

УДК 612.53

Р. А. АРУТЮНЯН

## ВНУТРИВЕННОЕ И ВНУТРИГИПОТАЛАМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА НА СОСУДИСТУЮ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНУЮ РЕАКЦИЮ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТЕПЛООБМЕНА ОРГАНИЗМА

Показано, что внутривенное введение высоких доз серотонина стимулирует, а низких тормозит появление сосудистой терморегуляторной реакции (СТР). Возбуждение серотонинергических структур медиальной преоптической области гипоталамуса повышает теплопродукцию и ускоряет СТР в условиях нагрева животного.

Современные исследования роли серотонина в регуляции различных физиологических функций организма, в том числе и теплообмена, показывают, что наступающий эффект зависит от дозы и способов введения в организм, вида животного, скорости проникновения через гематоэнцефалический барьер и др. [9—11, 14 и др.].

Опытами Rolph [16] установлено, что введение серотонина в боковые желудочки мозга увеличивает теплопродукцию и температуру тела у кошек и обезьян в пределах 2—3°. Согласно В. И. Лупенко [8], серотонин, введенный в передний гипоталамус, наоборот, снижает температуру тела у кошек до 5°. Vligh и др. [13] показали, что под воздействием ацетилхолина возбуждаются холодочувствительные, а серотонина—теплочувствительные нейроны гипоталамуса. Норадреналин тормозит как первые, так и вторые. В опытах этих авторов после инъекции серотонина и ацетилхолина в передний гипоталамус температура тела у обезьян повышалась на 1,2°, а при введении норадреналина снижалась на 0,5°. На гипертермическое действие серотонина у обезьян и собак и его гипотермический эффект у кроликов указывают Н. А. Калинина и И. С. Репин [3], Ю. В. Лупандин [7]. В опытах первых при введении серотонина в медиальную преоптическую область (МПО) гипоталамуса температура у кроликов в первые 1,5 часа снижалась на 0,4°, после чего постепенно повышалась. Гипотермический эффект серотонина М. А. Якименко и Н. К. Попова [12] объясняют его угнетающим действием на сократительный термогенез.

Противоречивые данные имеются в отношении влияния температуры тела на уровень эндогенного серотонина. А. М. Валяева и С. И. Ковшарева [1] указывают, что количество серотонина в печени, гипо-

физе, надпочечниках и крови повышается при гипертермии, а по данным Goldberg и др. [15]—при гипотермии.

В настоящей статье приводятся экспериментальные данные об изменении сосудистой терморегуляторной реакции (СТР) и некоторых других показателей теплообмена при внутривенном и внутригипоталамическом введении серотонина в условиях нагрева животного.

### Материал и методика

Методом многочасовой непрерывной высокочувствительной термометрии у здорового ненаркотизированного кролика определялось изменение центральной температуры в области печени, сонной артерии и ректальной температуры с точностью до  $0,02^\circ$  и периферической температуры на ушных раковинах с точностью до  $0,1^\circ$ . Определялись также температура камеры, электрическая активность мышц, частота дыхания, а в латентном периоде СТР, теплосодержание, прирост и скорость повышения центральной и периферической температуры организма по существующим формулам [2, 6].

Для определения температуры печени и сонной артерии «рабочие» спай термопар хронически вставлялись в печень и под адвентицию сонной артерии. «Рабочие» спай термопар, измеряющие температуру других точек организма, прикреплялись перед опытом. «Свободные» спай всех термопар помещались в ультратермостат типа У-10, где сохранялась эталонная температура.

Измерение температуры кожи правой ушной раковины («закрытое» ухо), которая служила тестом на начало СТР, производилось особым способом. Она помещалась в искусственный сосуд Дьюара, вокруг которого циркулировала холодная вода, и независимо от изменения температуры камеры как температура в сосуде, так и кожная температура уха поддерживалась на постоянном уровне, что позволяло точно определить начало СТР (вазодилатация). Левое ухо оставалось открытым и подвергалось непосредственному действию температуры камеры.

Запись температуры всех точек производилась 6-канальным самопишущим потенциометром типа ЭППО-9-МЗ. Электрическую активность бедренных мышц определяли тремя электродами, введенными в мышцы. Третий электрод служил заземлением. Биотоки мышц усиливались усилителем типа УБП-2-03. С последнего сигнал поступал на осциллограф для фотографирования и на частотомер Ч-3-33 для подсчета количества импульсов за единицу времени. Частота дыхания регистрировалась с помощью датчика, заполненного угольным порошком, сигналы от которого поступали на вход усилителя постоянного тока типа И-37, а на выходе последнего ставился самописец типа Н-37, регистрирующий процесс дыхания. Подсчет дыхания велся по кривой дыхательных движений.

