

Патологическая ФИЗИОЛОГИЯ и экспериментальная ТЕРАПИЯ



В.В. ПАШУТИН

6 1986

Москва · Медицина ·

Г. И. Мгалоблишвили, А. А. Романовский

О РОЛИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПИРОГЕНА В РАЗВИТИИ АНТИДИУРЕЗА ПРИ ЛИХОРАДКЕ

Физиологический отдел им. И. П. Павлова (руководитель — проф. Г. А. Вартанян) и отдел патологической физиологии и общей патологии (руководитель — проф. Е. А. Корнева) НИИ экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

Известно, что лихорадка сопровождается резким уменьшением мочеотделения в первые несколько часов после введения животным бактериального пирогена (БП) [1, 3, 10]. Одновременно возрастает антидиуретическая активность плазмы крови [10] и увеличивается экскреция вазопрессина (ВП) с мочой [3]. Эти и другие данные позволяют рассматривать антидиурез при лихорадке как показатель увеличения уровня ВП в крови [1]. Однако механизмы сопряжения патогенетических звеньев лихорадки с механизмами выброса ВП в кровь и развития лихорадочного антидиуреза неясны.

Общим свойством БП является развитие толерантности, которая проявляется в постепенном ослаблении лихорадочной реакции вплоть до ее исчезновения при повторных введениях БП [2, 4]. Наиболее вероятно, что блокирование лихорадки при этом происходит на этапе взаимодействия БП с фагоцитами [2, 4, 5]. Таким образом, при введении БП толерантным животным пироген присутствует в организме, однако последующие звенья лихорадочной реакции не развиваются.

В работе сделана попытка оценить роль собственно БП в развитии лихорадочного антидиуреза. С этой целью изучали изменение мочеотделения у собак при лихорадке и при введении БП на фоне толерантности. Сведения об изменении диуреза при введении БП толерантным животным в литературе отсутствуют.

Методика. Работа выполнена на беспородных собаках обоего пола массой 12,5—17,5 кг с хронической фистулой мочевого пузыря или с выведенными на переднюю брюшную стенку мочеточниками по Л. А. Орбели. Оперативные вмешательства проводили под внутривенным тиопенталовым наркозом (50 мг/кг). Животных брали в опыт после приучения к условиям эксперимента, но не ранее чем через 6 нед после операции. Поставлены 3 серии опытов, в которых оценивали изменение ректальной температуры и мочеотделения при водной нагрузке. В ряде опытов регистрировали и кожную температуру. В 7 экспериментах контрольной серии водную нагрузку проводили без дополнительных воздействий. В 6 опытах II серии водная нагрузка осуществлялась на фоне лихорадки через 45 мин после введения БП. Затем у животных вырабатывали толерантность к БП, и в 4 опытах III серии водную нагрузку проводили через 45 мин после введения пирогена толерантным собакам. Перед всеми опытами животные подвергались 24-часовой водно-пищевой депривации. Водную нагрузку осуществляли введением через пищеводный зонд подо-

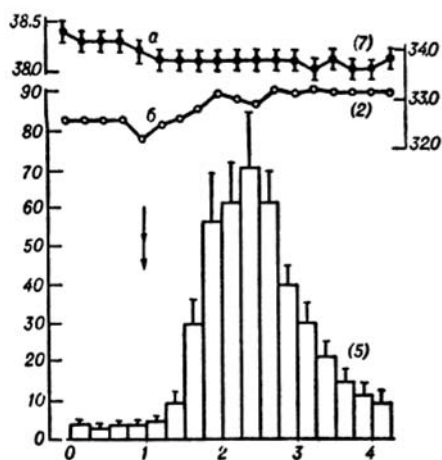


Рис. 1. Изменение ректальной и кожной температуры и мочеотделения при водной нагрузке. По оси абсцисс — время (в ч); по осям ординат: слева — ректальная температура (в °С) и мочеотделение (в мл); справа — кожная температура (в °С). а — ректальная температура; б — кожная температура; столбики — мочеотделение. Двойной стрелкой обозначен момент проведения водной нагрузки. В скобках указано число опытов, в которых регистрировался данный показатель.

гретой до $20,0 \pm 0,5$ °С водопроводной воды в количестве 4 % от массы тела. Опыты проводили при температуре воздуха 18—21 °С. В качестве БП использовали препарат пирогенал производства НИИЭМ АМН СССР им. Н. Ф. Гамалеи с активностью 100 и 1000 МПД/мл. Лихорадку вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 10—25 МПД/кг. Поскольку животные обладают разной чувствительностью к препарату, дозу подбирали индивидуально, так чтобы прирост ректальной температуры составлял 1,5—2,0 °С. Тolerантность вырабатывали ежедневным внутривенным введением пирогенала в этой же дозе в течение 7—10 дней. Ректальную температуру на глубине 10 см и температуру кожи наружной поверхности бедра регистрировали с помощью медно-константановых термопар и через усилители Ф-116 записывали на электронном потенциометре ЭПП-09.

