ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XVI, № 1, 1976

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.55

С. К. КАРАПЕТЯН, К. П. ИВАНОВ, Р. А. АРУТЮНЯН

# ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ИЛИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВОМ ВВЕДЕНИИ НОРАДРЕНАЛИНА

Установлено, что при внутривенном введении норадреналина в дозе 10 мкг/кг/мин сосудистая терморегуляторная реакция проявляется на 21,5 мин раньше и протекает в 2 раза быстрее, чем в контроле.

При внутрижелудочковом введении норадреналина проявление сосудистой терморегуляторной реакции задерживается. Причем при высоких дозах норадреналина сосудистая терморегуляторная реакция задерживается значительно дольше, чем при низких.

Роль симпатической нервной системы в терморегуляции давно интересовала многих исследователей [2, 6, 7]. Этот интерес повысился в последнее время в связи с проблемой адаптации организма к холоду [1, 9]. В настоящее время участие симпатических медиаторов в терморегуляции не вызывает сомнения [3, 4, 5, 8]. Однако остается нерешенным вопрос о различиях в центральном и периферическом действии медиаторов. В настоящей работе сделана попытка выяснить изменения терморегуляции у животных при введении норадреналина в ушную вену и в латеральные желудочки мозга у кроликов в условиях нагрева.

**Методика исследования.** В опытах измерялась ректальная и кожная температура с помощью термопар с точностью до 0,01 и 0,1°. Запись температуры исследуемых точек тела производилась 12-канальным потенциометром типа ЭПП 09МЗ. Во избежание непосредственного влияния температуры внешней среды на температуру уха (на котором должна была проявляться сосудистая реакция) ушная раковина помещалась в сосуд Дьюара, который продувался воздухом комнатной температуры. Такое устройство позволило точно определить начало сосудистой терморегуляторной реакции. Другое ухо оставалось открытым и подвергалось непосредственному действию температуры камеры. Прирост температуры кожи «закрытого» уха и ректальной определяли по формуле $\Delta T = T_2 - T_1$, а скорость прироста по формуле $VT = \frac{T_2 - T_1}{T}$. Частота дыхания регистрировалась с помощью интегратора, сконструированного в лаборатории К. П. Иванова [2].

Интравенозное введение норадреналина (опыты первой серии на 9 кроликах) осуществлялось капельным методом в течение всего опыта. Для интравентрикулярного введения норадреналина (опыты второй серии на 8 кроликах) в латеральные желудочки мозга с помощью стереотаксического аппарата по координатам АРО—3,7 см, Н—6,2 мм

вставлялась канюля (инъекционная игла). Точность попадания канюли в латеральные желудочки мозга определялась вытеканием спинномозговой жидкости из канюли или появлением жидкости в ней. Кроме того, проводился гистологический контроль (рис. 3). Требуемая доза норадреналина вводилась в желудочек мозга одномоментно. Каждый опыт состоял из двух частей. В первой части производилось контрольное исследование, во время которого камера нагревалась до появления сосудистой терморегуляторной реакции. Одномоментно регистрировались прирост и скорость ректальной и кожной температуры, а также частота дыхания. После появления сосудистой реакции термокамера охлаждалась до исходного фона параметров. Затем камера вновь нагревалась и начиналась вторая часть опытов с введением норадреналина. Всего проведено 45 опытов на 17 кроликах.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Влияние норадреналина, введенного интравенозно, на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма

Результаты опытов показали, что при введении в кровь физиологического раствора сосудистая терморегуляторная реакция проявилась через 64 мин после нагрева животного с доведением температуры камеры до 41,5°, а температуры «закрытого» уха до 28,86° (табл. 1). Продолжительность реакции (от начала до конца повышения температуры «закрытого» уха) при этом составляет в среднем 10,1 мин. За это время на «закрытом» ухе $\Delta T = 7{,}02°$, а $VT = 0{,}8°$/мин. В период реакции прирост температуры тела составил 0,38°, а скорость прироста—0,032°/мин. Частота дыхания колебалась в пределах 179—194. После интравенозного введения норадреналина в дозе 10 мкг/кг/мин. сосудистая реакция проявилась через 42,5 мин и протекала в 2 раза быстрее, чем в контроле (5,4 мин, $P<0{,}01$). Температура камеры в начале реакции составила 34,6°, а температура «закрытого» уха—25,1°. В период сосудистой реакции $\Delta T$ «закрытого» уха составляет 5,94°, а VT—1,18°/мин (в 1,5 раза быстрее, чем при введении в кровь физраствора, $P<0{,}05$). После интравенозного введения норадреналина в 1,5 раза ускорялась и скорость повышения температуры тела в период реакции. VT тела составила 0,048°/мин, а $\Delta T = 0{,}33°$. Частота дыхания—177—180.

