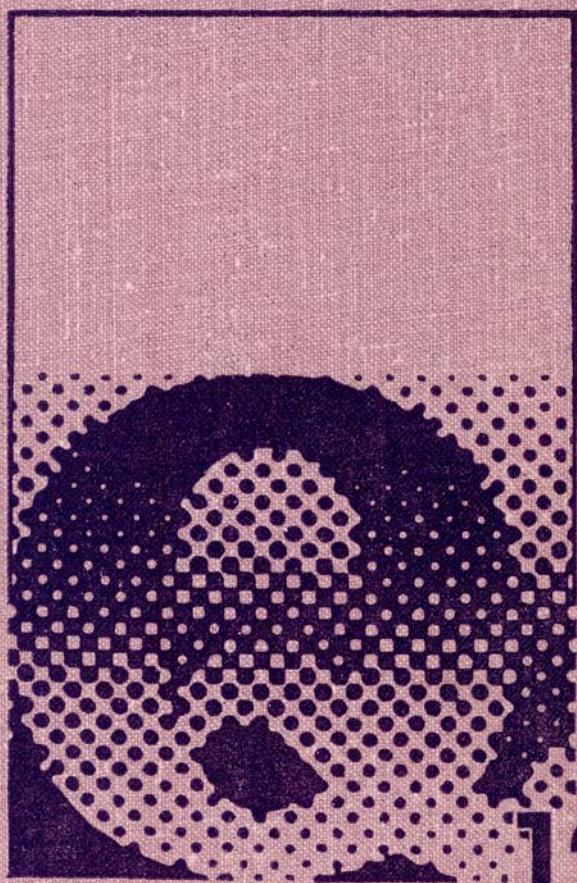


НЕЙРОПЕПТИДЫ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ



12

ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ МНОГОСТОРОННЕГО
СОТРУДНИЧЕСТВА «ИНТЕРВИС»
НАУЧНЫЙ СОВЕТ АН СССР
ПО ФИЗИОЛОГИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ АН БССР

НЕЙРОПЕПТИДЫ и ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО СИМПОЗИУМА
ПО ПРОБЛЕМАМ УПРАВЛЕНИЯ И БИОЭНЕРГЕТИКИ
ПРОЦЕССОВ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Минск, 15—17 мая 1988 г.

Минск
«Навука і тэхніка»
1990

THE PROBLEM COMMITTEE FOR MULTILATERAL
COOPERATION «INTERVIS»
THE SCIENTIFIC COUNCIL OF THE USSR ACADEMY
OF SCIENCES ON PHYSIOLOGY OF VISCERAL SYSTEMS
INSTITUTE OF PHYSIOLOGY OF THE BSSR
ACADEMY OF SCIENCES

NEUROPEPTIDES and THERMOREGULATION

PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON PROBLEMS OF CONTROL AND BIOENERGETICS
OF THERMOREGULATORY PROCESSES

Minsk, 15—17 th May, 1988

Minsk
«Navuka i Tekhnika»
1990

Нейропептиды и терморегуляция: Материалы Международного симпозиума по пробл. управл. и биоэнергетики процессов терморегуляции / Под ред чл.-кор. АН БССР В. Н. Гурина. Мн.: Наука і тэхніка, 1990.— 128 с. ISBN 5-343-00851-8.

В книге анализируются данные мировой литературы и приводятся результаты оригинальных исследований о роли и механизмах действия нейропептидов в регуляции температуры тела в норме и при лихорадке, об участии отдельных структур мозга в процессах терморегуляции, о влиянии факторов внешней среды на биоэнергетические процессы.

Предназначена для физиологов, практических врачей.

Neuropeptides and thermoregulation. Ed. by Corresponding member of the BSSR Academy of Sciences Prof. V. N. Gourine. Minsk: Navuka i Tekhnika, 1990. — 128 p. ISBN 5-343-00851-8.

The book analyzes data of the world literature and presents the results of original research into the role and mechanisms of action of neuropeptides in regulation of body temperature in norm and fever, the involvement of individual brain structures to thermoregulatory processes, and the effects of environmental factors on bioenergetic processes.

The book is intended for physiologists and practitioners.

191000000—068

Н

 Зак. изд.

М316(03)—90

ISBN 5-343-00851-8

© Институт физиологии АН БССР, 1990

В. Н. Гурин, А. А. Романовский

**РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ПУЛА
АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ
ПРИ ЛИХОРАДКЕ**

Институт физиологии АН БССР, Минск, СССР

Аргинин-вазопрессин (АВП) является нонапептидом, синтезирующимся преимущественно в перикарионах гипоталамических нейронов супраоптического, паравентрикулярного и супрахиазматического ядер, а также в некоторых нейронах, диффузно рассеянных по гипоталамусу или сгруппированных в мелкие (добавочные) ядра [23, 29, 78, 91]. Пространственная организация процессов синтеза, транспорта, высвобождения данного пептида и его взаимодействия с клетками-мишенями, а следовательно, и функционирования в организме позволяет выделить 4 различных пула АВП (табл. 1).

Как и всем регуляторным пептидам, АВП свойственна полифункциональность. Еще в 1962 году А. Л. Поленов на основании наличия в организме мощных нейро-

Таблица 1

Основные пути АВР

Название пути (характер функционирования)	Основной источник (место синтеза)	Этапы транспорта:		Возможные мишени	Основные реакции, обеспечиваемые данным путем
		1) из сомы синтезирующих нейронов аксональным транспортом	2) к клеткам мишеним с током соответствующей жидкости		
Гормон	крупноклеточные нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер	в нейротипофиз (депо)	в большом круге кровообращения	—клетки крови —клетки, образующие гисто-гематический барьер —клетки ткани (прилегающие к гистогематическому барьеру) —клетки аденогипофиза	—антидиурез —гипертензия —брадикардия —активация иммуннокомпетентных клеток —метаболические эффекты —стимуляция секреции АКТГ, β -эндорфина, гормона роста —изменение проницаемости барьеров
Рилизинг-фактор	мелкоклеточные нейроны паравентрикулярного ядра	в срединное возвышение (депо)	в портальной системе аденогипофиза	в ликворноспинной системе	—клетки, образующие ликворо-энцефалический барьер —клетки нервной ткани (прилегающие к барьеру) —клетки, образующие ликворо-гематический барьер
Местный гормон ликвора	мелкоклеточные нейроны паравентрикулярного ядра	к стенкам боковых и третьего желудочков	в ликворноспинной системе	в межклеточном пространстве мозга	—клетки в соответствующих структурах мозга
Нейромедиатор и/или нейромодулятор	мелкоклеточные нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер	в различные структуры головного и спинного мозга	в различных структурах головного и спинного мозга	—клетки в соответствующих структурах мозга	—стимуляция процессов обучения и памяти —поведенческие и двигательные реакции —антипирез —аналгезия

