

УДК 591.1

РОМАНОВСКИЙ А. А.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА КРОЛИКА

На эугидрированных кроликах в термонеutralных условиях изучали влияние внутривенного введения аргинин-8-вазопрессина (АВП) в широком диапазоне доз (100 пг — 10 мкг) на частоту сердечных сокращений и ректальную и кожную температуру. Показано, что АВП вызывает отчетливый дозозависимый брадикардический эффект в дозах 10 нг — 10 мкг. В ряде опытов с использованием фармакологических доз 1 и 10 мкг одновременно с максимальным урежением сердечных сокращений удалось выявить проходящие противонаправленные изменения температур: повышение ректальной на 0,1—0,2° и незначительное снижение кожной. По-видимому, эти реакции отражают генерализованный спазм сосудов и уменьшение теплопереноса от «ядра» тела к «оболочке». В то же время введение АВП в дозах, близких к физиологическим (100 пг — 100 нг), не влияло на динамику ректальной и кожной температуры. Предполагается, что изменение гормонального пула АВП не оказывает непосредственного влияния на регуляцию температуры тела кролика в нормальных условиях.

Различные температурные воздействия на организм приводят к изменению уровня вазопрессина (антидиуретического гормона) в крови. Так, общее перегревание и локальное нагревание термочувствительных зон мозга сопровождаются подъемом уровня вазопрессина в крови и развитием антидиуреза (Hayward, Baker, 1968; Szczepanska-Sadowska, 1974). Эта реакция направлена на консервацию воды в организме и обусловлена необходимостью увеличения водных затрат на теплоотдачу (потоотделение, полипноэ) при повышении температуры. В то же время общее охлаждение организма и локальное охлаждение мозга вызывают противоположные изменения: снижается уровень антидиуретического гормона в крови и развивается так называемый холодовой диурез (Hayward, Baker, 1968; Segar, Moore, 1968). Однако если изменения гормонального пула вазопрессина при температурных воздействиях закономерны и достаточно полно представлены в литературе, то данные об изменениях температуры тела при введении вазопрессина в кровь многочисленны и противоречивы (Okuno et al., 1965; Doris, 1982; Shido et al., 1984).

Цель настоящей работы — в опытах на кроликах как наиболее изученном в плане терморегуляции виде животных проследить изменения температуры тела в ответ на внутривенное введение вазопрессина.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 14 кроликах-самцах породы шиншилла (питомник Рапполово) массой 2,5—3,0 кг на начало опытов, содержащихся в условиях свободного доступа к пище и воде и адаптированных к условиям эксперимента. Во время опытов животные находились в специальных станках, частично ограничивающих подвижность. Опыты проводились

ли в термоизолированной камере при температуре 21—23°, что соответствует термонейтральной зоне для кроликов.

В 17 опытах контрольной серии непрерывно регистрировали ректальную и кожную температуру и частоту сердечных сокращений в течение 1 ч до и 1 ч после внутривенного введения 3 мл физиологического раствора. В 36 экспериментах опытных серий вместо физиологического раствора вводили одну из шести доз вазопрессина: 100 пг, 1, 10, 100 нг, 1 или 10 мкг. Инъекции физиологического раствора или вазопрессина проводили через фторопластовый катетер, введенный перед опытом в крайнюю вену левого уха. Для предотвращения тромбообразования в катетере в течение первого часа регистрации осуществляли непрерывную подачу физраствора со скоростью 17 мкл/мин с помощью шприц-мотора, вынесенного за пределы камеры. Затем после введения в течение 1 мин 3 мл физраствора (контроль) или одной из доз вазопрессина в 3 мл физраствора (опытные серии) подачу физраствора прекращали.

В отношении ряда эффектов вазопрессина описано как усиление (Wurgel et al., 1986), так и ослабление (Lester et al., 1985) реакции на препарат при повторных введениях по сравнению с реакцией на первое введение. Для предотвращения развития этих феноменов вазопрессин вводили каждому кролику не более 3 раз с интервалом не менее 3 дней.

В качестве препарата вазопрессина использовали синтетический аргинин-8-вазопрессин (АВП) производства НИИ органического синтеза АН ЛатвССР. Этот препарат был выбран, так как именно АВП является естественным вазопрессином большинства млекопитающих, в том числе кролика (Уайт с соавт., 1981).