Возникал вопрос, является ли ускорение сосудистой терморегуляторной реакции результатом влияния интравенозного введения норадреналина или же это есть эффект вторичного нагрева животного?

Дополнительные эксперименты (в течение одного опыта три раза нагревали животное—с физраствором, с норадреналином и вновь с физраствором) показали, что ускорение сосудистой реакции является эффектом интравенозного введения норадреналина (рис. 1).

Более низкие дозы норадреналина либо вовсе не вызывали сосудистую терморегуляторную реакцию, либо дали недостоверные результаты.

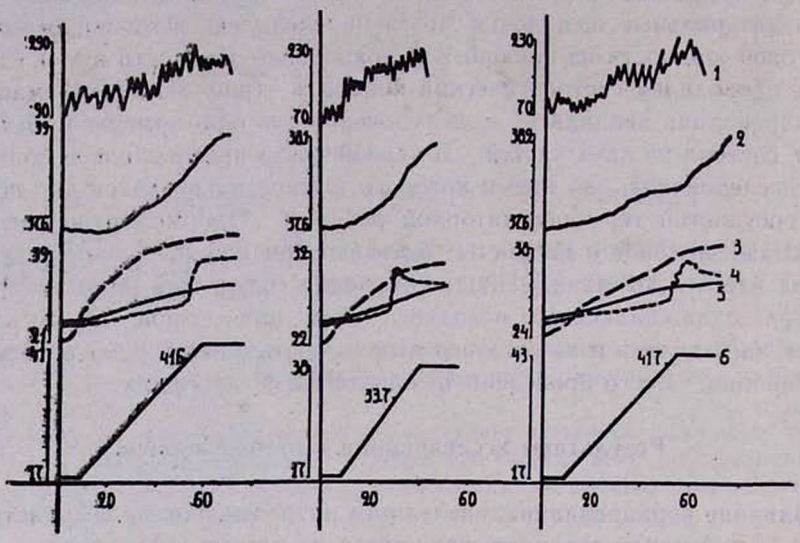


Рис. 1. Влияние внутривенного введения норадреналина на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма. На оси абсцисс—время в мин., на оси ординат: 1—частота дыхания. 2—ректальная температура. 3—температура «открытого» уха. 4—температура «закрытого» уха. 5—температура в Дьюаре. 6—температура камеры.

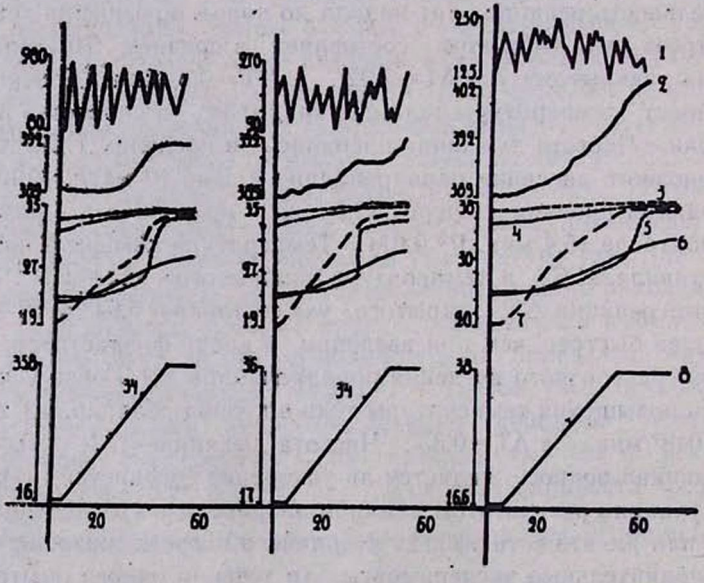


Рис. 2. Влияние внутрижелудочкового введения на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма. На оси абсцисс—время в мин., на оси ординат: 1—частота дыхания. 2—ректальная температура. 3—температура кожи спины. 4—температура кожи живота. 5—температура «закрытого» уха. 6—температура в Дьюаре 7—температура «открытого» уха. 8—температура камеры.