Терморегуляторные эффекты вазопрессина

Животное	Способ введения	Температура среды	Препарат	Доза	Эффект	Ссылка
Крыса	п/к	н	АВП	2 Е·кг ⁻¹	↓	[27]
»	в/в	н	АВП	7 нг·кг ⁻¹ +	→	[41]
»	в/в	х	ЛВП	50 нг—1 мкг	↓	[76]
»	в/ж	н	АВП	2,5 нг·кг ⁻¹	→	[86]
»	в/ж	н	АВП	100 нг	→	[56]
»	в/ж	н	АВП	500 нг—2 мкг	→	[45]
»	в/ж	н	АВП	10 нг—1 мкг	↓	[63]
»	в/ж	н	АВП	10 нг—1 мкг	↓	[53]
»	в/ж	н	АВП	5 мкг	↓	[45]
»	в/ж	х	АВП	2,5 нг·кг ⁻¹	→	[86]
»	в/ж	т	АВП	2,5 нг·кг ⁻¹	→	[86]
»	в/г	н	АВП	100 нг	↑	[70]
»	в/г	х	ЛВП	250 нг	→	[76]
»	в/г	х	ЛВП	1 мкг	↓	[76]
»	в/с	н	АВП	1 мкг ⁺	→	[18]
»	в/с	н	АВП	20 мкг ⁺	→	[74]
»	в/с	х	АВП	1 нг	→	[37]
»	в/с	х	АВП	1 мкг ⁺	↓	[18]
»	в/с	т	АВП	1 нг	→	[37]
Кролик	в/в	н	АВП	100 пг—100 нг	→	[13]
»	в/в	н	АВП	1—10 мкг	↑	[13]
»	в/ж	н	АВП	1,25—5,00 мкг	↑	[60]
»	в/с	н	АВП	5 мкг	→	[17]
Кошка	в/в	т	АВП	38 мЕ ⁺	→	[31]
»	в/ж	н	АВП	1—20 мЕ	→	[31]
»	в/ж	т	АВП	1—20 мЕ	→	[31]
»	в/с	н	АВП	800 нг ⁺	→	[69]
Овца	в/г	н	АВП	3,2 мкг ⁺	→	[50]
Овца	в/с	н	АВП	3,2 мкг ⁺	→	[50]

Обозначения. п/к — подкожное, в/в — внутривенное, в/ж — внутрижелудочковое, в/г — внутригипоталамическое, в/с — внутрисептальное введения; н — температура среды в термонейтральной для данного вида зоне; х — температура ниже термонейтральной зоны; т — температура выше термонейтральной зоны; ЛВП — лизин-вазопрессин; + — общее количество препарата, введенное при длительной инфузии или содержащееся в перфузате при длительной перфузии; ↑ — гипертермический эффект; ↓ — гипотермический эффект; → — отсутствие влияния на температуру тела.

секреторных депо выдвинул гипотезу о том, что «действие нейросекрета [задней доли гипофиза] ... гораздо шире, чем только антидиуретический эффект» [11].

Начало изучению роли вазопрессина в терморегуляции положило наблюдение Кушинга (Cushing), описав-

шего падение температуры тела, потоотделение и развитие периферической вазодилатации в ответ на внутрижелудочковое введение экстракта задней доли больному после резекции гипофизарной аденомы [28].

На сегодняшний день имеются многочисленные данные о влиянии вазопрессина на регуляцию температуры тела в нормальных условиях (табл. 2). Однако наиболее значительное открытие связано с выявлением роли нейромедиаторного/нейромодуляторного пула АВП в регуляции температуры тела при лихорадке. Показано, что данный пул пептида является, наряду с адренкортикотропным гормоном (АКТГ) и α -меланоцитстимулирующим гормоном (α -МСГ) [33, 36, 46, 61, 85], одним из «медиаторов» системы эндогенного антипиреза [24—26, 68, 84, 89].

Роль в терморегуляции при лихорадке гормонального пула АВП изучена значительно слабее. Вместе с тем показано, что при экспериментальной лихорадке изменяется биоэлектрoхимическая активность супраоптического ядра гипоталамуса — основного источника АВП гормонального пула [15], активируется образование и выделение нейросекрета клетками этого ядра [5], возрастает антидиуретическая активность плазмы крови [80, 81], развивается антидиурез [7, 16, 44, 57, 80, 81], усиливается экскреция радиоиммунологически определенного АВП с мочой [44] и увеличивается содержание АВП в плазме крови [14, 49, 52]. Увеличение концентрации АВП в крови описано у больных бактериальным менингитом, протекающим с выраженной лихорадочной реакцией [47], и при «спонтанных» лихорадках неизвестной этиологии у собак [88]. Осмотическая нагрузка и массивная острая кровопотеря — «классические» стимуляторы выброса АВП в кровь — приводят к резкому ослаблению температурного ответа на пирогены [12, 48, 51, 55].

Эти данные, а также влияние АВП при внутривенном введении на терморегуляцию в нормальных условиях (табл. 2), по крайней мере у крыс (через барорефлекторное подавление несократительного термогенеза) [76], определяют необходимость изучения роли гормонального пула АВП в терморегуляции при лихорадке.

Один из механизмов участия гормонального пула вазопрессина в развитии лихорадочной реакции может заключаться в его влиянии на процессы синтеза и сек-

реции эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерферонов, фактора некроза опухолей и других). Такое влияние описано для окситоцина в отношении ИЛ-1 [8] и для аргинин-вазопрессина в отношении γ -интерферона [42, 43].

Существенную роль в генезе лихорадки могут играть и простагландины (ПГ) серии E, причем не только центрального (мозгового), но и периферического (кровенного) происхождения [65]. Основным продуцентом как эндогенных пирогенов [1, 30, 40], так и ПГ E₂ кровяного пула [58] являются мононуклеарные фагоциты. Эти клетки имеют специфические рецепторы к АВП [21]. Показано, что в концентрации 500 пМ АВП стимулирует биосинтез ПГ E₂ в моноцитах [62]. Описано регуляторное действие вазопрессина на процессы фагоцитоза [3, 9, 10, 34].