Препарат АВП растворяли в физиологическом растворе и хранили при температуре —20°, размораживая не более 2 раз. Апирогенный физиологический раствор готовили, растворяя термически обработанный (180°, 2 ч) хлорид натрия в бидистиллированной воде с последующим автоклавированием (120°, 30 мин). Термической обработке подвергались также все инструменты и посуда, использовавшиеся для приготовления, хранения и введения растворов.

Температуру регистрировали с помощью медно-константановых термопар. Рабочий спай ректальной термопары вводили на расстояние 10 см от анального отверстия. Рабочий спай кожной термопары закрепляли на правой ушной раковине специальным зажимом. Холодные спаи помещали в сосуд Дьюара со льдом. Сигнал от термопар через усилители постоянного тока И-37 и усилители-согласователи БСУ-2М (производство НИИЭМ АМН СССР) регистрировали на чернилопишущем приборе Н-338/8.

Электрокардиограмму отводили биполярно с электродов из нержавеющей стали, введенных под кожу левого плеча и правого бедра. После усиления сигнала с электродов усилителем УУ-2М комплексы QRS электрокардиограммы с помощью дифференциального дискриминатора преобразовывали в импульсы стандартной формы, амплитуды и длительности. Импульсы подавали на вход интегратора БИ-2, с выхода которого снимали напряжение, пропорциональное частоте сердечных сокращений (все приборы производства НИИЭМ АМН СССР). В таком виде частоту сердечных сокращений регистрировали на самописце Н-338/8.

Записи температур и частоты сердечных сокращений оцифровывали с периодом 5 мин. Для выявления динамики показателей для каждого отсчета каждой записи вычисляли отклонение от среднего значения за фоновый час для данной записи. Полученные величины усредняли по сериям и для каждого срока оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента достоверность отличия этих величин в опытных сериях от соответствующих показателей в контрольной серии. Данные опытов, в которых среднее за фоновый час значение ректальной температуры составляло

больше $39,5^{\circ}$ или меньше $38,0^{\circ}$, не обрабатывались. В тексте и на рисунках результаты представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной серии опытов пребывание кроликов в условиях частичного ограничения подвижности при температуре $21-23^{\circ}$ вызывало следующие изменения регистрируемых показателей (рис. 1—3, кривые А). Частота сердечных сокращений снижалась в среднем на 37 мин^{-1} от начала опыта до окончания регистрации, при этом среднее за фоновый час значение для контрольных опытов составляло $203 \pm 12 \text{ мин}^{-1}$. Динамика ректальной температуры характеризовалась снижением в течение 1-го ч в среднем на $0,7^{\circ}$ и стабилизацией на этом уровне в течение 2-го ч. Среднее за 1-й ч значение ректальной температуры составляло $38,5 \pm 0,2^{\circ}$. Во время снижения ректальной кожная температура держалась на довольно высоком уровне (среднее значение за фоновый час $32,7 \pm 1,2^{\circ}$). В течение 2-го ч кожная температура непрерывно снижалась в среднем на $3,4^{\circ}$, и это снижение совпадало по времени со стабилизацией ректальной температуры.

В течение фонового часа в опытных сериях все регистрируемые показатели были близки к контрольным как по среднему значению ($206 \pm 23 \text{ мин}^{-1}$ для частоты сердечных сокращений, $38,7 \pm 0,4^{\circ}$ и $31,9 \pm 2,7^{\circ}$ для ректальной и кожной температуры), так и по динамике (рис. 1—3, кривые Б—Ж).

Внутривенное введение АВП вызывало дозозависимую брадикардию с максимальным урежением сердечных сокращений на первых же минутах после введения, что хорошо согласуется с данными литературы (Shido et al., 1984; Bennett, Gardiner, 1986). Брадикардический эффект был замечен уже при дозах препарата $10-100 \text{ нг}$ (рис. 1, кривые Г, Д) и был резко выражен при введении АВП в фармакологических дозах $1-10 \text{ мкг}$ (рис. 1, кривые Е, Ж). Последние дозы более чем на 3 порядка превышали общее количество эндогенного вазопрессина в крови, рассчитанное для кролика исходя из концентрации АВП в плазме крови (Günther et al., 1984).

Кроме того, в ряде опытов при введении $1-10 \text{ мкг}$ АВП одновременно с максимальным снижением частоты сердечных сокращений наблюдались кратковременные изменения температур: повышение ректальной на $0,1-0,2^{\circ}$ и незначительное снижение кожной. Эти реакции на введение гемодинамически активных доз АВП можно объяснить генерализованным спазмом сосудов и как следствие уменьшением теплопереноса от продуцирующих тепло органов «ядра» тела к отдающей тепло «оболочке». Описанные реакции не привели к появлению достоверных отличий температур в опытных сериях от контрольных показателей (рис. 2, 3, кривые Е, Ж).

