

УДК 612.451.18

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

РОЛЬ НОРАДРЕНАЛИНА В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОЙ
ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА

Показано, что интрагипоталамическое введение норадреналина тормозит появление сосудистой терморегуляторной реакции организма. Глубина торможения зависит от дозы препарата—чем больше доза, тем глубже торможение.

Имеющиеся литературные данные о роли катехоламинов в регуляции различных висцеральных функций организма, в том числе теплообмена, показывают, что теплогенный эффект катехоламинов зависит от дозы и способа их введения в организм, температуры внешней среды, вида и размера животных и т. д.

А. В. Немилов [4] установил, что при подкожном введении норадреналина у животных (собака, кошка, мышь) температура тела и обмен веществ повышается до 20%. Р. П. Ольянской [5] установлено, что введение малых доз норадреналина приводило к повышению температуры тела животных, а введение больших доз—к снижению. Исследования М. А. Якименко [7] показали, что стимулирующее теплогенное действие норадреналина проявляется только у адаптированных к холоду животных. В опытах Р. Р. Хафеца [10] норадреналин оказывал калоригенный эффект только на мелких птиц (воробьи), тогда как интравенозное введение норадреналина курам калоригенного эффекта не вызывало. При инъекции в преоптическую область гипоталамуса норадреналина в дозе 5, 15 и 25 мкг в опытах Ф. Адамса [8] температура тела у кошек снижалась, а после введения карбохолина—повышалась. По данным Ж. Д. Финдлея [11], в условиях низкой температуры среды ($-1,0^{\circ}$) введение норадреналина в боковые желудочки мозга крыс вызывало снижение температуры тела от 40 до 39° . В условиях высоких температур среды интравентрикулярное введение норадреналина не влияет на процессы термогенеза. В опытах Н. А. Калининой и И. С. Репина [1] интравентрикулярное введение норадреналина в дозе 100 мкг вызывало повышение температуры тела у кроликов, а у кошек, по данным В. Фельдберга [6],—снижение. Дж. Блай [9] установил, что у овец, коз и кроликов серотонин возбуждает термочувствительные гипоталамические рецепторы и увеличивает теплоотдачу из организма. Ацетилхолин, наоборот, возбуждает холодочувствительные рецепторы и снижает как теплопродукцию, так и теплоотдачу.

В предыдущих исследованиях нами [2] установлено, что внутривенное введение норадреналина в дозе 10 мкг/кг резко укорачивает

латентный период наступления сосудистой терморегуляторной реакции. Если в контроле реакция появилась через 64 мин после нагрева животного, то после интравенозного введения норадреналина она появилась через 42,5 мин. Введение норадреналина в желудочки мозга вызывало противоположный эффект—торможение сосудистой реакции. С повышением дозы вводимого препарата тормозные процессы наступали более резко. Если при дозе норадреналина 20 мкг/кг латентный период сосудистой реакции составил 49 мин, то при дозе 80 мкг/кг—69 мин ($P < 0,02$).

В настоящей работе приводятся данные об изменении сосудистой терморегуляторной реакции у животных при введении норадреналина в медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса.