Таблица 1

Влияние внутривенного введения норадреналина на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма

| Раствор | Температура камеры в начале сосудистой реакции | Температура „закрытого" уха в начале сосудистой реакции | Ректальная температура в начале сосудистой реакции | Латентный период сосудистой реакции в мин | Продолжительность сосудистой реакции в мин | ΔT „закрытого" уха в период сосудистой реакции | VT „закрытого" уха в период сосудистой реакции в мин | ΔT ректальной температуры в период сосудистой реакции | VT ректальной температуры в период сосудистой реакции в мин |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Физиологической | 41,5±1,2 | 28,86±0,45 | 38,62±0,39 | 64,0±6,3 | 10,1±1,48 | 7,02±0,8 | 0,8 ±0,1 | 0,38±0,10 | 0,032±0,01 |
| Норадреналин | 34,6±1,4 | 25,10±0,85 | 38,65±0,38 | 42,2±5,3 | 5,4±1,06 | 5,94±0,63 | 1,18±0,1 | 0,33±0,07 | 0,048±0,02 |
| P | 0,001 | 0,001 | 0,6 | 0,01 | 0,01 | 0,2 | 0,05 | 0,7 | 0,05 |

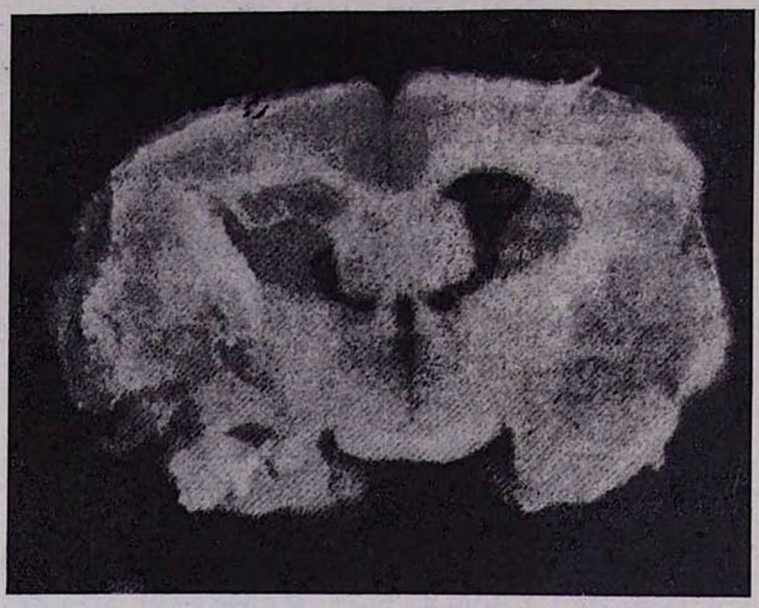

Рис. 3. Фронтальный срез мозга. Видны следы краски в желудочке.

**Влияние норадреналина, введенного интравентрикулярно, на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма**

Результаты опытов, приведенные в табл. 2, показали, что при интравентрикулярном введении норадреналина в дозе 20 мкг/кг проявление сосудистой терморегуляторной реакции задерживается. В контроле она проявляется через 45 мин, а после введения норадреналина—через 50,2 мин. Продолжительность реакции в первом случае составила 14,17, а во втором—9,17 мин. ΔT «закрытого» уха в контроле составил 9,23°, а после введения норадреналина—7,66° ($P<0,05$), VT «закрытого» уха соответственно—0,65 и 0,83°/мин., ΔT тела—0,24 и 0,32°, а VT—0,017 и 0,034°/мин ($P<0,001$).

Интравентрикулярное введение норадреналина в дозе 40 мкг/кг также удлиняло латентный период сосудистой терморегуляторной реакции. Если в контроле она проявилась через 43 мин после нагрева животного с доведением температуры камеры до 34,7° и продолжалась 17,1 мин, то в опыте она проявилась через 50 мин при температуре камеры 35,4° и продолжалась 9,3 мин ($P<0,02$). В период реакции ΔT «закрытого» уха равнялся соответственно 6,5 и 7,13°, VT—0,42 и 1,05°/мин ($P<0,01$). ΔT тела в контроле составил 0,22°, в опыте 0,27°, VT тела—соответственно 0,013 и 0,029°/мин ($P<0,001$).