Изучение эффектов периферического введения АВП на фоне лихорадочной реакции представляет несомненный интерес и с практической точки зрения. Так, антипиретическое действие АКТГ и α -МСГ проявляется не только при внутримозговом, но и при внутривенном или пероральном введении [66, 77, 90]. Этот эффект авторы объясняют прохождением пептидов через гемато-энцефалический барьер и центральным действием. Полученные данные открывают возможности для клинического использования α -МСГ, который в 25000 раз активнее в качестве антипиретика, чем ацетаминофен [67].

Возможность влияния АВП при внутривенном введении на развитие лихорадочной реакции изучалась в работе [25]. Авторы не обнаружили влияния пептида на течение лихорадки, однако использование только одной дозы АВП и отсутствие обоснования времени его введения не позволяют судить о физиологической роли вазопрессина и считать сделанное заключение убедительным.

Вместе с тем показана возможность развития целого ряда центральных нетерморегуляторных эффектов (влияние на поведение и процессы обучения и памяти) вазопрессина при периферическом его введении [4, 32, 39, 73]. Отмечено также, что интраназальное введение адиурекрина человеку хотя и не изменяет терморегуляторных реакций, но улучшает переносимость высокой температуры среды [2].

Цель настоящего исследования — выявить физиологическую роль гормонального пула АВП в терморегуля-

ции в условиях пирогенного воздействия. С этой целью изучали влияние внутривенного введения пептида на течение лихорадочной реакции. Время введения вазопрессина определяли исходя из динамики содержания эндогенного АВП в крови при лихорадке. Дозы препарата выбирали, основываясь на полученных в широком дозовом диапазоне зависимостях доза — эффект, для нескольких физиологических показателей в нормальных условиях.

Исследование выполнено на модели лихорадки, вызванной внутривенным введением кролику гомологичного лейкоцитарного пирогена/ИЛ-1. Данный вид экспериментальных животных наиболее удобен для изучения терморегуляции, внутривенное введение пирогенов моделирует «естественную» лихорадку при инфекционных заболеваниях, использование эндогенного пирогена позволяет абстрагироваться от специфических особенностей конкретного экзогенного пирогенного агента.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ АВП В КРОВИ ПРИ ЛИХОРАДКЕ, ВЫЗВАННОЙ ЭНДОГЕННЫМ ПИРОГЕНОМ

Внутривенное введение лейкоцитарного пирогена/ИЛ-1 (1 мл от 35 млн клеток; $1,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$) вызывало типичную для малых доз пирогенов монофазную лихорадочную реакцию. Параллельно с температурой тела менялась и концентрация радиоиммунологически определяемого АВП в плазме крови * (рис. 1, а). Введение апирогенного физиологического раствора не влияло ни на ректальную температуру, ни на содержание пептида в крови (рис. 1, б). Как при лихорадке, так и в контроле обнаруживалась сильная положительная корреляционная связь между уровнем АВП в крови и температурой тела ($r=0,99$; $P<0,002$ и $r=0,89$; $P<0,01$ соответственно).

Описанные изменения концентрации АВП являются специфичными для кровяного компартмента. В ликворе, полученном из хронически канюлированной большой цистерны мозга, содержание пептида при лихорадке снижалось (рис. 2).

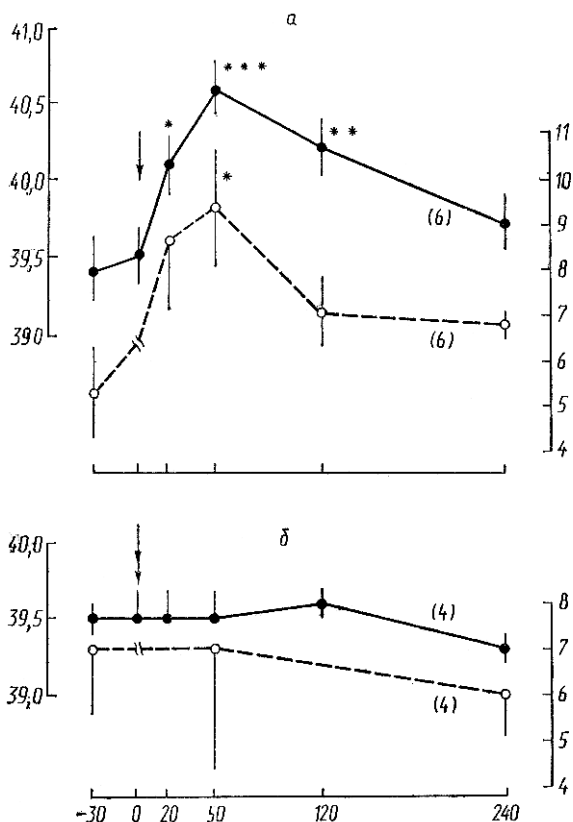


Рис. 1. Динамика глубокой температуры тела и уровня АВП в крови при лихорадке (а) и в контроле (б).

По осям ординат: слева — ректальная температура, °С; справа — концентрация радиоиммунологически определяемого АВП в плазме крови, пг·мл⁻¹. По осям абсцисс — время, мин. Сплошная линия — ректальная температура, пунктир — концентрация пептида. Стрелкой обозначен момент внутривенного введения лейкоцитарного пирогена/ИЛ-1 (1 мл от 35 млн клеток; 1,5 мл·кг⁻¹). Двойная стрелка — введение апиrogenного физраствора (1,5 мл × кг⁻¹; внутривенно). Вертикальные линии — стандартные ошибки. В скобках — число опытов. Достоверность отличия показателя после экспериментального воздействия от исходного значения обозначена: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,02$; *** — $P < 0,01$