Что же касается доз АВП, близких к физиологическим ($100 \text{ пг}-100 \text{ нг}$), то ни одна из них не оказывала влияния на динамику ректальной и кожной температуры (рис. 2, 3, кривые Б—Д).

Сходный результат — отсутствие влияния внутривенного введения АВП на температуру тела — был получен также в опытах на кошках (Doris, 1982). В то же время имеются данные о выраженном гипотермическом эффекте препаратов вазопрессина, полученные в экспериментах на крысах (Okuno et al., 1965; Shido et al., 1984).

Различие результатов этих опытов может быть обусловлено комплексом факторов (состав и чистота препаратов вазопрессина, диапазон доз, условия экспериментов, особенности животных), подобно тому, как совокупностью этих факторов определяется действие нейрогипофизар-

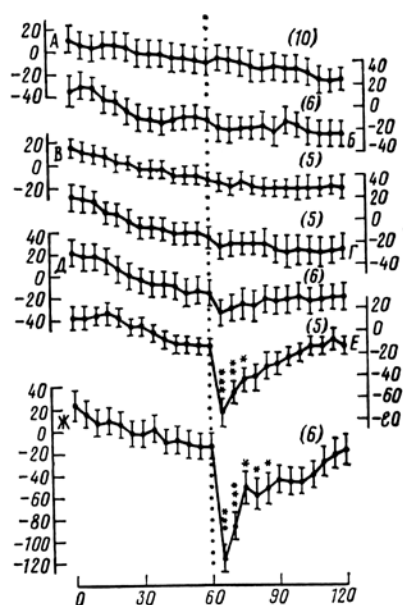


Рис. 1

Рис. 1. Влияние АВП на частоту сердечных сокращений. По осям ординат — отклонение частоты сердечных сокращений от средней за фоновый час, мин⁻¹; по оси абсцисс — время, мин. Отметка времени — момент внутривенного введения 3 мл физиологического раствора (кривая и ось ординат А) или АВП в различных дозах: 100 пг (кривая и ось ординат В), 1 нг (В), 10 нг (Г), 100 нг (Д), 1 мкг (Е), 10 мкг (Ж). Вертикальные линии — стандартные отклонения. В скобках — количество опытов. Достоверность отличия опытного показателя от контрольного на данном сроке обозначена: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

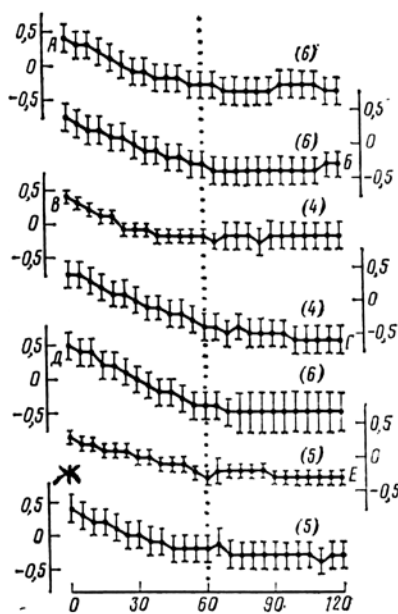


Рис. 2

Рис. 2. Влияние АВП на глубокую температуру тела. По осям ординат — отклонение ректальной температуры от средней за фоновый час, °С. Остальные обозначения см. на рис. 1

Рис. 3. Влияние АВП на кожную температуру. По осям ординат — отклонение кожной температуры от средней за фоновый час, °С. Остальные обозначения см. на рис. 1

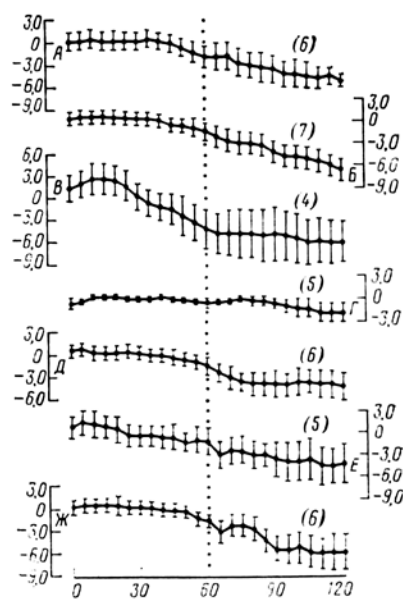


Рис. 3

ных гормонов на гладкомышечные элементы сосудистой стенки (Altura, Altura, 1984).