Материал и методика

Опыты проводились на кроликах в термокамере, оборудованной нагревателем и холодильником. В опытах измерялась ректальная температура с точностью до $0,01^\circ$ и температура кожи в области спины, живота и на ушных раковинах с точностью $0,1^\circ$. Измерение температуры проводилось с помощью термпар, изготовленных из медной и константовой проволоки диаметром 0,2 мм. Усиление сигнала от термпар осуществлялось фотоэлектрическим усилителем типа Т-133. Запись температуры исследуемых точек производилась в течение всего опыта на 12-канальном самопишущем потенциометре типа ЭПП-09-МЗ. Измерение температуры кожи ушной раковины, которая служила тестом на начало сосудистой терморегуляторной реакции, производилось другим способом. Во избежание непосредственного влияния температуры внешней среды на температуру уха (на котором должна была появляться сосудистая терморегуляторная реакция) правая ушная раковина помещалась в сосуд Дьюара, который продувался воздухом комнатной температуры с помощью воздуходувки типа ПР-7-2348. Такое устройство позволяло точно определить начало сосудистой терморегуляторной реакции. Левое ухо оставалось открытым и подвергалось непосредственному действию температуры камеры. Прирост температуры уха в сосуде Дьюара («закрытого уха») и ректальной температуры считали по формуле $\Delta T = T_2 - T_1$, а скорость прироста по формуле $VT = \frac{T_2 - T_1}{T}$. Для введения норадреналина в медиальную преоптическую область (МПО) гипоталамуса вставляли канюлю из инъекционной иглы по координатам (3А, 1,5Л, 13Н) атласа Сойера. Каждая серия опытов состояла из двух частей. В первой части проводилось контрольное исследование, во время которого нагревалась камера до появления сосудистой терморегуляторной реакции, одновременно регистрировались прирост и скорость ректальной и кожной температуры. После появления сосудистой терморегуляторной реакции камера охлаждалась до исходных параметров, после чего она вновь нагревалась, и начиналась вторая часть опыта под влиянием норадреналина,

Таблица 1

Средние данные по терморегуляции при введении норадrenalина в медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса

Доза норад- renalина	Температура камеры		Температура ,закрыто- го* уха		Температура ,открыто- го* уха		Температура спины		Температура живота		Температура тела		Латентный период сосудистой реакции в мин	Продолжи- тельность сосудистой реакции в мин	„ДТ* „зак- рытого* уха в период ре- кции	VT „закры- того* уха в период реакции о/мин	ДТ тела в период реакции	VT тела в период реакции о/мин
	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции	в начале сосудистой реакции	в конце сосудистой реакции						
Контроль	35,5±1,6	37,63±1,3	25,27±0,7	34,30±0,9	33,0±1,5	35,87±0,4	34,27±0,6	34,97±0,03	33,53±0,04	34,43±0,23	38,68±0,17	38,72±0,16	38,3±7,0	9,7±0,4	9,03±0,3	0,93±0,06	0,04±0,004	0,0042±0,0012
5 мкг/кг	37,13±0,9	37,97±1,8	26,43±0,38	34,73±0,5	34,6±0,9	35,52±0,8	34,13±0,6	34,97±0,01	33,73±0,06	34,13±0,23	38,7±0,23	38,82±0,23	47,0±4,9	6,8±0,4	8,3±0,7	1,22±0,09	0,1±0,009	0,015±0,0016
Р	0,5	0,8	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	0,9	0,7	0,3	0,9	0,7	0,3	0,001	0,5	0,5	0,001	0,001
Контроль	33,0±2,56	35,7±1,0	24,8±0,4	33,6±1,4	30,02±1,4	35,0±0,37	34,44±0,38	34,71±0,31	34,23±0,032	34,6±0,27	38,74±0,08	38,81±0,099	32,4±3,5	7,6±0,56	9,3±0,53	1,31±0,02	0,098±0,02	0,014±0,0032
10 мкг/кг	34,6±1,94	37,2±0,7	25,1±0,7	35,9±0,5	34,0±0,5	36,0±0,39	34,1±0,3	35,1±0,4	33,8±0,034	35,02±0,36	38,61±0,09	38,89±0,015	46,0±4,3	6,3±0,4	9,9±0,57	1,63±0,05	0,272±0,05	0,044±0,0013
Р	0,2	0,2	0,6	0,01	0,01	0,05	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,02	0,05	0,6	0,3	0,02	0,001
Контроль	34,4±0,83	37,24±0,94	23,16±1,1	33,8±0,4	34,3±0,48	35,46±0,68	34,04±0,9	34,76±0,78	31,94±0,69	32,62±0,40	38,44±0,15	38,58±0,11	43,0±8,3	10,7±1,1	10,4±1,1	0,92±0,09	0,14±0,03	0,013±0,0021
20 мкг/кг	37,5±0,5	38,52±0,79	25,46±0,8	34,22±0,7	34,84±0,78	35,92±0,61	34,16±0,69	35,56±0,48	32,72±0,58	34,16±0,40	38,81±0,20	39,1±0,21	63,0±9,7	7,1±0,9	8,76±0,9	1,31±0,16	0,09±0,0020	0,012±0,0022
Р	0,02	0,1	0,05	0,4	0,4	0,5	0,9	0,2	0,3	0,05	0,1	0,02	0,05	0,01	0,1	0,3	0,6	0,7

вводимого в МПО гипоталамуса в дозах 5, 10 и 20 мкг/кг, а объем вводимого раствора составлял 20 мкл/кг.

Результаты исследования

1. Интрагипоталамическое введение норадреналина в дозе 5 мкг/кг показало, что введение норадреналина в МПО гипоталамуса задерживает появление сосудистой терморегуляторной реакции. Если в контроле реакция появлялась в среднем через 38,3 мин. после нагрева животного, то после введения норадреналина реакция появлялась через 47,0 мин. Данные табл. 1 показывают, что средняя продолжительность сосудистой терморегуляторной реакции в первом случае составила 9,7, а во втором 6,8 мин ($P < 0,001$). ДТ «закрытого» уха соответственно составила: $9,03 \pm 0,3$ и $8,3 \pm 0,7^\circ$, а $VT - 0,93 \pm 0,06^\circ$ и $1,22 \pm 0,09^\circ/\text{мин}$. Что касается прироста и скорости повышения ректальной температуры, то оказалось, что после интрагипоталамического введения норадреналина температура тела повышалась в 2,5 раза больше и в 4 раза интенсивнее, чем до введения норадреналина. В опытах средний прирост температуры тела до введения норадреналина составлял $0,04^\circ$, а после введения — $0,1^\circ$. Средняя скорость повышения температуры тела соответственно составляла $0,004 - 0,015^\circ/\text{мин}$. В отдельных опытах введение норадреналина в дозе 5 мкг/кг еще больше удлиняло латентный период проявления сосудистой терморегуляторной реакции (рис. 1).

2. Интрагипоталамическое введение норадреналина в дозе 10 мкг/кг показало, что торможение сосудистой терморегуляторной реакции зависит от дозы последнего. При введении норадреналина в дозе 10 мкг/кг торможение этой реакции оказалось сильнее, чем при введении норадреналина в дозе 5 мкг/кг. Из данных табл. 1 видно, что если в контроле сосудистая терморегуляторная реакция появлялась в среднем через 32,4 мин, то после введения норадреналина в дозе 10 мкг/кг она появлялась через 46,0 мин ($P < 0,02$), тогда как при введении норадреналина в дозе 5 мкг/кг она задерживалась всего на 8,7 мин. Продолжительность сосудистой реакции в контроле составила 7,6, а после введения норадреналина — 6,3 мин ($P < 0,05$). ДТ «закрытого» уха в период сосудистой реакции в первом случае равнялась $9,3^\circ$, а во втором — $9,9^\circ$, VT «закрытого» уха соответственно — $1,31$ и $1,63^\circ/\text{мин}$.

Заметно повышались прирост и скорость температуры тела. В контроле ДТ тела составляла в среднем $0,098^\circ$, а в опыте — $0,272^\circ$ ($P < 0,02$), VT тела соответственно — $0,014$ и $0,044^\circ/\text{мин}$ ($P < 0,001$).

3. Интрагипоталамическое введение норадреналина в дозе 20 мкг/кг показало, что центральное введение норадреналина тормозит возникновение сосудистой терморегуляторной реакции и что глубина торможения зависит от дозы норадреналина. При введении в МПО гипоталамуса норадреналина в дозе 20 мкг/кг сосудистая терморегуляторная реакция возникала с опозданием в среднем на 20 мин (в контроле 43,0, в опыте 63,0 мин, $P < 0,05$). Температура камеры в момент возник-

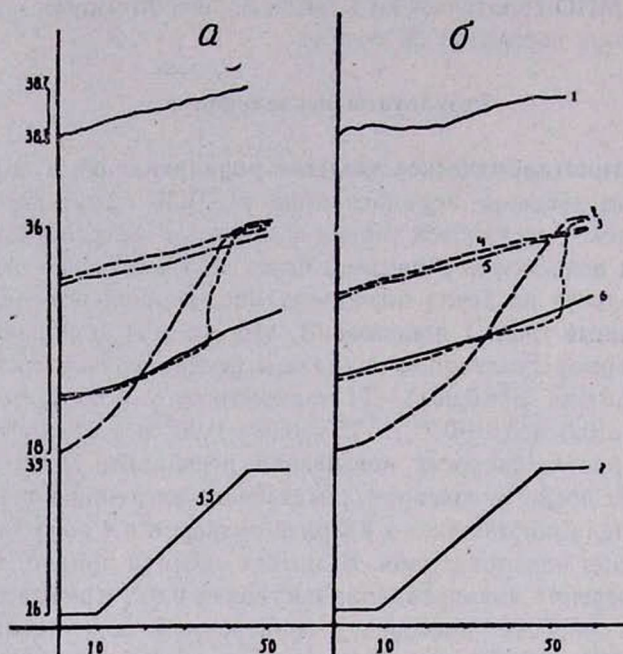


Рис. 1. Влияние интрагипоталамического введения норадреналина на сосудистую терморегуляторную реакцию организма в дозе 5 мкг/кг. На оси абсцисс—время в мин. На оси ординат—температура тела, кожи и камеры; а—контрольный нагрев, б—опытный нагрев. 1. Ректальная температура. 2. Температура «свободного» уха. 3. Температура «закрытого» уха. 4. Температура кожи спины. 5. Температура кожи живота. 6. Температура в сосуде Дьюара. 7. Температура камеры.

новения сосудистой терморегуляторной реакции до введения норадреналина равнялась $34,4^{\circ}$, а после введения норадреналина— $37,5^{\circ}$ ($P < 0,02$).

Возникает вопрос: является ли торможение сосудистой терморегуляторной реакции эффектом центрального влияния норадреналина, как установлено Дж. Блаем [9] и нашими предыдущими исследованиями [2], или это результат адаптации животного ко второму нагреву. Для проверки этого предположения мы провели опыты реципрокного характера, где норадреналин вводился в гипоталамус во время первого нагрева, а второй нагрев служил контролем. Данные рис. 2 показывают, что при первом нагреве (а), когда в гипоталамус вводили норадреналин в дозе 10 мкг/кг, сосудистая терморегуляторная реакция возникала при температуре камеры $34,2^{\circ}$ через 37,0 мин после первого нагрева животного, тогда как во время второго нагрева (б) без введения норадреналина реакция возникала через 17 мин после нагрева животного при температуре камеры $29,4^{\circ}$. В некоторых опытах как во время первого, так и второго нагрева в гипоталамус норадреналин не вводился. В этих опытах в обоих случаях сосудистая реакция возникала одновременно (рис. 3).