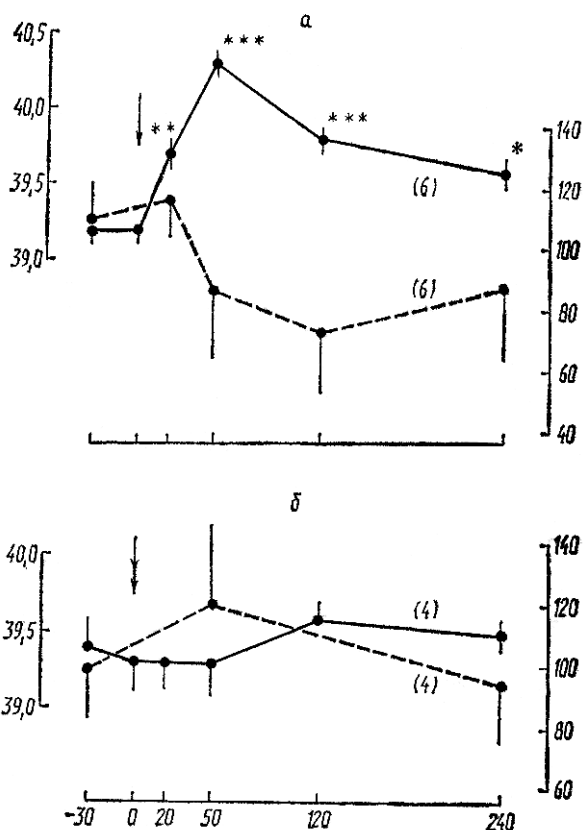


Рис. 2. Динамика глубокой температуры тела и уровня АВП в ликворе при лихорадке (а) и в контроле (б).

Правые оси ординат — концентрация радиоиммунологически определяемого АВП в спинномозговой жидкости, $\text{пг}\cdot\text{мл}^{-1}$. Достоверность отличия показателя после воздействия от исходного значения: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АВП НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, РЕКТАЛЬНУЮ И УШНУЮ ТЕМПЕРАТУРУ КРОЛИКА В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Выбор частоты сердечных сокращений в качестве одного из регистрируемых показателей в данной серии опытов обусловлен тем, что хорошо известно брадикар-

дитическое действие АВП [19, 22, 76, 87] позволяет дифференцировать «физиологические» и «фармакологические» дозы пептида. Кроме того, важно, что барорефлекторная брадикардия у кроликов, вызванная внутривенным введением АВП, опосредуется медиальной преопти-

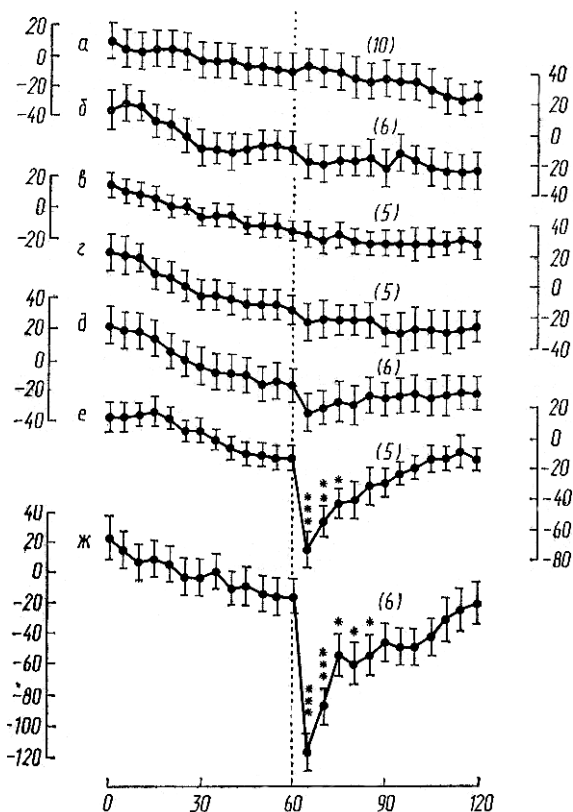


Рис. 3. Влияние АВП на частоту сердечных сокращений [13].

По осям ординат — отклонение частоты сердечных сокращений от средней за фонный час, мин⁻¹. Отметка времени — момент внутривенного введения 3 мл апириногенного физиологического раствора (кривая и ось ординат а) или АВП в различных дозах: 100 пг (кривая и ось ординат б); 1 нг (кривая и ось ординат в); 10 нг (кривая и ось ординат г); 100 нг (кривая и ось ординат д); 1 мкг (кривая и ось ординат е); 10 мкг (кривая и ось ординат ж). Достоверность отличия показателя в опыте от контрольного на данном сроке: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1

ческой областью гипоталамуса [71] — структурой, играющей ключевую роль в терморегуляции.

Введение АВП вызвало отчетливый дозозависимый брадикардический эффект, начиная с пороговой дозы 10 нг (рис. 3), что хорошо совпадает с данными других авторов, полученными в опытах на кроликах [38, 72, 75, 82, 83]. При этом в дозах 1 и 10 мкг АВП вызывал развивающееся «на конце иглы» урежение сердечного ритма более чем на 100 мин^{-1} . Очевидно, что последние дозы пептида, превосходящие общее количество радиоиммунологически определяемого АВП в крови кролика

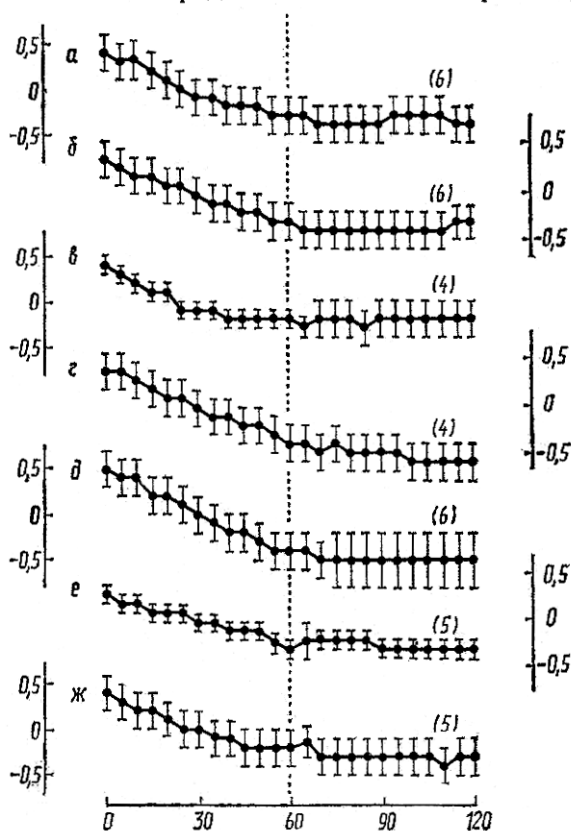


Рис. 4. Влияние АВП на глубокую температуру тела [13].

По осям ординат — отклонение ректальной температуры от средней за фоновый час, °C. Остальные обозначения те же, что и на рис. 3

на 3—4 порядка, следует считать «фармакологическими». В «фармакологических» дозах АВП инициировал во всех опытах кратковременные сочетанные противонаправленные изменения температур: повышение ректальной на 0,1—0,3 °С и незначительное снижение кожной (рис. 4, 5; кривые *e* и *ж*). По времени эти изменения совпадали с пиком брадикардического ответа. Выявленная температурная реакция может объясняться генерализованным спазмом сосудов и, как следствие, уменьшением теплопереноса от продуцирующих тепло

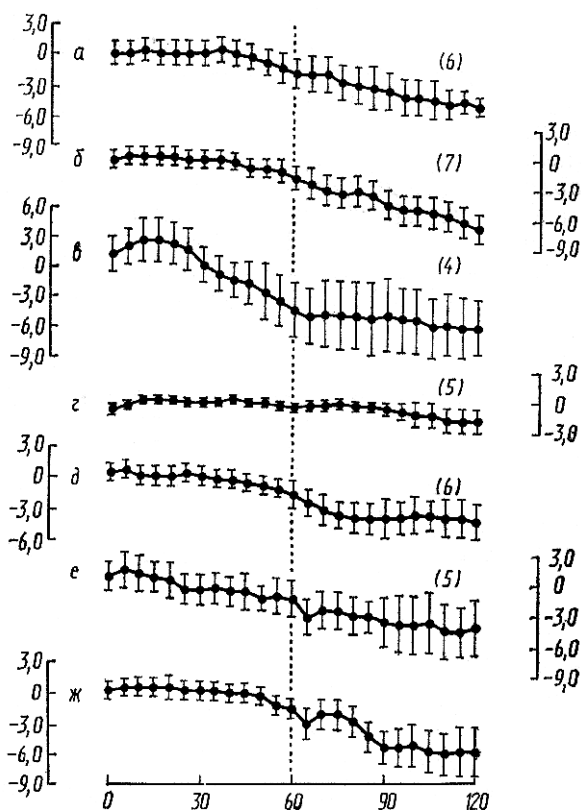


Рис. 5. Влияние АВП на кожную температуру [13].

По осям ординат — отклонение кожной температуры от средней за фоновый час, °С. Остальные обозначения те же, что и на рис. 3

органов к отдающей тепло коже. В «физиологических» дозах (100 пг—100 нг) АВП не оказывал влияния на изучаемые показатели терморегуляции (рис. 4, 5; кривые а—г).

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ АВП НА РАЗВИТИЕ ЛИХОРАДОЧНОЙ РЕАКЦИИ

При изучении влияния внутривенного введения вазопрессина на терморегуляцию при лихорадке, вызванной эндогенным пирогеном, использовали следующие дозы АВП: 1 нг — не изменяет частоту сердечных сокращений и показатели терморегуляции в нормальных условиях; 100 нг — «физиологическая» доза, не влияющая на ректальную и кожную температуры вне лихорадки, но вызывающая урежение сердечного ритма; 10 мкг — «фармакологическая» доза, оказывающая выраженное брадикардическое действие и вызывающая в нормальных условиях периферическую вазоконстрикцию и незначительную гипертермию.

АВП вводили через 15 мин после введения лейкоцитарного пирогена/ИЛ-1. Это время соответствует макси-

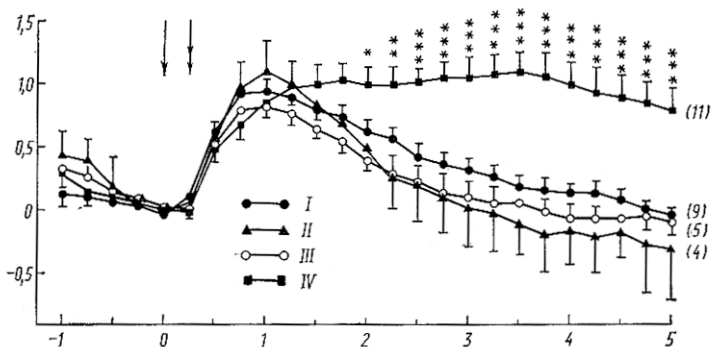


Рис. 6. Влияние АВП на динамику ректальной температуры при лихорадке.

По оси ординат — отклонение ректальной температуры от температуры на момент времени 0, °С. По оси абсцисс — время, ч. Стрелка — внутривенное введение лейкоцитарного пирогена/ИЛ-1 (1 мл от 35 млн клеток; $1,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$). Двойная стрелка — внутривенное введение 1 мл физраствора (I) или АВП в дозах: 1 нг (II); 100 нг (III); 10 мкг (IV). Остальные обозначения те же, что и на рис. 3

мальной скорости повышения ректальной температуры при данном пирогенном воздействии [15] и, поскольку динамика концентрации эндогенного АВП в крови при лихорадке совпадает с динамикой температуры тела, максимальной скорости прироста уровня эндогенного пептида в крови.

В дозах 1 и 100 нг АВП не изменял температурную реакцию на пироген, а в дозе 10 мкг вызывал ее резкое

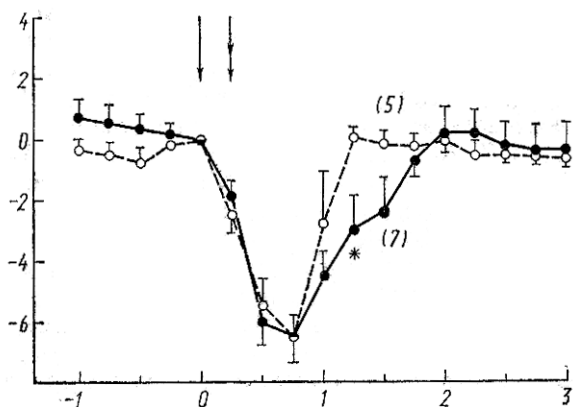


Рис. 7. Влияние АВП на развитие периферической вазоконстрикции при лихорадке.

По оси ординат — отклонение температуры ушной раковины от температуры на момент времени 0, °С. Двойная стрелка — внутривенное введение АВП в дозе 10 мкг кроликам опытной группы (сплошная линия) или 1 мл физраствора контрольным животным (пунктир). Достоверность отличия показателя в опыте от контрольного на данном сроке: * — $P < 0,1$. Остальные обозначения те же, что и на рис. 6

продолгование (рис. 6). По выраженности пролонгирующего действия внутривенное введение АВП сопоставимо из известных нам данных лишь с центральным введением таурина [59]. Анализ динамики кожной температуры (рис. 7) не позволяет объяснить пролонгирование лихорадочной реакции изменением вазомоторного тонуса.

Сам АВП в максимальной из использованных доз пирогенным эффектом не обладал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что в отличие от АКТГ и α -МСГ периферическое введение АВП не может использоваться для купирования лихорадочной реакции [6]. Внутривенное введение АВП в «фармакологических» дозах приводит к пролонгированию лихорадки. По-видимому, этот эффект обусловлен центральным действием АВП, который проникает через гематоэнцефалический барьер в количествах, достаточных для создания эффективных концентраций в ткани мозга [64]. Это предположение подтверждается гипертермическим и гиперпиретическим действием АВП при его внутрижелудочковом или внутрисептальном введении кроликам [17, 20, 60].

При лихорадке активация АВП-ергической системы затрагивает не только центральные, но и гормональный пул пептида [7, 14—16]. Уровень АВП в крови как при лихорадке, так и у нелихорадящих животных «отслеживает» изменения глубокой температуры тела (рис. 1). Однако введение АВП в «физиологических» дозах в кровь не приводит к изменению ректальной и кожной температур ни в нормальных условиях, ни при лихорадке [6, 13]. По-видимому, гормональный пул АВП не принимает непосредственного участия в терморегуляции. Исключение могут составлять животные с активно функ-

Таблица 3

**Гомеостатическое действие АВП при лихорадке:
противонаправленность эффектов АВП
изменениям функций организма
при инфекционном процессе (по [54])**

Реакция или физиологический показатель	Инфекционный процесс	АВП
Лихорадка	↑	↓
Воспаление	↑	↓
Частота сердечных сокращений	↑	↓
Артериальное давление	↓	↑
Объем циркулирующей крови	↓	↑
Содержание воды в организме	↓	↑

Обозначения. ↑ — активация, или увеличение;
↓ — ингибция, или уменьшение.

ционирующей бурой жировой тканью (например, крысы), в организме которых АВП может оказывать терморегуляторные эффекты, ингибируя через барорефлекс несократительный термогенез в буром жире [76].

Можно предположить, что увеличение уровня АВП в крови при повышении температуры тела [35, 79, 80], в том числе при лихорадке [14, 49, 52], направлено, прежде всего, на консервацию воды в организме [16, 54].

Поскольку все эффективные способы увеличения организмом теплоотдачи связаны с потерей воды, авторы рассматривают антидиуретический эффект АВП, лежащий в основе лихорадочного антидиуреза [7, 16, 44, 57, 80, 81], как проявление гомеостатического действия гормонального пула вазопрессина при экспериментальной лихорадке (табл. 3).

Отдельного обсуждения заслуживает впервые выявленный эффект резкого пролонгирования лихорадочной реакции при внутривенном введении АВП в «фармакологических» дозах. С одной стороны, принципиальные различия естественного выброса биологически активного вещества в кровь и любой попытки моделировать этот процесс введением экзогенного препарата (несоответствие места и временных характеристик поступления вещества в кровоток, отсутствие сочетанных биохимических реакций и извращение сложного паттерна веществ-сателлитов, наличие примесей во вводимом препарате и т. д.), а также многообразии и широте спектра функциональных состояний организма (различные виды патологии, экстремальные состояния) не позволяют с уверенностью отрицать возможность для эндогенного вещества в какой-либо ситуации оказывать в организме то же действие, которым данное вещество обладает при его введении в «фармакологических» дозах в конкретных экспериментальных условиях. С другой стороны, тот факт, что «классические» показания к назначению препаратов вазопрессина в клинике (несахарный диабет, портальная гипертензия) постоянно расширяются (амнезии различного генеза, некоторые двигательные расстройства), может повлечь за собой использование как нетрадиционно низких, так и нетрадиционно высоких доз препарата. Поэтому мы считаем, что эффект резкого пролонгирования лихорадочной реакции при периферическом введении АВП в «фармакологических» дозах следует учитывать в клинической практике.

Summary

An attempt to modulate the fever-induced changes in the blood level of endogenous arginine vasopressin (AVP) by intravenous injection of exogenous AVP in different doses, and thus to investigate the possibility of vasopressin hormonal pool to participate in the thermoregulatory mechanisms of febrile process, was made in experiments in rabbits.

According to this purpose the pattern of AVP blood concentration changes during intravenous leucocytic pyrogen fever was described. It was shown that plasma but not cisternal cerebrospinal fluid concentration of immunoreactive AVP increased with growing body temperature. A significant positive correlation between plasma level of AVP and rectal temperature was established both in febrile and normal conditions.

The second preparative series was aimed at determining «physiological» and «pharmacological» AVP doses, and characterizing their effects in non-febrile rabbits. Besides thermoregulatory indices the heart rate was recorded as far as it is known that baroreflex bradycardia in rabbits in response to intravenous AVP injection is mediated via medial preoptic area of anterior hypothalamus — the key structure of body temperature regulation. In doses of 100 pg—1 ng AVP did not influence either rectal or ear skin temperature, or heart rate in euhydrated rabbits in thermoneutral conditions. Intravenous injection of AVP in the doses of 10—100 ng led to the development of slight bradycardia but did not change the thermoregulatory indices. In the doses 1—10 ug which are higher than the blood content of endogenous AVP by 10^3 — 10^4 times the peptide produced deep bradycardia and simultaneously short-term contradirected temperature changes, i. e. rectal temperature increased by 0,1—0,3°C and cutaneous temperature slightly decreased. The latter effects are likely to reflect general vasoconstriction and reduction of heat transfer from heat-producing body core to the periphery.

In the third experimental series AVP was injected intravenously during leucocytic pyrogen fever in one of following doses: 1 ng (the dose induced no changes in both thermoregulatory indices and heart rate in non-febrile animals); 100 ng («physiological» dose possessed mild bradycardiac but not hypo- or hyperthermic action) and 10 ug («pharmacological» dose influenced both deep and cutaneous temperatures, and heart rate in normal conditions). The peptide was injected in 15 min after pyrogen administration just at the time of maximal rate of increase of endogenous AVP blood level. It was shown that in doses of 1 and 100 ng vasopressin did not influence the development of fever, but in the dose of 10 ug exerted obvious fever-prolonging effect. The latter may be explained by entering brain tissue and central action of AVP.

It is suggested that hormonal pool of vasopressin does not directly participate in the body temperature regulation nor in normal nor in febrile conditions. At the same time AVP blood level follows body temperature dynamics. The reaction of vasopressin hormonal pool induced by deep body temperature elevation of febrile or non-febrile genesis is likely to be aimed at developing antidiuresis and subsequently at conserving of water which is necessary for effective heat loss. The described fever-prolonging «pharmacological» effect of AVP

is to be taken into consideration as far as the broadening of application of vasopressin as regulatory peptide in clinical practice may lead to use of non-traditional doses of AVP in pathological conditions.

Литература

1. Агасаров Л. Г. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1980. Т. 89, № 3. С. 284—286.
2. Бахарев В. Д., Марьянович А. Т., Слюсар И. Б. и др. // Физиология человека. 1983. Т. 9, № 5. С. 639—644.
3. Бухарин О. В., Васильев Н. В., Володина Е. П. // Регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1982. С. 129—130.
4. Виноградов В. М., Медведев В. И., Гречко А. Т. и др. // Физиол. журн. СССР. 1980. Т. 66, № 3. С. 409—415.
5. Гуляниц Э. С., Иерусалимский И. Г., Бартенева Л. М. и др. // Пат. физиол. 1974. № 2. С. 58—60.
6. Гурин В. Н., Романовский А. А. // II Всесоюз. конф. по нейронаукам: Тез. докл. Киев, 1988. С. 105—107.
7. Мгалоблишвили Г. И., Романовский А. А. // Пат. физиол. 1986. № 6. С. 74—77.
8. Мурзенко П. П., Куцаева Л. Ф., Житкевич Т. И. и др. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1989. Т. 108. № 10. С. 426—428.
9. Папсуевич О. С., Индулен Ю. И., Чипенс Г. И. // Иммунология. 1985. № 4. С. 72—73.
10. Папсуевич О. С., Чипенс Г. И., Михайлова С. В. Нейрогипофизарные гормоны. Рига, 1986.
11. Поленов А. Л. // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1962. Т. 63, № 9. С. 3—16.
12. Романовский А. А. // Пат. физиол. 1985. № 4. С. 70—72.
13. Романовский А. А. // Известия АН СССР. Сер. биол. 1988. № 2. С. 246—250.
14. Романовский А. А. // III Всесоюз. конф. по нейронаукам: Тез. докл. Л., 1988. С. 202.
15. Романовский А. А., Григорьев В. А. // Физиол. журн. СССР. 1988. Т. 74, № 12. С. 1731—1737.
16. Романовский А. А., Мгалоблишвили Г. И., Белявский Е. М. и др. // Пат. физиол. 1986. № 5. С. 68—71.
17. Янский Л., Выбирал С., Романовский А. А. и др. // Настоящий сборник.
18. Banet M., Wieland U.-E. // Brain Res. Bull. 1985. Vol. 14. P. 113—116.
19. Bennett T., Gardiner S. M. // Clin. Sci. 1986. Vol. 70. P. 307—315.
20. Bernardini G. L., Lipton J. M., Clark W. G. // Peptides. 1983. Vol. 4. P. 195—198.
21. Block L. H., Locher R., Tenschert W. et al. // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 68. P. 374—381.
22. Brooks D. P., Share L., Croftor J. et al. // Neuroendocrinology. 1984. Vol. 39. P. 350—355.
23. Buijs R. M. // Neuroendocrinology of vasopressin, corticoliberin and opiomelanocortins / Ed. by A. J. Baertschi, J. J. Dreifuss. London et al., 1982. P. 51—60.
24. Cooper K. E. // Ann. Rev. Neurosci. 1987. Vol. 10. P. 297—324.

25. Cooper K. E., Kasting N. W., Lederis K. L. et al. // *J. Physiol.* (Lond.). 1979. Vol. 295. P. 33—45.
26. Cooper K. E., Naylor A. M., Veale W. L. // *J. Physiol.* (Lond.). 1987. Vol. 387. P. 163—172.
27. Crine A. F., Bredart S., Legros J. J. // *Horm. Behav.* 1981. Vol. 15. P. 226—231.
28. Cushing H. // *Papers relating to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system.* Springfield, 1932. P. 59—110.
29. De Vries G. J., Buijs R. M. // *Brain Res.* 1983. Vol. 273. P. 307—317.
30. Dinarello C. A. // *Fed. Proc.* 1979. Vol. 38, N 1. P. 52—56.
31. Doris P. // *Brain Res.* 1982. Vol. 251. P. 127—136.
32. Faiman C. P., de Erausquin G. A., Baratti C. M. // *Behav. Neural Biol.* 1988. Vol. 50, N 1. P. 112—119.
33. Feng J. D., Dao T., Lipton J. M. // *Brain Res. Bull.* 1987. Vol. 18. P. 473—477.
34. Fernandez-Repollet E., Opava-Stitzer S., Tiffany S. et al. // *J. Histochem. Cytochem.* 1983. Vol. 31, N 7. P. 956—959.
35. Forsling M. L., Ingram D. L., Stanier M. W. // *J. Physiol.* (Lond.). 1976. Vol. 257, N 3. P. 673—686.
36. Glyn J. R., Lipton J. M. // *Peptides.* 1981. Vol. 2, N 2. P. 177—187.
37. Gubitz G. J., Naylor A. M., Veale W. L. // *Proc. West. Pharmacol.* 1987. Vol. 30. P. 253—257.
38. Guo G. B., Schmid P. G., Abboud F. M. // *Amer. J. Physiol.* 1986. Vol. 251. P. H644—H655.
39. Hamburger R., Sela A., Belmaker R. H. // *Psychopharmacology.* 1985. Vol. 87. P. 124—125.
40. Hanson D. F., Murphy P. A., Windle B. E. // *J. Exp. Biol.* 1980. Vol. 151, N 6. P. 1360—1371.
41. Huang B.-S., Kluger M. J., Malvin R. L. // *Amer. J. Physiol.* 1985. Vol. 248, N 3. P. R371—R377.
42. Johnson H. M., Farrar W. L., Torres B. A. // *J. Immunol.* 1982. Vol. 129, N 3. P. 983—986.
43. Johnson H. M., Torres B. A. // *J. Immunol.* 1985. Vol. 135, N 2. P. 773—775.
44. Jonasson H., Basu S., Andersson B. et al. // *Acta Physiol. Scand.* 1984. Vol. 120. P. 529—536.
45. Kandasamy S. B., Williams B. A. // *Experientia.* 1983. Vol. 39, N 12. P. 1343—1344.
46. Kandasamy S. B., Williams B. A. // *Neuropharmacology.* 1984. Vol. 23, N 1. P. 49—53.
47. Kaplan S. L., Feigin R. D. // *J. Pediatr.* 1978. Vol. 92, N 5. P. 758—761.
48. Kasting N. W. // *Regul. Rept.* 1986. Vol. 15. P. 293—300.
49. Kasting N. W., Carr D. B., Martin J. B. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1983. Vol. 61, N 4. P. 427—431.
50. Kasting N. W., Cooper K. E., Veale W. L. // *Experientia.* 1979. Vol. 35. P. 208—209.
51. Kasting N. W., Cooper K. E., Veale W. L. // *Proc. Can. Fed. Biol. Soc.* 1980. Vol. 23. P. 102.
52. Kasting N. W., Martin J. B. // *Brain Res.* 1983. Vol. 258. P. 127—132.

53. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1980. Vol. 58, N 3. P. 316—319.
54. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. // *Neurosci. Bio-behav. Rev.* 1982. Vol. 6. P. 215—222.
55. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1981. Vol. 59, N 4. P. 324—328.
56. Kovács G. L., De Wied D. // *Neuroendocrinology.* 1983. Vol. 37. P. 258—261.
57. Kruk B., Sadowski J. // *J. Physiol. (Lond.)*. 1978. Vol. 282. P. 429—435.
58. Kurland J. I., Bockman R. // *J. Exp. Med.* 1978. Vol. 147. P. 952—957.
59. Lipton J. M. // *Fever.* / Ed. by J. M. Lipton. N.-Y., 1980. P. 71—80.
60. Lipton J. M., Glyn J. R. // *Peptides.* 1980. Vol. 1. P. 15—18.
61. Lipton J. M., Glyn J. R., Zummer J. A. // *Fed. Proc.* 1981. Vol. 40. P. 2760—2764.
62. Locher R., Vetter W., Block L. H. // *J. Clin. Invest.* 1983. Vol. 71, N 4. P. 884—891.
63. Meisenberg G., Simmons W. H. // *Neuropharmacology.* 1984. Vol. 23, N 10. P. 1195—1200.
64. Mens W. B., Witter A., van Wimersma-Greidanus T. B. // *Brain Res.* 1984. Vol. 262. P. 143—147.
65. Morimoto A., Nakamori T., Watanabe T. et al. // *Amer. J. Physiol.* 1988. Vol. 254, N 4. P. R633—R640.
66. Murphy M. T., Lipton J. M. // *Peptides.* 1982. Vol. 13, N 5. P. 775—779.
67. Murphy M. T., Richards D. B., Lipton J. M. // *Science.* 1983. Vol. 221. P. 192—193.
68. Naylor A. M., Cooper K. E., Veale W. L. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1987. Vol. 65. P. 1333—1338.
69. Naylor A. M., Ruwe W. D., Veale W. L. // *Brain Res.* 1986. Vol. 385. P. 156—160.
70. Naylor A. M., Ruwe W. D., Veale W. L. // *Neuropharmacology.* 1986. Vol. 25. P. 787.
71. Patel K. P., Schmid P. G. // *Amer. J. Physiol.* 1988. Vol. 254, N 6. P. H1172—H1178.
72. Patel K. P., Whites C. A., Lund D. D. et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1987. Vol. 65. P. 765—772.
73. Roche K. E., Leshner I. // *Science.* 1979. Vol. 204, N 4399. P. 1343.
74. Ruwe W. D., Naylor A. M., Veale W. L. // *Brain Res.* 1985. Vol. 338. P. 219—224.
75. Sharabi F. M., Guo G. B., Abboud F. M. et al. // *Amer. J. Physiol.* 1985. Vol. 249. P. H922—H928.
76. Shido O., Kifune A., Nagasaka T. // *Jap. P. Physiol.* 1984. Vol. 34. P. 397—406.
77. Shih S. T., Lipton J. M. // *Peptides.* 1985. Vol. 6, N 4. P. 685—687.
78. Sofroniew M. V., Weindl A. // *Endogenous peptides and learning and memory processes* / Ed. by J. L. Martinez, Jr., R. A. Jensen, R. M. Messing et al. N.-Y. et al., 1981. P. 327—369.
79. Szczepańska-Sadowska E. // *Pflüg. Arch.* 1975. Vol. 355. P. 165—174.
80. Szczepańska-Sadowska E. // *Studia Societatis Scientiarum Torunensis.* 1977. Vol. 3, N 6. P. 1—71.

81. Szczepańska-Sadowska E., Sobocińska J., Kozłowski S. // Arch. Intern. Physiol. 1979. Vol. 87. P. 673—686.
82. Undesser K. P., Trapani A. J., Morgan W. W. et al. // Circ. Res. 1986. Vol. 58. P. 882—889.
83. Undesser K. P., Hasser E. M., Haywood J. R. et al. // Circ. Res. 1985. Vol. 56. P. 410—417.
84. Veale W. L., Kasting N. W., Cooper K. E. // Fed. Proc. 1981. Vol. 40, N 13. P. 2750—2753.
85. Vybíral S., Cerný L., Janský L. // Brain Res. Bull. 1988. Vol. 21. P. 557—562.
86. Wilkinson M. F., Kasting N. W. // Brain Res. 1987. Vol. 415. P. 275—280.
87. Wilson J. X., West N. H. // Gen. Comp. Endocrinol. 1986. Vol. 62. P. 268—280.
88. Wood C. E., Shinaco J., Keil L. C. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1981. Vol. 167, N 1. P. 15—19.
89. Zeisberger E. // Trends Pharmacol. Sci. 1985. Vol. 6, N 11. P. 428—430.
90. Zimmer J. A., Lipton J. M. // Peptides. 1981. Vol. 2, N 4. P. 413—417.
91. Zimmerman E. A., Nilaver G., Hou-Yu A. et al. // Fed. Proc. 1984. Vol. 43, N 1. P. 91—96.