Результаты и обсуждение. В контрольных опытах наблюдалось медленное снижение ректальной температуры (на 0,3—0,4 °С за 4 ч) и незначительное повышение кожной температуры. Мочеотделение нарастало, достигало через 75 мин после водной нагрузки максимального значения ($70,0 \pm 14,5$ мл за 15 мин) и возвращалось к фоновым показателям к 4 ч (рис. 1). Во II серии опытов введение пирогенала приводило к развитию лихорадки с типичной для БП двухволновой температурной кривой (рис. 2). Первая волна повышения ректальной температуры начиналась через 15 мин после введения пирогенала и заканчивалась через 60 мин, при этом ректальная температура увеличивалась с $38,3 \pm 0,2$ до $39,2 \pm 0,3$ °С. В интервале 75—135 мин

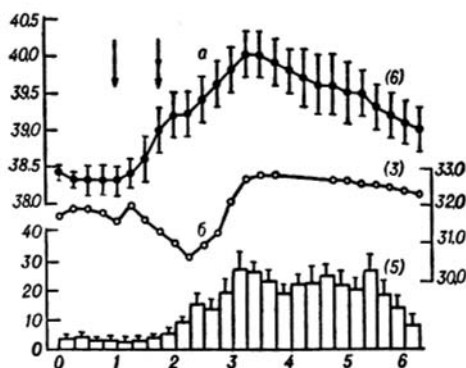


Рис. 2. Изменение ректальной и кожной температуры и нагрузочного диуреза при лихорадке. Стрелкой обозначен момент введения пирогенала. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

наблюдалась вторая волна, когда ректальная температура достигала $40,0 \pm 0,3$ °С. Одновременно с повышением ректальной температуры у собак развивалась периферическая вазоконстрикция, кожная температура снижалась и оставалась ниже фоновой до 120 мин. В интервале 15—150 мин у собак наблюдалась дрожь. Затем дрожь и периферическая вазоконстрикция сменялись полипноэ, и через 150 мин после введения пирогенала ректальная температура начинала медленно снижаться, достигая $39,0 \pm 0,3$ °С через 315 мин.

Кривая нагрузочного диуреза при лихорадке (см. рис. 2) резко отличалась от контрольной кривой. Через 1 ч после водной нагрузки диурез достигал 20—25 мл за 15 мин, держался на этом уровне в течение 3 ч и возвращался к исходным показателям через 5 ч. Максимальный диурез при лихорадке составлял $27,0 \pm 5,5$ мл за 15 мин, что значительно ниже, чем в контроле. За период 75—180 мин после введения пирогенала при лихорадке выделилось в 2,4 раза меньше мочи, чем в контрольных опытах. Таким образом, лихорадка характеризовалась развитием выраженного антидиуреза. Вслед за периодом антидиуреза наблюдался период избыточного относительно контроля мочеотделения. Более детально оба периода изменения диуреза при лихорадке описаны нами ранее [1].

При введении пирогенала после выработки толерантности температурная реакция не развивалась и динамика ректальной и кожной температур была сходной с таковой в контроле. Мочеотделение быстро увеличивалось и через

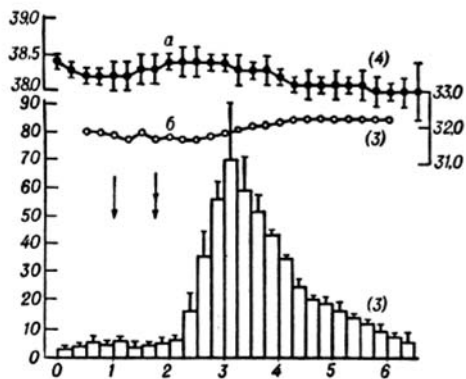


Рис. 3. Изменение ректальной и кожной температуры и нагрузочного диуреза при введении пирогенала на фоне толерантности.

Обозначения те же, что и на рис. 1 и 2.

75 мин после водной нагрузки достигло максимальных цифр — $70,5 \pm \pm 20,5$ мл за 15 мин, а затем возвращалось к фоновому уровню (рис. 3). Антидиуретического эффекта при толерантности не наблюдалось.

Таким образом, в работе показано, что лихорадка, вызванная БП, сопровождается резким снижением нагрузочного диуреза в интервале 75—180 мин после введения пирогенала. В опытах на толерантных животных, несмотря на введение в организм той же дозы пирогенала, что и при лихорадке, антидиурез не развивается. В этом отношении лихорадочный антидиурез оказался подобным большинству эффектов БП, в том числе гипотензивному, гипергликемическому, лейкопеническому и другим, которые наблюдаются при лихорадке, но отсутствуют при введении БП на фоне толерантности [4]. Развитие этих эффектов невозможно без ключевого звена — взаимодействия БП с клетками системы мононуклеарных фагоцитов (МФ) и выработки последними ряда эндогенных факторов [11]. Для лихорадочной реакции таким звеном являются синтез и секреция МФ эндогенного пирогена (ЭП) [4]. Введение БП на фоне толерантности не приводит к образованию ЭП и развитию последующих этапов лихорадки, связанных с реализацией действия ЭП [2]. Таким образом, при толерантности изменяется процесс взаимодействия БП с фагоцитами [2, 4, 5] и эффекты БП, опосредуемые через МФ, не развиваются.