Интравентрикулярное введение норадреналина в дозе 80 мкг/кг еще дольше задерживало проявление сосудистой терморегуляторной реакции. Если до введения норадреналина она проявилась через 49 мин

Таблица 2

Влияние интравентрикулярного введения норадреналина на сосудистую терморегуляторную реакцию и на другие показатели теплообмена организма

| Растворы и дозы | Температура камеры в начале сосудистой реакции | Температура „закрытого" уха в начале сосудистой реакции | Ректальная температура в начале сосудистой реакции | Латентный период сосудистой реакции в мин | Продолжительность сосудистой реакции в мин | ΔT „закрытого" уха в период сосудистой реакции | VT „закрытого" уха в период сосудистой реакции в мин | ΔT ректальной температуры в период сосудистой реакции | VT ректальной температуры в период сосудистой реакции в мин |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Контроль | 35,0±1,48 | 25,0 ±1,08 | 38,81±0,31 | 45,0±10,0 | 14,17±4,4 | 9,23±0,60 | 0,65±0,23 | 0,24±0,06 | 0,017±0,003 |
| Норадреналин 20 мкг/кг | 36,0±0,5 | 27,70±0,6 | 38,65±0,37 | 50,2±8,5 | 9,17±2,2 | 7,66±0,33 | 0,83±0,23 | 0,32±0,08 | 0,034±0,001 |
| P | 0,5 | 0,1 | 0,7 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,6 | 0,4 | 0,001 |
| Контроль | 37,4±0,6 | 26,27±0,66 | 38,76±0,1 | 43,0±6,8 | 17,1 ±1,8 | 6.5 ±0,54 | 0,42±0,05 | 0,22±0,02 | 0,013±0,002 |
| Норадреналин 40 мкг/кг | 35,4±1,0 | 27,44±0,67 | 39,32±0,07 | 50,0±6,6 | 9,3 ±2,0 | 7,13±0,5 | 1,05±0,25 | 0,27±0,08 | 0,029±0,008 |
| P | 0,5 | 0,2 | 0,001 | 0,4 | 0,02 | 0,3 | 0,01 | 0,3 | 0,001 |
| Контроль | 36,0±0,51 | 27,93±0,45 | 38,83±0,088 | 49,1±48 | 9,4 ±1,2 | 7,06±0,8 | 0,77±0,07 | 0,1 ±0,02 | 0,011±0,001 |
| Норадреналин 80 мкг/кг | 37,4±0,24 | 30,0 ±0,49 | 39,38 ±0,14 | 69,0±0,71 | 6,2 ±0,8 | 5,44±0,46 | 0,84±0,09 | 0,21±0,04 | 0,035±0,002 |
| P | 0,05 | 0,001 | 0,001 | 0,02 | 0,05 | 0,01 | 0,6 | 0,01 | 0,001 |
| Контроль | 35,40±0,95 | 25,87±0,61 | 38,40±0,14 | 35,0±5,2 | 12,0±1,5 | 8,4±0,53 | 0,69±0,04 | 0,23±0,08 | 0,019±0,003 |
| Норадреналин 100 мкг/кг | 36,73±0,55 | 29,4±0,88 | 39,33±0,28 | 57,0±7,9 | 6,6±0,9 | 5,66±0,41 | 0,92±0,2 | 0,21±0,03 | 0,032±0,004 |
| P | 0,2 | 0,02 | 0,001 | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,3 | 0,8 | 0,05 |
| Контроль | 32,25±1,59 | 24,76±1,2 | 38,74±0,05 | 30,5±5,8 | 14,0±2,83 | 8,15±0,5 | 0,66±0,15 | 0,135±0,08 | 0,014±0,002 |
| Физиологический раствор | 31,35±1,77 | 25,0 ±1,5 | 38,7 ±0,1 | 32,0±3,8 | 12,0±1,8 | 7,75±0,55 | 0,76±0,14 | 0,150±0,05 | 0,021±0,009 |
| P | 0,6 | 0,9 | 0,8 | 0,7 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,9 | 0,6 |

при повышении температуры камеры до 36,0°, температуры «закрытого» уха до 27,93° и температуры тела до 38,83°, то после введения норадреналина она проявилась через 69 мин при повышении температуры камеры до 37,4°, температуры «закрытого» уха до 30,0° и температуры тела до 39,38°. Продолжительность сосудистой терморегуляторной реакции в первом случае составила 9,4, а во втором—6,2 мин ($P<0,05$). В период реакции $\Delta T$ «закрытого» уха в контроле составил 7,06°, а VT—0,77°/мин, после введения норадреналина—соответственно 5,44° и 0,84°/мин. В контроле $\Delta T$ тела составил 0,1°, а VT=0,011°/мин, в опыте—соответственно 0,21° и 0,035°/мин ($P<0,001$). Частота дыхания в первом случае колебалась 173—221, а во втором—230—250.

До интравентрикулярного введения норадреналина в дозе 100 мкг/мг сосудистая реакция проявилась через 35 мин, после введения—через 57,0 мин. Сосудистая реакция в первом случае продолжалась 12 мин, и за это время на «закрытом» ухе $\Delta T=8,4°$, VT=0,69°/мин. Во втором случае реакция продолжалась 6,6 мин, а температура уха повышалась на 5,66° (со скоростью 0,92°/мин).

Дополнительные опыты (в течение одного эксперимента три раза нагревали животное—первый и второй нагрев служили контролем, при третьем нагреве интравентрикулярно вводился норадреналин) показали, что удлинение латентного периода сосудистой терморегуляторной реакции обусловлено внутрижелудочковым введением норадреналина (рис. 2). Из рис. 2 видно, что если при первом и втором нагреве сосудистая реакция проявилась через 33—35 мин при повышении температуры камеры до 34,0°, температуры «закрытого» уха до 26—27°, ректальной температуры до 39,05—39,1°, то во время третьего нагрева, когда интравентрикулярно вводился норадреналин в дозе 80 мкг/кг, реакция проявилась через 57,5 мин после нагревания животного с доведением температуры камеры до 38,0°, температуры «закрытого» уха до 31,5° и ректальной—до 39,9°.

При изучении влияния объема вводимого раствора на получаемые эффекты при его интравентрикулярном введении в организм установлено, что как при контрольном, так и при опытном нагреве животного, когда вместо норадреналина в латеральный желудочек мозга вводился физраствор в объеме 0,20—0,25 мл, сосудистая реакция проявилась соответственно через 30,5—32,0 мин при повышении температуры камеры до 31,3—32,2°, температуры «закрытого» уха—до 24,75—25,0° и ректальной—до 38,71—38,74° (табл. 2).

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что интравенозное введение норадреналина в дозе 10 мкг/мг/мин понижает температурный порог возникновения сосудистой терморегуляторной реакции и почти в два раза укорачивает латентный период ее проявления. Интравентрикулярное введение норадреналина в дозе от 20 до 100 мкг/кг, наоборот, повышает температурный порог возникновения этой реакции и в 1,5 раза удлиняет латентный период ее проявления.

Согласно данным А. Н. Немилова [4], β-адренорецепторы кровенос-

ных сосудов вызывают вазодилятацию, а α-адренорецепторы—вазоконстрикцию. Можно предположить, что ускорение сосудистой терморегуляторной реакции при интравенозном введении норадреналина обусловлено непосредственным возбуждением β-адренорецепторов сосудов уха.

Изучая механизм действия биогенных аминов на термочувствительные нейроны промежуточного мозга, Р. Д. Мауерс [12] у обезьян, Ж. Блай [9] и др. у овец, коз и кроликов, М. Ральф [13] у кошек предлагали схему аминной регуляции теплообмена организма. Согласно схеме Р. Д. Мауерса (рис. 4), холодочувствительные интранейроны

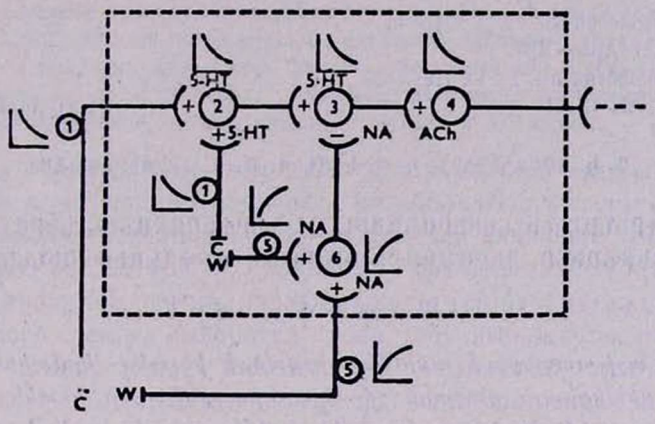


Рис. 4.

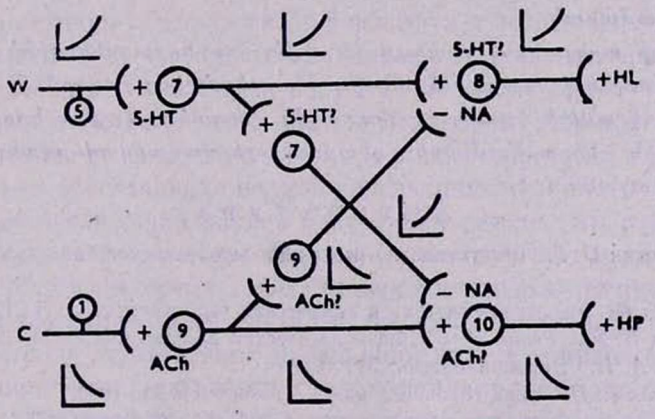


Рис. 5.

гипоталамуса под действием ацетилхолина и 5-гидроокситриптамина возбуждаются, а под действием норадреналина тормозятся. Теплочувствительные интернейроны гипоталамуса под воздействием норадреналина возбуждаются.

Согласно схеме Ж. Блая и др. (рис. 5), как теплочувствительные, так и холодочувствительные интернейроны гипоталамуса под воздей-

ствием норадреналина тормозятся, а под воздействием 5-гидрокситриптамина, наоборот, возбуждаются.

Исходя из схемы Ж. Блая, можно предположить, что наблюдаемое в наших опытах удлинение латентного периода и повышение температурного порога проявления сосудистой терморегуляторной реакции при внутрижелудочковом введении норадреналина обусловлено его тормозным влиянием на терморегулирующие центры мозга, в том числе и на сосудодвигательные центры продолговатого мозга, так как введенный в латеральные желудочки мозга норадреналин через отверстие Монро может протекать в третий желудочек, откуда через сильвиев водопровод—в четвертый желудочек продолговатого мозга.

Институт физиологии им. Л. А. Орбели.
АН. Арм. ССР,
Институт физиологии им. И. П. Павлова,
АН СССР

Поступила 3/VI 1975 г.

Ս. Կ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Կ. Պ. ԻՎԱՆՈՎ, Ռ. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

## ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ՆԵՐԲԱԿԱՅԻՆ ԵՎ ՆԵՐՓՈՐՈՔԱՅԻՆ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՋԵՐՄԱԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

*Ներկա աշխատանքում ուսումնասիրված է ինչպես ջերմակարգավորման անոթային ռեակցիայի գաղտնի շրջանը, նրա ընթացքի ինտենսիվությունը, այնպես էլ օրգանիզմի ծայրամասային և կենտրոնական ջերմաստիճանների փոփոխությունները նորադրենալինի ներերակային և ներուղեղային ներարկումների ժամանակ։*

*Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ նորադրենալինի ներերակային ներարկումների դեպքում անոթային ջերմակարգավորման ռեակցիան դրսևորվում է ավելի շուտ, քան ստուգիչ փորձերում, իսկ նորադրենալինի ներուղեղային ներարկումների դեպքում ջերմակարգավորման անոթային ռեակցիան ուշանում է։*

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Баклаваджян О. Г.* Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Л., 1961.
2. *Иванов К. П.* Мышечная система и химическая терморегуляция. Л., 1965.
3. *Калинина Н. А., Репин И. С.* Физиологический журнал СССР, 54, 1968, стр. 1370.
4. *Немилов А. Н.* Эндокринология. М., 1938.
5. *Ольнянская Р. П.* Кора головного мозга и газообмен. М., 1950.
6. *Ткаченко Е. Я.* Физиологический журнал СССР, 54, 1968, стр. 1475.
7. *Фельдберг В.* Фармакологический подход к изучению мозга с его внутренней и внешней поверхности. Л., 1971.
8. *Кондратович М. А.* Журнал патологической физиологии и экспериментальной терапии, 1972, 1, стр. 12.
9. *Bligh J.* et ol. J. Physiol., 212, 1971, 377.
10. *Chaffece R. R., Mayho W. W.* Can. J. Biochimi physiol., 41, 1963, 2215.
11. *Fhyndlay J. D. Thompson J. E.* J. Physiolog., 194, 1968, 809.
12. *Myers R. D., Jaksh T. L.* J. Physiolog., 202, 1969, 483.
13. *Rolph M.* J. Physiolog., 240, 1974, 295.