эндотоксической лихорадки / Ф. И. Висмонт // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 6. – С. 89–95.

Corresponding Member Frantisek I. Vismont*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus***CENTRAL NEUROCHEMICAL MECHANISMS OF ANTIPYRETIC ACTION OF L-ARGININE
UNDER ENDOTOXIN FEVER CONDITIONS**

Abstract. The experiments on rats and rabbits using modern physiological, biochemical methods of research and pharmacological approach have shown that arginine of blood plasma and liquor participates in central neurochemical mechanisms of thermoregulation during endotoxin fever, changing the chemoreactive properties of cerebral neurons and the impulsive activity of heat-sensitive neurons brain thermoregulatory structures. It has been established that the administration of L-arginine hydrochloride into the brain ventricles at a dose of 100 µg per animal or into the blood stream at a dose of 20 mg/kg causes the pronounced antipyretic effect. In 30 minutes after the intravenous administration of carbon-labeled arginine hydrochloride (25 µCi/kg) at the height of endotoxin fever (60 minutes after the injection of endotoxine *E. coli*), the radioac-

tivity level in the blood plasma decreases and significantly increases in cerebrospinal fluid and hypothalamus tissue in rabbits. It has been revealed that although the content and speed of norepinephrine turnover in the hypothalamus after the introduction of L-arginine hydrochloride (100 µg) into the ventricles of the rats does not change in comparison with control animals, however, the chemoreactive properties of the thermoregulatory structures of the brain change, which manifests itself in a change in the expression and duration of thermoregulatory effects of the central action of norepinephrine and acetylcholine. It has been found that L-arginine hydrochloride (100 µg) after being introduced into the brain ventricles stimulates the growth of the impulse activity of heat-sensitive neurons of the medial preoptic region of the anterior hypothalamus in rabbits, caused by an increase in the brain temperature when the animal body is overheated. Apparently, the basis of one of the mechanisms of the antipyretic action of arginine under endotoxin fever conditions is the change in adreno- and cholinoreactive properties of cerebral neurons and, in particular, the increase in the sensitivity of brain adrenoceptors to noradrenaline.

Keywords: central adrenoactive systems, chemoreactive properties of neurons, arginine, endotoxin fever, antipyretic action

For citation: Vismont F. I. Central neurochemical mechanisms of antipyretic action of L-arginin under endotoxine fever conditions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 6, pp. 89–95 (in Russian).

Введение. Выяснение механизмов регуляции и поддержания процессов жизнедеятельности в норме и при патологии является одной из важнейших задач современной физиологии и медицины. В последнее время в нашей стране и за рубежом наблюдается повышение интереса к физиологии и биохимии, фармакологии и вопросам клинического применения аминокислот и их производных. Однако по проблеме влияния аминокислот на температуру тела, механизмов реализации их воздействия на терморегуляцию при лихорадке имеются лишь единичные разрозненные данные [1–3].

Ранее нами было показано, что как центральное, так и системное введение в организм L-аргинина оказывает выраженный антипиретический эффект в условиях лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином *E. coli* [2; 3], и что понижение функциональной активности центральных α-адренорецепторов имеет место в механизмах развития эндотоксиновой лихорадки [4; 5]. Однако механизмы антипиретического действия аминокислоты аргинина в условиях лихорадки, как и роль в них центральных адренореактивных систем организма, оставались неизученными.

Цель исследования – выяснить центральные механизмы антипиретического действия аминокислоты L-аргинина в условиях эндотоксиновой лихорадки.

Материалы и методы исследования. 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. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось «Нормами кормления лабораторных животных»¹. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Опыты проводили в строго определенное время (8–12 часов утра) из-за имеющихся в литературе данных 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.

Для создания общепринятой модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно в дозе 5 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг. Все наблюдения производили в термонейтральных условиях (20–22 °С).

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

¹ О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 // Полное собрание законодательства СССР [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.usrdoc.com. – Дата доступа: 01.04.2012.

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 %-ный 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 внутривентально 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, внутривентально). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [6]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали с помощью анализатора АМГ-1 каждые 4 с.

Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [7].

Для изучения распределения ¹⁴C-аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на высоте гипертермии, 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 и соавт. [8]. 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. 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 ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах установлено, что внутривентальное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3, 1,2, 1,8, 1,2 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, 1,3, 1,6 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.

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 участвует в центральных механизмах терморегуляции при

лихорадке. Для уточнения такой возможности нами было изучено влияние на температуру тела, некоторые эффекторные процессы и механизмы терморегуляции аминокислоты аргинина как при центральном, так и системном введении.

Как видно из графических данных, представленных на рис. 1, введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровоток 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 (полипноэ, вазодилатация поверхностных сосудов). После инъекции L-аргинина солянокислого крысам и кроликам в желудочки мозга в дозе 50 и 100 мкг на животное соответственно температура тела интактных животных в термонейтральных условиях (20–24 °С) не изменялась.

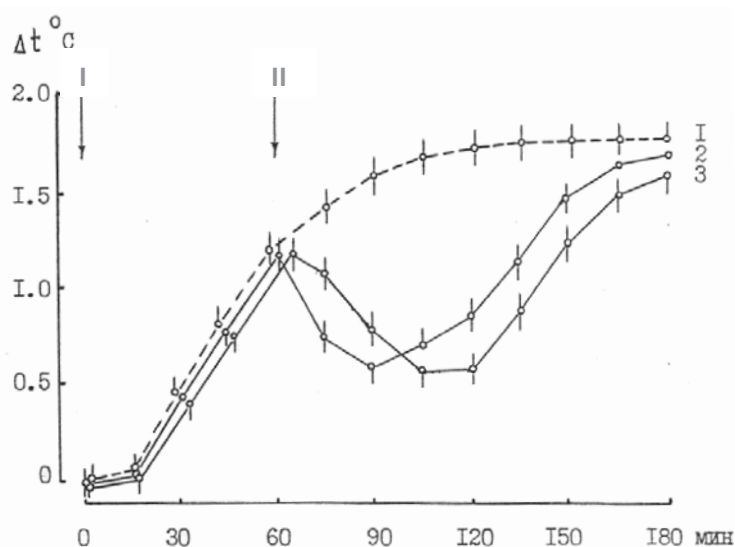


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксиновой лихорадки: 1 – ЛПС + бидистиллированная вода ($n = 20$); 2 – ЛПС + аргинин-НСl (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$); 3 – ЛПС + аргинин-НСl (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n – число опытов. I (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг); II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга или в кровоток препарата или бидистиллированной воды (в контроле)

Fig. 1. Body temperature change in rabbits under the influence of arginine hydrochloride in endotoxin fever conditions: 1 – LPS + bidistilled water ($n = 20$); 2 – LPS + arginine-HCl (100 µg, introduction into the ventricles of the brain, $n = 10$); 3 – LPS + arginine-HCl (20 mg/kg intravenously, $n = 16$), where n is the number of trials. I (arrow) – the moment of intravenous LPS injection (0.5 µg / kg); II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles or into the bloodstream drug or bidistilled water (in control)

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 эндотоксиновой лихорадки после введения в кровоток меченого по углероду аргинина солянокислого.

Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) по высоте эндотоксиновой лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение (по сравнению с животными контрольной группы) уровня радиоактивности (на 28,9 %, $p < 0,05$) в плазме крови, повышение (до 253 %, $p < 0,02$) в спинномозговой жидкости и увеличение (до 150 %, $p < 0,05$) в ткани гипоталамуса.

Таким образом, полученные данные дали основание полагать, что в условиях эндотоксиновой лихорадки идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга.

В серии исследований, проведенных 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 [4; 5], однако хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина.

В опытах на крысах выявлено, что центральное действие *l*-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное (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 эзеринном (5 мкг) уменьшались (рис. 2).

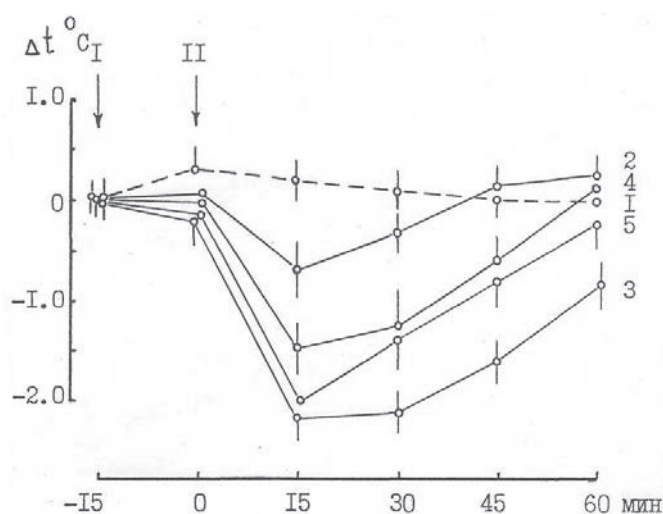


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-HCl + бидистиллированная вода, $n = 8$; 2 – бидистиллированная вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 – бидистиллированная вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринном (5 мкг), $n = 8$; 4 – аргинин-HCl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 – аргинин-HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринном (5 мкг), $n = 9$, где n – число животных в опыте. I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга аргинина-HCl (100 мкг) или бидистиллированной воды (в контроле); II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидистиллированной воды (в контроле)

Fig. 2. Body temperature change in rats under the influence of the central action of neurotransmitters in conditions of prior introduction of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidistilled water, $n = 8$; 2 – bidistilled water + norepinephrine (10 μg), $n = 9$; 3 – bidistilled water + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 8$; 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 μg), $n = 9$; 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 9$, where n is the number of animals in the experiment. I (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles arginine-HCl (100 μg) or bidistilled water (in control); II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles neurotransmitters or the bidistilled water (in control)

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 [9] 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 °С вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

Заключение. На основании полученных данных можно заключить, что в центральных нейрорхимических механизмах формирования терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина участвует аргинин плазмы крови и ликвора, который приводит к изменению хемореактивных свойств церебральных нейронов и повышению импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса – ведущей терморегуляторной структуры мозга. Таким образом, вмешательство в центральные нейрорхимические процессы с помощью аминокислоты L-аргинина или фармакологических веществ, способных направленно изменять содержание аминокислот в плазме и ликворе, может быть использовано в качестве эффективного средства коррекции процессов теплообмена, эндогенного антипиреза при лихорадке и повышение устойчивости организма к действию пирогенных факторов.

Список использованных источников

1. Висмонт, А. Ф. Антипиретический эффект L-валина у крыс и кроликов в условиях эндотоксической лихорадки / А. Ф. Висмонт, Ф. И. Висмонт // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 4. – С. 76–78.
2. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляционная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости медико-биологических наук. – 2008. – № 1–2. – С. 41–46.
3. 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.
4. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // Медицинский журнал. – 2007. – № 4(22). – С. 45–47.
5. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляционной патологии / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
6. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // J. Comp. Neurol. – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824. doi.org/10.1002/cne.901010307
7. Дорошенко, Е. М. Методические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ–2010: тез. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 126.
8. Iversen, L. L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions / L. L. Iversen, J. Glowinski // J. Neurochem. – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 671–682. doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x
9. Gordon, C. J. Integration in central processing in temperature regulation / C. J. Gordon, J. E. Heath // Annu. Rev. Physiol. – 1986. – Vol. 48, N 1. – P. 595–612. doi.org/10.1146/annurev.ph.48.030186.003115

References

1. Vismont A. F., Vismont F. I. Antipyretic effect of L-valine in rats and rabbits in endotoxin fever conditions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2011, vol. 55, no. 4, pp. 76–78 (in Russian).
2. Vismont F. I., Vismont A. F. Endotoxemia and dysregulation pathology. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2008, no. 1–2, pp. 41–46 (in Russian).
3. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of the neurotransmitter disregulation formation in the central structures of the body temperature regulation during bacterial endotoxemia. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2011, no. 2 (36), pp. 27–30 (in Russian).
4. Vismont F. I., Tret'yakovich E. A. On the role of central adrenoreactive systems in the mechanisms of antipyretic action of acupuncture in endotoxin fever in rabbits. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2007, no. 4 (22), pp. 45–47 (in Russian).
5. Vismont F. I., Vismont A. F. The role of endotoxemia in dysregulation pathology. *Zdravookhranenie = Healthcare*, 2008, no. 1–2, pp. 41–46 (in Russian).
6. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *The Journal of Comparative Neurology*, 1954, vol. 101, no. 3, pp. 801–824. doi.org/10.1002/cne.901010307

7. Doroshenko E. M. Methodical aspects and difficulties in the analysis of free (physiological) amino acids and related compounds in biological fluids and tissues. *Analitika RB–2010: tezisy Respublikanskoi nauchnoi konferentsii po analiticheskoi khimii s mezhdunarodnym uchastiem, Minsk, 14–15 maya 2010 g.* [Analytics RB-2010: Abstracts of the Republican Scientific Conference on Analytical Chemistry with International Participation, Minsk, May 14–15, 2010]. Minsk, 2010, pp. 126 (in Russian).

8. Iversen L. L., Glowinski J. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions. *Journal of Neurochemistry*, 1966, vol. 13, no. 8, pp. 671–682. doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x

9. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. *Annual Review of Physiology*, 1986, vol. 48, no. 1, pp. 595–612. doi.org/10.1146/annurev.ph.48.030186.003115

Информация об авторе

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Information about the author

Vismont Frantisek Ivanovich – Corresponding Member, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.