

УКД 612.826.4+612.57+612.822.3

ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА ПРИ
ЛИХОРАДКЕ, ВЫЗВАННОЙ ЭНДОГЕННЫМ
ПИРОГЕНОМ/ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-1

А. А. Романовский, В. А. Григорьев

Лаборатория физиологии функциональных систем (зав. В. Н. Гурий)
Института физиологии АН БССР, Минск и Отдел патологической физиологии и общей
патологии (зав. Е. А. Корнева)
Научно-исследовательского института экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград

В опытах на кроликах изучали биоэлектрохимический потенциал нейросекреторных ядер (супраоптического, паравентрикулярного и супрахиазматического) и медиальной преоптической области гипоталамуса. Показателем биоэлектрохимической активности считали модуль отклонения потенциала от аппроксимирующей прямой. При лихорадке, вызванной внутривенным введением лейкоцитарного пирогена, биоэлектрохимическая активность изменялась во всех структурах сходным образом, хотя выявлены и определенные межструктурные различия. Динамика биоэлектрохимической активности отличалась от динамики ректальной температуры, но совпадала с динамикой производной температуры по времени. Обсуждается роль температурного фактора в изменении биоэлектрохимической активности. Различия в паттернах реакций нейросекреторных ядер сопоставляются с изменением и функции при лихорадке.

Ключевые слова: лихорадка, эндогенный пироген/интерлейкин-1, нейросекреторные ядра медиальной преоптической области гипоталамуса, биоэлектрохимический потенциал.

Данные о важной роли различных пулов вазопрессина в регуляции самых разнообразных физиологических функций при лихорадке [9] определяют актуальность изучения функциональной активности вазопрессинсинтезирующих структур в динамике лихорадочной реакции. Адекватным показателем функциональной активности мозговых структур является биоэлектрохимический потенциал (постоянный потенциал, омега-потенциал), широко применяющийся для выявления пространственно-временного паттерна реакций мозга на самые разные воздействия [3, 5, 8]. Целью настоящей работы является исследование биоэлектрохимической активности вазопрессинсинтезирующих ядер гипоталамуса (супраоптического, паравентрикулярного и супрахиазматического) и играющей ключевую роль в процессах терморегуляции медиальной преоптической области при лихорадке, вызванной ее эндогенным «медиатором» — лейкоцитарным пирогеном/интерлейкином-1.

МЕТОДИКА

Проведено 30 хронических опытов на 5 кроликах-самцах породы шиншилла (питомник Рапполово) массой 3.5—4.0 кг с вживленными в гипоталамические структуры электродами. Под внутривенным гексеналовым наркозом (250 мг/кг) электроды из золотой проволоки диаметром 100 мкм, изолированные на всем протяжении, кроме кончика, фторопластом, имплантировали стереотаксически по координатам атласа [7]: А=—1.8, L=2.3, Н=14.0 для супраоптического ядра; А=+0.3, L=0.6, Н=12.0 для паравентрикулярного ядра; А=—1.8,

$L=0.6$, $H=13.8$ для супраиназматического ядра и $A=-1.5$, $L=0.7$, $H=13.0$ для медиальной преоптической области. В субдуральное пространство под носовыми костями вживляли золотой электрод, который использовали в качестве индифферентного. Площадь поверхности индифферентного электрода превышала площадь активного электрода примерно в 150 раз.

Опыты начинали не ранее чем через 20 дней после операции, что является необходимым сроком для стабилизации биоэлектрoхимических потенциалов [3, 8]. Во время экспериментов кролики находились в станках, частично ограничивающих подвижность, при температуре воздуха в камере 20—22 °С.

Поставлено 3 серии опытов. В первой серии (контроль-1) биоэлектрoхимические потенциалы и ректальную температуру регистрировали в течение 4 ч без каких-либо воздействий. Во второй серии (контроль-2) изучали влияние на эти показатели внутривенного введения частично инактивированного эндогенного пирогена. В опытной серии показатели регистрировали на фоне лихорадки.

В качестве препарата эндогенного пирогена/интерлейкина-1 использовали лейкоцитарный пироген кролика (1 мл от 35 млн клеток), полученный в Лаборатории общей патологии НИИЭМ АМН СССР. Пироген инактивировали прогреванием при 80 °С в течение 15 мин. Активный препарат в опытной серии и инактивированный в контроле-2 вводили в дозе 2 мл/кг. Инъекции проводили через катетер, имплантированный перед опытом в краевую вену уха. Поскольку при многократных введениях эндогенных пирогенов в отличие от бактериальных не развивается толерантность, лейкоцитарный пироген вводили одному и тому же кролику до 4 раз, что позволило сравнить реакции потенциала одного и того же электрода. Инструменты, использовавшиеся для введения пирогена, обрабатывали термически (180 °С, 2 ч).