Каждая серия опытов состояла из двух частей. В первой части проводилось контрольное исследование, во время которого нагревалась

камера и регистрировались измерения всех параметров до появления СТР, затем камера охлаждалась до исходных параметров, после чего нагревалась и начиналась вторая часть опыта, где изучалось изменение тех же параметров, но под внутривенным или внутривентрикулярным влиянием серотонина. Для внутривентрикулярного введения серотонина в МПО вставлялась канюля из инъекционной иглы по координатам (3А, 1,5Л, 14Н) атласа Sawyer [18]. Всего проведено 30 опытов.

### Результаты исследования

*Внутривенное действие серотонина* показало, что его терморегуляционный эффект зависит от дозы. Низкие дозы (1,15 мг/кг) задерживают появление СТР в среднем на 17 мин и повышают порог центральной температуры тела для вызова этой реакции до 0,66° (табл. 1). Удлинение латентного периода СТР было обусловлено снижением скорости повышения теплосодержания и центральной температуры тела. Данные табл. 2 показывают, что в контроле теплосодержание повышается со скоростью 21,3 кал/мин, а после введения серотонина в дозе 1,15 мг/кг—17,4 кал/мин. Температура печени, сонной артерии и ректальная температура в первом случае повышаются со скоростью 0,008—0,014, во втором—0,006—0,012°/мин.

Высокие дозы (1,28 мг/кг) серотонина, наоборот, ускоряют появление СТР в среднем на 20 мин и снижают порог центральной температуры печени, сонной артерии и ректальной температуры до 0,21° (табл. 1). Ускорение СТР при внутривенном введении высоких доз серотонина было обусловлено повышением теплосодержания и центральной температуры. Если до введения серотонина скорость повышения теплосодержания составляла 31,3, то после введения—39,0 кал/мин. Температура печени, сонной артерии и ректальная температура соответственно повышались на 0,005—0,012 и 0,009—0,023°/мин.

Известно, что теплопроводность подкожных тканей, кожи и теплоотдача через них зависят от кровоснабжения. В наших исследованиях в период СТР циркуляция крови, следовательно и теплоотдача через ушную раковину, в контроле увеличилась в 2,5, а после внутривенного введения серотонина (независимо от дозы)—в 3 раза. Температура «закрытого» уха в обоих случаях повышалась в пределах 7,68—8,9°. В период СТР как до, так и после введения серотонина в частоте дыхания и импульсов мышц заметных различий не наблюдалось. В обоих случаях частота дыхания колебалась в пределах 63—72 в минуту, а частота импульсов мышц составляла 100—114 имп./сек (табл. 3). Имеются сведения, что при внутривенном введении высоких доз биоаминов они проникают через гематоэнцефалический барьер и, действуя на центральные адрено- и серотонинергические структуры мозга, вызывают противоположный эффект [4, 5, 9, 11]. Такой же эффект был получен во второй серии настоящего исследования.

*Внутривентрикулярное действие серотонина* показало, что его введение в МПО гипоталамуса в дозе 204 мкг/кг (в среднем) ускоряет

Таблица 1

Пороги центральной и периферической температуры организма, латентный период появления и продолжительность СТР при внутривенном и внутригипоталамическом введении серотонина

Характер опыта	Средняя доза серотонина	Латентный период СТР в мин	Продолжительность СТР в мин	Температура печени в начале СТР	Температура сонной артерии в начале СТР	Ректальная температура в начале СТР	Прирост температуры "закрытого" уха в период СТР
Контроль	—	$38,0 \pm 6,2$	$7,1 \pm 0,8$	$39,09 \pm 0,24$	$38,15 \pm 0,32$	$38,28 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,84$
Серотонин в/в	$1,15 \text{ мкг/кг}$	$55,0 \pm 6,5^*$	$5,6 \pm 0,32$	$39,3 \pm 0,3$	$38,18 \pm 0,3$	$38,94 \pm 0,2$	$8,84 \pm 0,52$
Контроль	—	$42,0 \pm 6,0$	$6,1 \pm 0,8$	$38,95 \pm 0,3$	$38,66 \pm 0,38$	$38,44 \pm 0,1$	$7,68 \pm 0,43$
Серотонин в/в	$1,28 \text{ мкг/кг}$	$22,0 \pm 4,6^*$	$6,3 \pm 1,1$	$38,81 \pm 0,15$	$38,57 \pm 0,2$	$38,23 \pm 0,1$	$8,38 \pm 0,47$
Контроль	—	$47,2 \pm 6,2$	$8,8 \pm 1,0$	$40,15 \pm 0,04$	$39,85 \pm 0,1$	$39,16 \pm 0,4$	$11,16 \pm 0,5$
Серотонин в гипоталамус	$204 \text{ мкг/кг}$	$23,2 \pm 5,0^*$	$7,0 \pm 0,9$	$39,72 \pm 0,13$	$39,23 \pm 0,2$	$38,83 \pm 0,5$	$10,64 \pm 1,2$

\* Данные достоверны.

Таблица 2

Прирост и скорость повышения центральной и периферической температуры, а также теплосодержания в организме от начала нагрева животного до появления СТР при внутривенном и внутривенном и внутривенном введении серотонина

Характер опыта	Средняя доза серотонина	Температура печени		Температура сонной артерии		Ректальная температура		Температура „закрытого“ уха		Теплосодержание в калориях	
		$\Delta T$ °C	VT °/мин	$\Delta T$ °C	VT °/мин	$\Delta T$ °C	VT °/мин	$\Delta T$ °C	VT °/мин	общее	в мин
Контроль	—	$0,53 \pm 0,03$	$0,012 \pm 0,002^*$	$0,29 \pm 0,1$	$0,008 \pm 0,003$	$0,5 \pm 0,15$	$0,014 \pm 0,003$	$1,91 \pm 0,7$	$0,052 \pm 0,002$	$452 \pm 80,0$	$21,3 \pm 7,6$
Серотонин в/в	$1,15 \text{ мг/кг}$	$0,34 \pm 0,06^*$	$0,006 \pm 0,001^*$	$0,29 \pm 0,1$	$0,006 \pm 0,003$	$0,7 \pm 0,11$	$0,012 \pm 0,006$	$3,36 \pm 0,68$	$0,07 \pm 0,004$	$960 \pm 186$	$17,4 \pm 3,3$
Контроль	—	$0,23 \pm 0,08$	$0,005 \pm 0,009^*$	$0,6 \pm 0,13$	$0,012 \pm 0,003$	$0,45 \pm 0,12$	$0,010 \pm 0,001$	$2,95 \pm 0,5$	$0,07 \pm 0,01$	$1142 \pm 125$	$31,3 \pm 3,5$
Серотонин в/в	$1,28 \text{ мг/кг}$	$0,21 \pm 0,1$	$0,009 \pm 0,002^*$	$0,51 \pm 0,2$	$0,023 \pm 0,003^*$	$0,23 \pm 0,09$	$0,010 \pm 0,001$	$1,7 \pm 0,4$	$0,08 \pm 0,03$	$619 \pm 155$	$39,0 \pm 3,3$
Контроль	—	$0,22 \pm 0,06$	$0,005 \pm 0,0009$	$0,61 \pm 0,11$	$0,010 \pm 0,0009$	$0,32 \pm 0,04$	$0,006 \pm 0,001$	$3,08 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,004$	$500 \pm 190$	$10,7 \pm 2,7$
Серотонин в гипоталамус	$204 \text{ мкг/кг}$	$0,18 \pm 0,06$	$0,008 \pm 0,0009$	$0,29 \pm 0,12$	$0,012 \pm 0,004$	$0,23 \pm 0,06$	$0,008 \pm 0,001$	$1,35 \pm 0,7$	$0,06 \pm 0,006$	$205 \pm 91$	$13,0 \pm 6,4$

\* Данные достоверны.

Таблица 3

Изменение частоты импульсов мышц, дыхания и индекса циркуляции тепла (крови) при внутривенном и внутримозговом введении серотонина

Характер опыта	Средняя доза серотонина	Частота импульсов мышц в сек		Частота дыхания		Индекс циркуляции тепла (крови)	
		16°	38°	16°	38°	16°	38°
Контроль	—	129±3,3	91±9,0*	37±1,8	65±13,6	0,31±0,05	0,77±0,27*
Серотонин в/в	1,15 мг/кг	118±4,8	100±14,0*	48±5,3	72±14,0	0,26±0,03	0,75±0,08*
Контроль	—	131±12,0	114±9,0	38±7,5	64±12,0	0,25±0,03	0,69±0,04*
Серотонин в/в	1,28 мг/кг	124±11,0	100±8,0	42±7,0	63±10,0	0,19±0,02	0,57±0,08*
Контроль	—	125±12,0	80±7,0	34±1,8	37±3,4	0,19±0,01	0,59±0,1*
Серотонин в гипоталамус	204 мкг/кг	91±4,6	70±10,0	35±3,4	46±5,9	0,24±0,07	0,86±0,02*

\* Данные достоверны.

появление СТР на 25 мин и снижает температурный порог печени, сонной артерии и ректальную температуру до 0,62° (табл. 1). Теплосодержание в организме после раздражения серотонинергических структур гипоталамуса повышалось на 2,3 кал/мин быстрее контрольного (соответственно 13,0 и 10,7 кал/мин). Температура печени, сонной артерии и ректальная температура в аналогичных условиях в контроле увеличивались со скоростью 0,005—0,010, а в опыте—0,008—0,012°/мин (табл. 2). Температура «закрытого» уха в период СТР повышалась соответственно на 10,64 и 11,16°/мин, теплоотдача—в 3,1 и 3,6 раза. Частота дыхания и импульсов мышцы составляла 37—46 и 70—80 имп./сек (табл. 3).

### Обсуждение

Полученные результаты позволяют заключить, что терморегуляционный эффект серотонина зависит от дозы и путей введения в организм. При внутривенном введении низких доз серотонина снижается скорость повышения теплосодержания и центральной температуры организма. Это снижение объясняется возбуждением периферических серотонинергических структур сосудов, так как серотонин в таких дозах быстро разрушается моноаминоксидазой крови, в результате чего не успевает проходить через гематоэнцефалический барьер и возбуждать центральные серотонинергические структуры. Что касается повышения скорости теплосодержания и центральной температуры организма, а также ускорения СТР при внутривенном введении высоких доз серотонина, то такой эффект, по-видимому, связан с возбуждением центральных серотонинергических структур организма. Такое предположение подтверждается результатами второй серии наших экспериментов, где методом прямого химического возбуждения серотонинергических структур МПО гипоталамуса теплосодержание и СТР ускорялись. Полученные данные согласуются со схемой Bligh и др. [13], согласно которой теплочувствительные нейроны гипоталамуса под воздействием серотонина (5-гидроокситриптамина) возбуждаются.

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

Поступила 11/XI 1977 г.

П. У. ՉԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՍԵՐՈՒՌՆԻՆԻ ՆԵՐԵՐԱԿԱՅԻՆ ԵՎ ՆԵՐԵՆԹԱԹՄՐԱՅԻՆ  
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՈՒՅԻՆ ԶԵՐՄԱԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ  
ԵՎ ԶԵՐՄԱՓՈՒԿԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Սերոթոնինի փոքր դոզաների ներերակային ներարկման դեպքում իջնում է ջերմաարտադրության ինտենսիվությունը և անոթային ջերմակարգավորման ռեակցիան ուշանում է, իսկ ներերակային բարձր դոզաները և սերոթոնինի ներենթաթմբային ներարկումները, լրնդճակառակը, բարձրացնում են ջերմաարտադրության ինտենսիվությունը և արագացնում անոթային ռեակցիան:

EFFECT OF INTRAVENOUS AND HYPOTHALAMIC  
ADMINISTRATION OF SEROTONINE ON THERMOREGULATORY  
REACTIONS AND SOME INDICATORS OF HEAT  
EXCHANGE OF THE ORGANISM

Intravenous injections of high doses of serotonin stimulate the vascular reaction, and its low doses, on the contrary, inhibit it.

Stimulation of serotonergic structures of the median preoptic region of the hypothalamus increases thermogenesis and enhances the vascular thermoregulatory reaction while raising the temperature of animals.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Валлева А. М., Ковшарева С. И.* В сб.: Теоретические и практические вопросы терморегуляции в норме и патологии. Л., 1974, стр. 46.
2. *Иванов К. П., Слепчук Н. А.* Физиол. ж. СССР, 1971, 57, 1, стр. 101.
3. *Каликина Н. А., Репин И. С.* Физиол. ж. СССР, 1968, 54, 11, стр. 1370.
4. *Карапетян С. К., Иванов К. П., Арутюнян Р. А.* Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1976, 16, 1, стр. 10.
5. *Карапетян С. К., Иванов К. П., Арутюнян Р. А.* Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1976, 16, 4, стр. 47.
6. *Карапетян С. К., Арутюнян Р. А.* Биол. ж. Армения, 1977, 11, стр. 81.
7. *Лупандин Ю. В.* Лекция на I Всесоюзной школе-семинаре. Петрозаводск, 1976.
8. *Лупенко В. И.* В сб.: Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. Ереван, 1975, стр. 231.
9. *Науменко Е. В., Попова Н. К.* Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, 1975.
10. *Ноздрачев А. Д.* Успехи современной биологии, 1962, 54, 2, стр. 129.
11. *Фельдберг В.* Фармакологический подход к изучению мозга с его внутренней и внешней поверхности. М.—Л., 1971.
12. *Якименко М. А., Попова Н. К.* Бюллетень exper. биол. и мед., 1976, 2, стр. 230.
13. *Bligh J. et al.* J. Physiologi, 1971, 212, 2, 377.
14. *Correl J. T. et al.* Am. J. Physiologi, 1952, 169, 537.
15. *Goldberg M. et al.* J. Toxicol. and Appl. Pharmacologi, 1969, 14, 447.
16. *Rolph M. J.* J. Physiologi, 1974, 240, 295.
17. *Ton C. C.* J. Physiologi (Lond.), 1960, 151, 410.
18. *Sawyer C. H. et al.* J. Comp. Neurologi, 1954, 101, 3, 824.