Не исключено также, что в действии вазопрессина на температуру тела имеются видовые различия, поскольку, с одной стороны, некоторые биологически активные вещества, например моноамины, вызывают у разных видов животных различные терморегуляторные ответы (Feldberg et al., 1967), а с другой — имеются видовые особенности в ряде морфофункциональных аспектов вазопрессинергической системы. Так, септальная область мозга, через которую реализуется антипиретическое действие АВП при лихорадке (Kasting et al., 1979), значительно богаче

терминалями АВП-синтезирующих нейронов у крысы, чем та же область мозга человека (Fliers et al., 1986).

В работе показано, что внутривенное введение АВП в широком спектре доз эугидрированным кроликам в термонейтральных условиях вызывает дозозависимый ответ со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время введение АВП в дозах, близких к физиологическим, не влияет на показатели системы терморегуляции — глубокую и кожную температуру, а использование фармакологических доз вызывает лишь в ряде опытов незначительные кратковременные изменения этих показателей, отражающие, по-видимому, генерализованный спазм сосудов. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что по крайней мере для данного вида животных изменения гормонального пула АВП не оказывают непосредственного влияния на регуляцию температуры тела в нормальных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. Основы биохимии. Пер. с англ., 1978. М.: Мир, 1981. Т. 3. 1878 с.
- Altura B. M., Altura B. T. Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle//Federation Proc. 1984. V. 43. P. 80.
- Bennett T., Gardiner S. M. Influence of exogenous vasopressin on baroreflex mechanisms//Clin. Sci. 1986. V. 70. P. 307.
- Doris P. A. Vasopressin and the regulation of evaporative water loss and body temperature in the cat//Brain Res. 1982. V. 251. P. 127.
- Feldberg W., Hellon R. F., Lotti V. J. Temperature effects produced in dogs and monkeys by injections of monoamines and related substances into the third ventricle//J. Physiol. (London). 1967. V. 191. P. 501.
- Fliers E., Guldenaar S. E. F., Wal N. v. d., Swaab D. F. Extrahypothalamic vasopressin and oxytocin in the human brain: presence of vasopressin cells in the bed nucleus of the stria terminalis//Brain Res. 1986. V. 375. P. 363.
- Günther O., Landgraf R., Schuartz J., Unger H. Vasopressin in cerebrospinal fluid (CSF) and plasma of conscious rabbit — circadian variations//Exptl and Clin. Endocrinol. 1984. V. 83. P. 367.
- Hayward T. N., Baker M. A. Diuretic and thermoregulatory responses to preoptic cooling in the monkey//Amer. J. Physiol. 1968. V. 214. P. 843.
- Kasting N. W., Cooper K. E., Veale W. L. Antipyresis following perfusion of brain sites with vasopressin//Experientia. 1979. V. 35. P. 208.
- Lester B. R., Sheppard J. R., Burman M., Somkuti S. B., Stassen F. L. Desensitization of LLC-PK₁ cells by vasopressin results in receptor down-regulation//Molecular and Cell Endocrinol. 1985. V. 40. P. 193.
- Okuno A., Yamamoto M., Itoh S. Lowering of the body temperature induced by vasopressin//Jpn J. Physiol. 1965. V. 15. P. 378.
- Segar W. E., Moore W. W. The regulation of antidiuretic hormone release in man: Effects of change in position and ambient temperature on blood ADH levels//J. Clin. Invest. 1968. V. 47. P. 2143.
- Shido O., Kifune A., Nagasaka T. Baroreflexive suppression of heat production and fall in body temperature following peripheral administration of vasopressin in rats//Jpn J. Physiol. 1984. V. 34. P. 397.
- Szczepanska-Sadowska E. Plasma ADH increase and thirst suppression elicited by preoptic heating in the dog//Amer. J. Physiol. 1974. V. 226. P. 843.
- Wurpel J. N. D., Dundore R. L., Barbella Y. R., Balaban C. D., Keil L. C., Severs W. B. Barrel rotation evoked by intracerebroventricular vasopressin injections in conscious rats. 1. Description and general pharmacology//Brain Res. 1986. V. 365. P. 21.

Институт физиологии
АН БССР, Минск

Поступила в редакцию
22.I.1987

ROMANOVSKY A. A.

INFLUENCE OF INTRAVENOUS INJECTION OF ARGININE-VASOPRESSIN ON BODY TEMPERATURE IN RABBIT

Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk