

## **Роль $\alpha$ 1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке**

В опытах на крысах и кроликах показано, что введение в кровоток пирогенала – бактериального эндотоксина стимулирует детоксикационную функцию печени, приводит к увеличению содержания  $\alpha$ 1-антитрипсина в плазме крови и к повышению температуры тела. Установлено, что угнетение функциональной активности печени, ее детоксикационной функции, СС14, сопровождающееся снижением уровня  $\alpha$ 1-антитрипсина в крови, нарушает развитие характерных терморегуляторных реакций организма на пирогенал и препятствует развитию эндотоксиновой лихорадки. Введенный в кровоток  $\alpha$ 1-антитрипсин вызывает у животных повышение температуры тела и детоксикационной функции печени. По-видимому, увеличение содержания  $\alpha$ 1-антитрипсина в крови является важным фактором патогенеза эндотоксиновой лихорадки.

Ключевые слова: температура тела, лихорадка,  $\alpha$ 1-антитрипсин, детоксикационная функция печени.

Известно, что эндотоксемия часто сопровождается лихорадочной реакцией. В ряде наблюдений прослежено соответствие между накоплением эндотоксинов в крови, признаками недостаточности печени и развитием лихорадочного состояния [2,4,10,24]. Показана взаимосвязь между функциональной активностью терморегуляторных структур мозга и уровнем в крови так называемых «белков острой фазы» [1,14,18,20,23,24], во многом синтезируемых гепатоцитами [16, 19]. Однако участие эндогенных ингибиторов протеиназ, синтезируемых печенью, в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при лихорадке не было объектом специального исследования.

Основной целью настоящей работы было выяснить значение эндогенного ингибитора протеиназ  $\alpha$ 1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

### **Материал и методы**

Опыты выполнены на 680 ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160-220 г и 80 кроликах массой 2.5-3.5 кг. Для создания общепринятой экспериментальной модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид *S. typhi* (ЛПС) - пирогенал (производство НИИ им. Н.Ф.Гамалеи, Россия). ЛПС вводили кроликам однократно в краевую вену уха в дозе 0.5 мкг/кг, крысам внутривентриально в дозе 5.0 мкг/кг. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора СС14, приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1 из расчета 5,0 мл/кг веса крысам и 2,0 мл/кг веса кроликам. Температуру кожи, как и ректальную температуру (в прямой кишке на глубине 3.0 см у крыс и на глубине 5.0 см у кроликов) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Содержание в плазме крови общего белка, альбуминов, а также ингибиторов протеиназ  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ) и  $\alpha$ 2-

макроглобулина (а2-МГ) определяли соответственно по методу, описанному Е.Ј. Salo [22], В.Т. Doumas et al. [17] и И.Ю.Карягиной с соавт. [3]. О степени эндогенной интоксикации организма судили по содержанию в плазме веществ группы «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). СТК оценивали способом, предложенным О.А.Радьковой и соавт. [8]. Содержание СМ определяли методом, разработанным В.М.Моиным с соавт. [7]. Функциональное состояние печени оценивали по результатам бромсульфалеиновой пробы (БСФ). Использовали модификацию БСФ для мелких лабораторных животных, предложенную Т.К.Путятиной с соавт. [6]. О тяжести поражения печени судили по активности в крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и её отношению к аспаратаминотрансферазе (АлАТ/АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови производили колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом [21]. О продолжительности наркотического сна (ПНС) у крыс (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) судили по времени нахождения животных в боковом положении. ПНС у кроликов (тиопентал натрия 30 мг/кг, внутривенно) определяли по времени появления самостоятельной двигательной реакции от момента введения препарата. Содержание мочевины и креатинина в плазме крови определяли фотометрически с помощью стандартных наборов ферментативным способом и по методу Яффе, соответственно. Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования

В опытах на кроликах (n=12) показано, что введение ЛПС в краевую вену уха (0.5 мкг/кг) приводит к быстрому нарастанию у животных ректальной температуры и к выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 0.5°C (p<0.05), 1.1°C (p<0.05) и 1.5°C (p<0.05) через 30, 60 и 120 мин после введения препарата. Температура кожи уха у кроликов при этом понижалась более чем на 2°C. Введение ЛПС крысам (5.0 мкг/кг) приводило к медленному нарастанию температуры тела и к слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1.1°C (p<0.05) и 1.0°C (p<0.05) через 120 и 180 мин после введения препарата.