На основании наших опытов можно предположить, что собственно БП не является ответственным за инициацию

лихорадочного антидиуреза. Это предположение подтверждается и данными об увеличении экскреции ВП с мочой и развитии антидиуреза не только при лихорадке, вызванной БП, но и при введении ЭП [3]. По-видимому, сопряжение лихорадочной реакции с механизмами антидиуреза происходит на одном из последующих этапов развития лихорадки, связанным с реализацией действия ЭП. Данные литературы позволяют предположить, что таким этапом лихорадочной реакции может являться повышение уровня простагландинов группы E (ПГЕ) в цереброспинальной жидкости и ткани мозга или собственно температурный фактор. Так, лихорадка сопровождается увеличением содержания в цереброспинальной жидкости ПГЕ, которые рассматриваются как эндогенные «медиаторы» лихорадочной реакции [7]. Показано, что введение ПГЕ в желудочки мозга или в сонные артерии приводит к увеличению выброса ВП в кровь и уменьшению мочеотделения [8, 12], а введение блокатора синтеза простагландин индометацина — к уменьшению уровня ВП в крови [12]. Вместе с тем имеются многочисленные данные о сдвигах уровня ВП в крови и диуреза при различных экспериментально вызванных изменениях температурного гомеостаза. Общее перегревание организма, локальное нагревание термочувствительных зон мозга и динитрофеноловая гипертермия приводят к увеличению выброса ВП в кровь и уменьшению мочеотделения, а общее охлаждение и локальное охлаждение мозга — к уменьшению секреции этого пептида и так называемому холодному диурезу [9].

Полученные результаты и данные литературы [3] свидетельствуют о том, что ответственным за выброс ВП и развитие антидиуреза при лихорадке является не собственно БП, а последующие звенья лихорадочной реакции. Предполагается, что такими звеньями могут быть увеличение уровня ПГЕ мозга или собственно температурный фактор. Для уточнения конкретных механизмов сопряжения патогенетических звеньев лихорадки с механизмами лихорадочного антидиуреза требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романовский А. А., Мгглоблшвили Г. И., Белявский Е. М. и др. // Пат. физиол.—

- 1986.— № 5.— С. 68—71.
2. Greisman S. E., Woodward C. L. // *J. Immunol.*— 1970.— Vol. 105.— P. 1468—1476.
 3. Janasson H., Basu S., Andersson B. et al. *Acta physiol. scand.*— 1984.— Vol. 120.— P. 529—536.
 4. Kluger M. J. *Fever: its Biology, Evolution and Function.*— New York, 1979.
 5. Larsen N. E., Sullivan R. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol. 81.— P. 3491—3495.
 6. Latham W. // *J. clin. Invest.*— 1954.— Vol. 33.— P. 951.
 7. Milton A. S. // *Handbook of Experimental Pharmacology: Vol. 60. Pyretics and Antipyretics.* / Ed. A. S. Milton.— Berlin, 1982.— P. 257—303.
 8. Puurunen J., Leppaluoto J. // *Europ. J. Pharmacol.*— 1984.— Vol. 104.— P. 145—150.
 9. Szczepanska-Sadowska E. // *Stud. Soc. Sci. Torurensis.*— 1977.— Vol. 3.— P. 1—71.
 10. Szczepanska-Sadowska E., Sobocinska J., Kozlowski S. // *Arch. intern. Physiol.*— 1979.— Vol. 87.— P. 673—686.
 11. Ulevitch R. J., Tobias P. S., Mathison J. C. // *Fed. Proc.*— 1984.— Vol. 43.— P. 2755—2759.
 12. Yamamoto M., Share L., Shade R. E. // *J. Endocr.*— 1976.— Vol. 71.— P. 325.

Поступила 27.01.86

THE ROLE OF BACTERIAL PYROGEN IN THE DEVELOPMENT OF ANTIDIURESIS IN FEVER

G. I. Mgaloblishvili, A. A. Romanovsky

It was demonstrated in chronic dog experiments that fever induced by intravenous pyrogenal infusion is attended by the development of marked antidiuresis in a interval of 75-180 minutes after the infusion. At the same time, antidiuresis failed to develop after pyrogenal infusion in tolerance. The mechanisms of the relation of the pathogenetic fever links with the mechanisms of the development of fever anti diuresis are discussed.