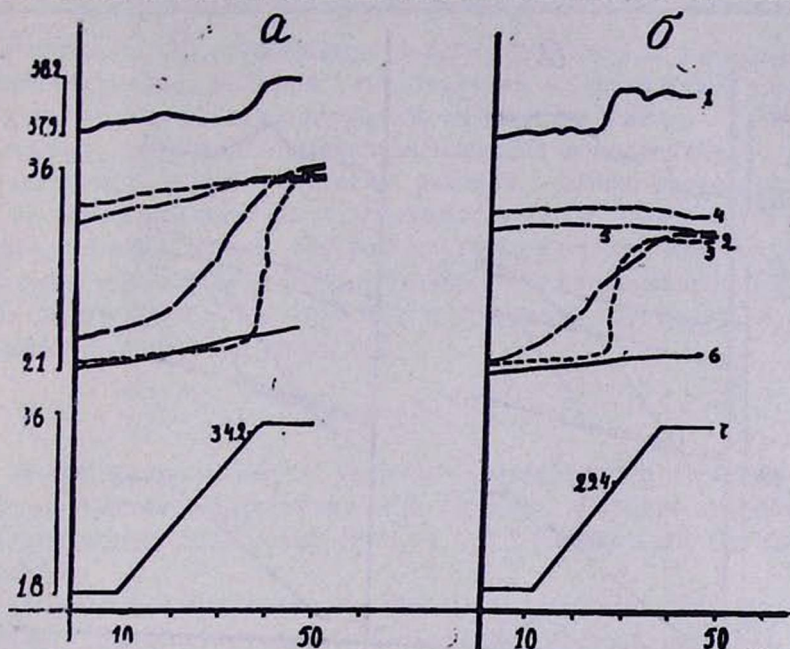


Рис. 2. Влияние интрагипоталамического введения норадреналина на сосудистую терморегуляторную реакцию организма в дозе 10 мкг/кг. На оси абсцисс—время в мин. На оси ординат—температура тела, кожи и камеры; а—опытный нагрев, б—контрольный нагрев. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Данные литературы подтверждают, что эффект центрального введения фармакологического препарата в мозг животного обусловлен объемом вводимого препарата [6].

Для исключения влияния объема вводимого раствора на полученные результаты нами проведены дополнительные эксперименты, где вместо норадреналина в гипоталамус вводили физиологический раствор в объеме 0,02 мл/кг. Результаты этих опытов (рис. 4) показали, что как при контрольном нагреве (а), так и при втором нагреве с физраствором (б) сосудистая терморегуляторная реакция возникала соответственно через 54 и 57 мин и продолжалась 10 минут. Результаты дополнительных опытов вновь подтвердили, что центральное введение катехоламинов вызывает задержку сосудистой терморегуляторной реакции.

Обсуждение результатов

Полученные результаты позволяют заключить, что введение норадреналина в МПО гипоталамуса тормозит проявление сосудистой терморегуляторной реакции и сдвигает установленную «температурную точку» (Set point) в область более высоких температур. Исходя из схемы Дж. Блая [9], можно предположить, что торможение сосудистой терморегуляторной реакции при центральном введении норадре-

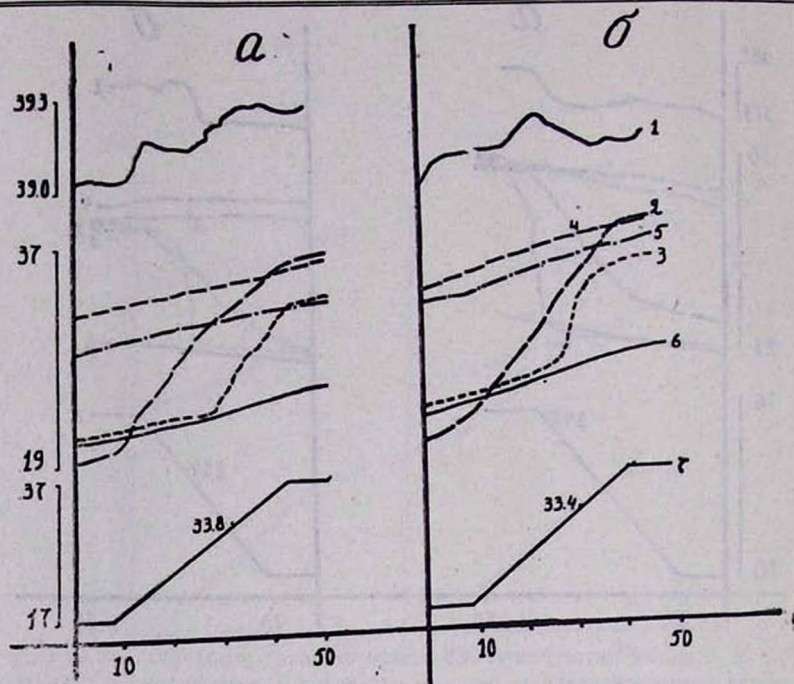


Рис. 3. Появление сосудистой терморегуляторной реакции в норме. На оси абсцисс—время в мин. На оси ординат—температура тела, кожи и камеры. а—контрольный нагрев без введения норадреналина, б—контрольный нагрев без введения норадреналина. Обозначения те же, что и на рис. 1.

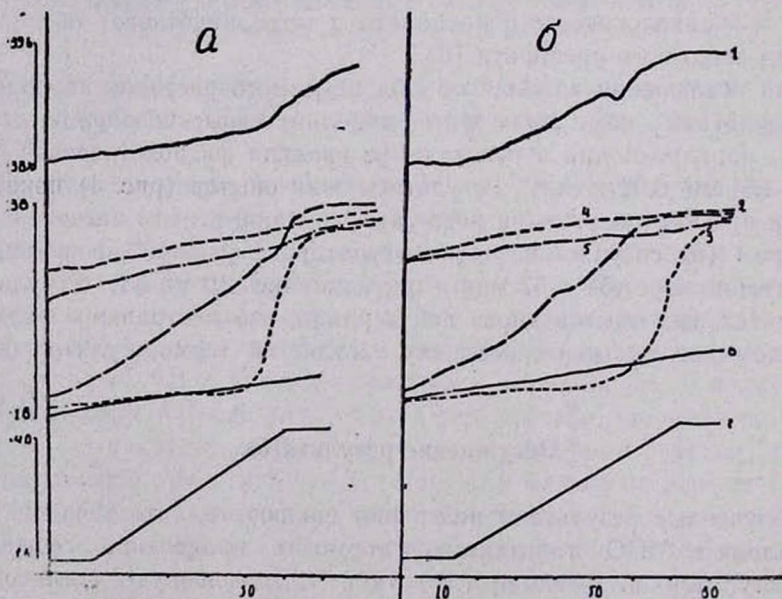


Рис. 4. Влияние интрагипоталамического введения физраствора на сосудистую терморегуляторную реакцию в объеме 0,2 мл/кг. На оси абсцисс—время в мин. На оси ординат—температура тела, кожи и камеры. а—контрольный нагрев, б—опытный нагрев. Обозначения те же, что и на рис. 1.

налина обусловлено снижением передачи эффективных импульсов от термочувствительных нейронов гипоталамуса к эффекторам теплоотдачи, в данном случае к вазомоторной системе организма.

Хотя при интрагипоталамическом введении норадреналина удлиняется латентный период сосудистой реакции, однако начавшаяся реакция протекает значительно интенсивнее (в 1,5—4 раза), чем в контроле, что, с одной стороны, обусловлено возбуждением большого количества β -адренорецепторов под воздействием норадреналина [3], а с другой—повышением чувствительности сосудов к адреналину в условиях высоких температур среды [12].

Выводы

1. Интрагипоталамическое введение норадреналина тормозит проявление сосудистой терморегуляторной реакции. Глубина торможения реакции зависит от дозы норадреналина: чем больше доза, тем глубже торможение.

2. Повторное нагревание животного и объем вводимого раствора не тормозят проявление сосудистой терморегуляторной реакции.

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН Арм. ССР,

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР

Поступила 9/XII 1976 г.

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

ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԴԵՐԸ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԱՆՈՒԱՅԻՆ
ԶԵՐՄԱԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵՋ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նորադրենալինի ներհիպոթալամուսային ներարկման դեպքում անոթային ջերմակարգավորման ռեակցիան արգելակվում է: Արգելակման տևողությունը կախված է նորադրենալինի դոզայից, որքան բարձր է դոզան, այնքան արգելակման տևողությունը երկար է և ընդհակառակը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Калинина Н. А., Репин И. С. Физиологический журнал СССР, 1968, 54, 11, 1370.
2. Карапетян С. К., Иванов К. П., Арутюнян Р. А. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН Арм. ССР, 1976, XVI, 1, стр. 10.
3. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. М., 1968.
4. Немилев А. В. Эндокринология. М.—Л., 1938.
5. Ольянская Р. П. Кора головного мозга и обмен веществ. М.—Л., 1950.
6. Фельдберг В. Фармакологический подход к изучению мозга с его внутренней и внешней поверхности. М.—Л., 1971.
7. Якименко М. А. Канд. дисс. Новосибирск, 1971.
8. Adams F. J. of Applied physiologi. 1963, 18, 4, 742.
9. Bligh Y. J. Physiologi, 1971, 212, 377.
10. Chaffec R. R. Can. J. Biochimi Physiologi, 1963, 41, 2215.
11. Flindlay Y. D. J. Physiologi, 1968, 194, 809.
12. Ström G. J. Acta Physiologica Scandinavica, 1950, 20, 83.