Установлено, что внутривенное введение ЛПС через 120 и 180 минут после инъекции вызывало понижение в плазме крови у крыс концентрации общего белка с 67.8±0.94 г/л (n=8) до 60.9±1.38 г/л (на 9.4%, p<0.05, n=9) и 56.1±1.16 г/л (на 16.9%, p<0.05, n=8) соответственно. Уровень альбуминов понижался наиболее значительно через 180 мин. после инъекции пирогенала (на 29.9%, p<0.05, n=8) и составил 12.9±0.91 г/л при значении у интактных животных 18.7±0.69 г/л (n=10). Действие ЛПС, через 120 минут после инъекции, вызывало увеличение в плазме крови у крыс на 28.1% (p<0.05, n=8) и 17.9% (p<0.05, n=8) содержания а1-АТ и а2-МГ соответственно. На 180 минуте лихорадки уровень а1-АТ и а2-МГ в крови повышался на 30.5% (p<0.05, n=8) и 20.1% (p<0.05, n=8). Концентрация а1-АТ и а2-МГ в плазме крови у крыс (n=8) в контроле составляла 5.9±0.49 и 2.2±0.06 мкмоль/сек•л.

Опыты на крысах и кроликах показали, что действие в организме ЛПС сопровождается также изменением детоксикационной функции печени и содержания мочевины в крови. Так, через 60 и 120 мин. после инъекции в кровотоки ЛПС (0.5 мкг/кг) концентрация мочевины в плазме крови у кроликов возрастала на 48.7% ( $p < 0.05$ ,  $n=7$ ) и 81.3% ( $p < 0.05$ ,  $n=6$ ) и составляла соответственно  $4.1 \pm 0.78$  и  $5.3 \pm 0.60$  мМоль/л. Уровень мочевины в крови у крыс через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения пирогенала (5,0 мкг/кг) повышался (по сравнению с соответствующим контролем – введение физиологического раствора) на 29.8% ( $p < 0.05$ ,  $n=10$ ) и 45.5% ( $p < 0.05$ ,  $n=10$ ), составляя  $4.8 \pm 0.50$  и  $5.4 \pm 0.60$  мМоль/л.

Выявлено, что в условиях эндотоксической лихорадки (через 180 мин. после инъекции ЛПС) в плазме крови у крыс незначительно (на 14.2%,  $p < 0.05$ ,  $n=7$ ) повышается содержание СМ. Токсичность плазмы при этом достоверно не изменялась. ПНС у крыс (через 120 мин. после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась на 25.0% ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) и составляла  $21.0 \pm 1.61$  мин. Длительность тиопенталового наркоза у кроликов на высоте пирогеналовой лихорадки (через 60 и 120 мин после инъекции ЛПС) сокращалась на 37.0 % ( $p < 0.05$ ,  $n=6$ ) и 40,2 % ( $p < 0.05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $12.3 \pm 1.03$  и  $11.5 \pm 0.71$  минут, соответственно.

Результаты выполненных исследований дали основание предположить, что сдвиги в процессах терморегуляции и обмене белков плазмы крови при пирогеналовой лихорадке в условиях действия бактериального эндотоксина, а соответственно, эндотоксемии, степень которой во многом определяется функциональной активностью печени, зависят от состояния ее детоксикационной функции. Подтверждение было получено при изучении теплообмена, процессов терморегуляции у животных в условиях угнетения детоксикационной функции печени при ее токсическом поражении СС14.

Установлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного интрагастральным введением животным масляного раствора СС14, угнетаются процессы теплообмена, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия. Введение масляного раствора СС14 в дозе 5,0 мл/кг веса крысы вызывало у животных уже через 6 часов от момента введения препарата снижение температуры тела. Через 24 и 48 часов после введения препарата у крыс развивалась выраженная гипотермия и ректальная температура снижалась на  $1.2 \pm 0.12$  ( $p < 0.05$ ,  $n=12$ ) и  $1.7 \pm 0.13$ °С ( $p < 0.05$ ,  $n=10$ ). Через 4-5 суток температура тела у крыс возвращалась к норме. У кроликов введение в желудок масляного раствора СС14, также как и у крыс, приводило к быстрому развитию стойкой и длительной гипотермии. Так, интрагастральное введение масляного раствора СС14 в дозе 2.0 мл/кг веса животного вызывало снижение ректальной температуры на  $1.1 \pm 0.10$ °С ( $p < 0.05$ ,  $n=10$ ) через 12 часов от момента введения СС14. Через 24 часа после введения препарата она была понижена на  $1.5 \pm 0.11$ °С ( $p < 0.05$ ). Длительность гипотермии составляла 4-5 суток.

Установлено, что введение крысам в желудок масляного раствора СС14, наряду с понижением температуры тела, приводит к снижению содержания общего белка, альбуминов и а1-АТ в плазме крови. Так, развитие гипотермии у крыс, через 12 и 24 часа после такого введения СС14, сопровождалось снижением в плазме крови уровня общего белка на 7,3 % ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и 9,6 % ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ), альбуминов на 18,8 % ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ) и 29,3 % ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ), а также содержания а1-АТ на 34,4 % ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и 27,2 % ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) соответственно. Содержание а2-МГ в плазме крови в этих условиях (по отношению к контрольным животным, которым интрагастрально вводили подсолнечное масло) достоверно не изменялось. Выявлено, что интрагастральное введение животным масляного раствора СС14 приводит не только к понижению ректальной температуры и концентрации а1-АТ в плазме, но и к повышению уровня мочевины, СМ и токсичности в плазме крови. Содержание креатинина в крови в этих условиях достоверно не изменялось.

Так, через 12 и 24 часа после введения препарата, концентрация мочевины в крови у крыс ( $n=10$ ) была равной  $7.0 \pm 0.39$  мМоль/л и  $6.8 \pm 0.45$  мМоль/л, в то время как в контрольной группе животных (через 12 и 24 часа после введения в желудок подсолнечного масла) составляла  $5.6 \pm 0.37$  мМоль/л ( $n=9$ ) и  $4.9 \pm 0.31$  мМоль/л ( $n=9$ ), т.е. была на 25.0 % ( $p < 0.05$ ) и 38.8% ( $p < 0.05$ ) выше соответствующих значений у крыс в контроле. Концентрация СМ в этих условиях повышалась на 28.2% ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) и 39.1% ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) соответственно. Показатель токсичности крови был выше у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле на 48.1% ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) и 70.1 % ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) соответственно через 12 и 24 часа от момента начала затравки животных. ПНС у крыс в условиях острого токсического поражения печени (через 12 и 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора СС14) увеличивалась на 23.0% ( $p < 0.05$ ,  $n=8$ ) и 25.0 % ( $p < 0.05$ ,  $n=9$ ). Длительность наркотического сна у животных ( $n=7$ ) в контроле (через 12 и 24 часа после введения в желудок подсолнечного масла) составила  $21.8 \pm 2.16$  и  $27.2 \pm 1.73$  мин. соответственно.

Интрагастральное введение масляного раствора СС14 кроликам, также как и у крыс, приводило к снижению ректальной температуры и к повышению уровня мочевины в крови и нарастанию ПНС. У животных, получивших масляной раствор СС14, через 24 часа после введения препарата, концентрация мочевины и креатинина была равной  $6.9 \pm 0.43$  мМоль/л ( $n=9$ ) и  $116 \pm 13.1$  мкМоль/л ( $n=7$ ). У интактных кроликов ( $n=7$ ) концентрация мочевины и креатинина в крови составляла  $3,3 \pm 0,30$  мМоль/л и  $120,1 \pm 12,6$  мкМоль/л, а у животных в контроле получивших интрагастрально подсолнечное масло была равной  $5.0 \pm 0.33$  мМоль/л ( $n=7$ ) и  $109 \pm 12.7$  мкМоль/л ( $n=6$ ). Длительность тиопенталового наркоза у кроликов в условиях действия в организме СС14 (через 12 и 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора СС14) возрастала на 29.0 % ( $p < 0.05$ ,  $n=7$ ) и 32.8 % ( $p < 0.05$ ,  $n=6$ ) соответственно.

В опытах на крысах также установлено, что развитие гипотермии в условиях острого токсического поражения печени СС14 сопровождается значительными изменениями уровня АлАТ и АсАТ в плазме. Уровень АлАТ и АсАТ крови,

важнейших показателей тяжести поражения печени, через 24 часа после интрагастрального введения масляного раствора СС14, повышался у экспериментальных животных (по сравнению с соответствующим контролем – интрагастральное введение подсолнечного масла) на 800.0% ( $p < 0.001$ ,  $n=10$ ) и 210.7% ( $p < 0.001$ ,  $n=10$ ) и составлял  $115.2 \pm 5.90$  и  $116.1 \pm 14.27$  единиц Кармена соответственно. У интактных крыс ( $n=10$ ) уровень АЛАТ и АсАТ в плазме крови составлял соответственно  $13.5 \pm 0.99$  и  $26.6 \pm 2.06$  единиц Кармена, а у животных контрольной группы ( $n=10$ ), получивших интрагастрально подсолнечное масло через 24 часа после введения был равен  $14.4 \pm 1.61$  и  $55.1 \pm 6.00$  единиц Кармена. Отношение АЛАТ/АсАТ в группе опытных животных ( $n=10$ ) через 12 и 24 часа после затравки СС14 составляло 0.76 и 0.99.

Выявлено, что под влиянием СС14 ухудшается поглотительно-экскреторная функция печени. Задержка БСФ в крови у крыс, получивших интрагастрально масляный раствор СС14, по сравнению с контролем (введение подсолнечного масла) на 10-ой минуте после введения препарата составила 38.7 % ( $p < 0.05$ ,  $n=7$ ) уровня в группе контрольных животных ( $n=8$ ).

Установлено, что лихорадочная реакция у крыс на ЛПС предупреждается предварительным интрагастральным введением животным (за 24 часа до инъекции экзопирогена) масляного раствора СС14. Так, температура тела у крыс в контроле (через 24 часа после введения в желудок подсолнечного масла) под влиянием внутрибрюшинного введения ЛПС (5.0 мкг/кг) через 120 и 180 мин. от начала инъекции эндотоксина повышалась на  $1,2 \pm 0,14^\circ\text{C}$  и  $1,1 \pm 0,112^\circ\text{C}$  ( $n=10$ ), а в опыте, в условиях предварительной (за сутки) затравки животных СС14, через 2 и 3 часа после введения ЛПС, на  $0,2 \pm 0,068^\circ\text{C}$  и  $0,1 \pm 0,014^\circ\text{C}$  ( $n=12$ ).

В опытах на крысах установлено, что действие ЛПС (5.0 мкг/кг) в условиях предварительной затравки животных СС14 не только не вызывает повышения температуры тела, но и сопровождается снижением (а не повышением как у интактных животных) содержания  $\alpha 1$ -АТ в плазме крови. Так, концентрация  $\alpha 1$ -АТ в крови у крыс (через 120 минут после внутрибрюшинного введения ЛПС в условиях токсического поражения печени, вызванного предварительным (за 24 часа до инъекции эндотоксина) однократным интрагастральным введением масляного раствора СС14 (5.0 мл/кг), понижалась по сравнению с контролем (введение животным в желудок масляного раствора СС14 и физ. раствора внутрибрюшинно) на 13.9% ( $p < 0,05$ ) и составляла  $3,68 \pm 0,44$  мкМоль/л?с ( $n=7$ ). Уровень альбуминов и  $\alpha 2$ -МГ при этом имел тенденцию к повышению. Содержание общего белка в плазме крови через 120 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС (5.0 мкг/кг) у крыс предварительно (за сутки) получивших интрагастарально масляный р-р СС14 (5.0 мл/кг), по отношению к контролю – животным получившим СС14 и физ. раствор достоверно не изменялось.

Выявлено, что введение в кровотоки  $\alpha 1$ -АТ, уровень которого в крови при пирогеналовой лихорадке значительно возрастает, способно привести к изменениям показателей теплообмена и температуры тела у крыс и кроликов.

Так, внутривенное введение (в боковую вену хвоста) крысам а1-АТ в дозе 20 и 10 мг/кг вызывало кратковременное повышение ректальной температуры соответственно на 0.9оС ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) и 0.7оС ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ), 0.6оС ( $p<0.05$ ,  $n=7$ ) и 0.5оС ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) через 120 и 180 мин после инъекции препарата. Длительность гипертермии составляла 3-4 часа. Введение в кровоток а1-АТ в дозе 1 и 5 мг/кг на температуру тела влияния не оказывало.

У кроликов введение в кровоток а1-АТ приводило к стойкой и длительной гипертермии. Так, а1-АТ при введении в краевую вену уха в дозе 20 мг/кг повышал температуру тела на  $1.0\pm 0.11$ оС ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ) уже через 60 мин после инъекции. Через 120 мин после введения в кровоток препарата она была повышена на  $1.3\pm 0.09$ оС ( $p<0.05$ ,  $n=8$ ). Длительность гипертермии составляла 4-5 часов. Гипертермическая реакция на введение в кровоток а1-АТ, ослаблялась, но не устранялась у крыс и кроликов предварительным (за 30 мин до инъекции ингибитора) введением салицилата натрия в дозе 300 мг/кг.

Установлено, что действие в организме животных а1-АТ сопровождается значительными изменениями не только показателей теплообмена, но и детоксикационной функции печени. Так, развитие гипертермии у крыс, через 120 мин после введения в кровоток животным а1-АТ в дозе 20 мг/кг сопровождалось тенденцией к снижению содержания СМ в сыворотке крови и токсичности плазмы, а также приводило к повышению уровня мочевины в крови и сокращению ПНС. Концентрация мочевины в сыворотке крови у крыс через 120 мин после инъекции а1-АТ возрастала на 18,7% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $4,6\pm 0,31$  мМоль/л. ПНС у крыс в условиях системного действия а1-АТ (через 120 мин после инъекции ингибитора протеиназ в кровоток) уменьшалась на 18,1% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и составляла  $22\pm 3,8$  мин. Длительность тиопенталового наркоза у кроликов на высоте гипертермии, вызываемой а1-АТ (через 60 и 120 мин после инъекции а1-АТ в дозе 20 мг/кг) сокращалась на 30.1 % ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и 27.0% ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ) и была равной соответственно  $13.6\pm 0.81$  и  $14.2\pm 0.92$  минут.

Выявлено, что под влиянием а1-АТ улучшается поглотительно-экскреторная функция печени. Степень задержки БСФ в крови у опытных крыс (через 120 мин после введения в вену хвоста а1-АТ) по сравнению с животными в контроле (введение физ. раствора) на 10 минуте после введения препарата составила 80.3 % ( $p<0,05$ ,  $n=7$ ).

Таким образом, результаты выполненных исследований дают основание полагать, что в формировании терморегуляторной реакции организма на действие ЛПС имеет значение состояние функциональной активности печени и, в частности, состояния её детоксикационной функции и уровень в крови а1-АТ, её синтезируемого. Угнетение функциональной активности печени, её детоксикационной функции, сопровождающееся снижением содержания а1-АТ в крови, нарушает развитие характерной терморегуляторной реакции организма на ЛПС, препятствует развитию лихорадочной реакции. Введение в кровоток эндогенного ингибитора протеиназ а1-АТ у крыс и кроликов приводит, подобно действию ЛПС, к нарастанию температуры тела с признаками угнетения

теплоотдачи и повышения интенсивности теплопродукции и сопровождается активацией процессов детоксикации. По-видимому, уровень  $\alpha 1$ -АТ в крови, важным источником которого являются гепатоциты, является важным фактором в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт Ф.И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеновой лихорадке // В кн.: Нейропептиды и терморегуляция.- Минск: «Наука и техника», 1990.- С.50-65.
2. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г. О роли детоксикационной функции печени и  $\alpha 1$ -антитрипсина крови в патогенезе эндотоксической лихорадки // Бюллетень эксперим. биологии и медицины.- 2000.-Т. 130, № 7.- С. 39-41.
3. Карягина И.Ю., Зарембский Р.А., Балябина М.Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha 1$ -антитрипсина и  $\alpha 2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике // Лаб. дело.-1990.- № 2.- С. 72-73.
4. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и патология печени // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1985.- № 4.- С. 80-86.
5. Парк Д.В. Биохимия чужеродных соединений: Пер. с англ. М.: Медицина.- 1973.- 288 с.
6. Путятин Т. К., Апросин Ю. Д., Недошивина Р. В. Модификация бромсульфалеиновой пробы для изучения экскреторно-поглощательной функции печени у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1989.- № 6.- С. 58-59.
7. 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; опубл.07.11.89. Бюл. №41.-2с.
8. Способ определения токсичности биологических жидкостей. А.с. 1146570 СССР, G 01 № 1/28, А 61 В 10/00 / Горьк. Мед. ин-т. Радькова О.А., Бояринов Г.А., Балишина И.Н., Крылов К.В. (СССР). №345 8007/28-13; заявл. 23.06.82; Опубл. 23.03.85. Бюл. №11.-2с.
9. Цырендоржиев Д.Д, Зубахин А.А., Маянский Д.Н. Гранулематозное воспаление печени при блокаде клеток Купфера хлоридом гадолиния // Бюллетень эксперим. биологии и медицины.- 1995.- Т. 98, №10.- С. 366-369.
10. Шуст О.Г., Висмонт Ф.И. О роли функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки // Здравоохранение.- 2000.- №8.- С. 23-25.
11. Blokade of Kupffer cells prevents the febrile and preoptic prostoglandin E2 responses to intravenous lipopolisaccharide in guinea pigs / Sehic E., Hunter W.S., Ungar A.L., Blatteis C.M.// Acad. Sci. Tennessee.- 1997.- V. 813, № 15.- P. 448-452.
12. Benveniste E.N. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action // Am. J. Physiol.- 1992.- V. 263.- P. 1-16.
13. Dinarello C.A. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response // N. Engl. J. Med.- 1984.- V. 311, № 8.- P. 1413-1418.
14. Dinarello C.A., Wolf S.M. Pathogenesis of fever // In: Infections diseases. Eds. Mandell G.L. et al. N.Y.: Churchill Livingstone.- 1990.- P. 462-467.

15. Dinarello C.A. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome // In: J. Infect. Diseases.-1991.- V.163, № 6.-P.1177-1184.
16. Cell-free synthesis of  $\alpha$ 2-macroglobulin and induction of its mRNA during experimental inflammation / Northemann W., Andus T., Gross V., Heinrich P.C. // Exp. J. Biochem.- 1983.- V. 137.- P.257-262.
17. Doumas B.T., Watson W.A., Beiggs H.G. Determination of serum albumin by the manual bromocresol-green method // Clin. Chim. Acta.- 1971.- V.31, №1.- P. 87-96.
18. Hepatocyte-derived interleukin-6 and tumor-necrosis factor alpha mediate the lipopolisaccharide induced acute-phase response and nitric-oxide release by cultured rat hepatocytes / Saad B., Frei K., Schobl F.A., Fontana A., Maier P. // Eur. J. Biochem.- 1991.- V. 229, №2.- P. 349-355.
19. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response // J. Pathol.- 1997.- V. 181, №3.- P. 257-266.
20. Prostaglandin E2 enters the brain following stimulation of the acute phase immune response / Abul H.T , Davidson J., Milton A.S., Rotondo D. // Annals N.Y. Acad. Scien. Thermoregulation. Edit by C.M.Blattis.- N.Y, 1997.- P. 287-295.
21. Reitman H.D., Frankel H.D. Determination of serum enzymes // S. Clin. Path.- 1957.- V. 28, №1.- P. 56-70.
22. Salo E.J., Honkavaaras E.I. A linear single reagent method for determination of protein in cerebrospinal fluid // Scand. J.Clin. Lab. Invest.- 1974.- V. 34, №3.- P. 283-288.
23. Sandakov D.B. Inhibitory acute phase proteins – possible regulators of febrile response // In: Temperature Control in Health and Disease. Edit. By V.N.Gourine.- Minsk, 1997.- P. 79-83.
24. 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 // In: Recent advances in thermal biology. Ed. by V.N. Gourine.- Minsk, 1999.- P. 127-131.