Биоэлектрoхимические потенциалы регистрировали монополярно на самописце НЗ38-8П с помощью усилителей постоянного тока (НИИЭМ АМН СССР) с входным сопротивлением более 150 МОм, что на 3—4 порядка превышало сопротивление электродов.

Ректальную температуру регистрировали с помощью медно-константановой термопары, рабочий спай которой вводили на 10 см от анального отверстия, а холодный спай помещали в сосуд Дьюара с тающим льдом. Скомпенсированный и усиленный на приборе И-37 сигнал от термопары через усилитель-согласователь БСУ-2 (НИИЭМ АМН СССР) регистрировали на самописце НЗ38-8П.

Положение электродов верифицировали макроскопически по коагуляционным маркам после прижизненного электролиза (0.5 мА, 15 с) подэлектродных участков.

Записи потенциалов и ректальной температуры оцифровывали с периодом 2.5 мин и обрабатывали на анализаторе сигналов IN-110 (Intertechnique, Франция) с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее значение ректальной температуры за 1-й ч регистрации для всех серий экспериментов составило 38.5 ± 0.1 °С. Исходные значения биоэлектрoхимических потенциалов варьировали от -20 до 61 мВ. Распределение значений потенциалов было сходным для всех структур и всех серий опытов.

В опытах первой контрольной серии пребывание кроликов в термонейтральных условиях при частичном ограничении подвижности без дополнительных воздействий сопровождалось незначительным снижением ректальной температуры в течение первых 75 мин регистрации с последующим возвращением к исходному уровню (рис. 1, а). При этом для всех структур отмечено медленное снижение биоэлектрoхимического потенциала в течение всего времени наблюдения (рис. 2, а). Кривые потенциала удовлетворительно описывались уравнением прямой $y = Ax + B$. Коэффициент A аппроксимирующей прямой, равный средней скорости изменения потенциала, составлял в типичных случаях около -30 мкВ/мин.

Введение частично инактивированного лейкоцитарного пирогена вызывало незначительное, но достоверное повышение ректальной температуры по сравнению с контролем-1 в интервале 45—90 мин после введения (рис. 1, б). Динамика биоэлектрoхимического потенциала была сходной для всех структур. В большинстве опытов не наблюдалось такого быстрого снижения потенциала, как в контроле-1 (рис. 2, б).

При введении активного лейкоцитарного пирогена у кроликов развивалась лихорадка с типичной для эндогенных пирогенов монофазной температурной кривой (рис. 1, в). Латентный период температурной реакции составлял около

9 мин, максимальный подъем температуры наблюдался на 43—53-й мин. Кривые биоэлектрoхимических потенциалов при лихорадке резко отличались от контрольных (рис. 2, в). Все исследованные структуры в большинстве опытов

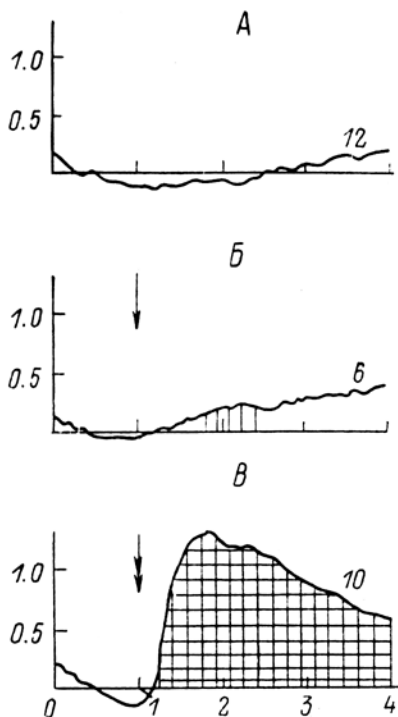


Рис. 1. Изменение температуры тела при лихорадке.

По оси абсцисс — время; по оси ординат — отклонение ректальной температуры от среднего значения за 1-й ч регистрации, °С. А — контроль-1; Б — введение инактивированного пирогена (контроль-2) (момент введения обозначен стрелкой); В — введение активного лейкоцитарного пирогена (момент введения отмечен двойной стрелкой). Вертикальные линии — область значений, достоверно отличающихся от контроля-1; горизонтальные линии — область достоверного отличия от контроля-2 ($p < 0.05$). Над кривыми — количество опытов.

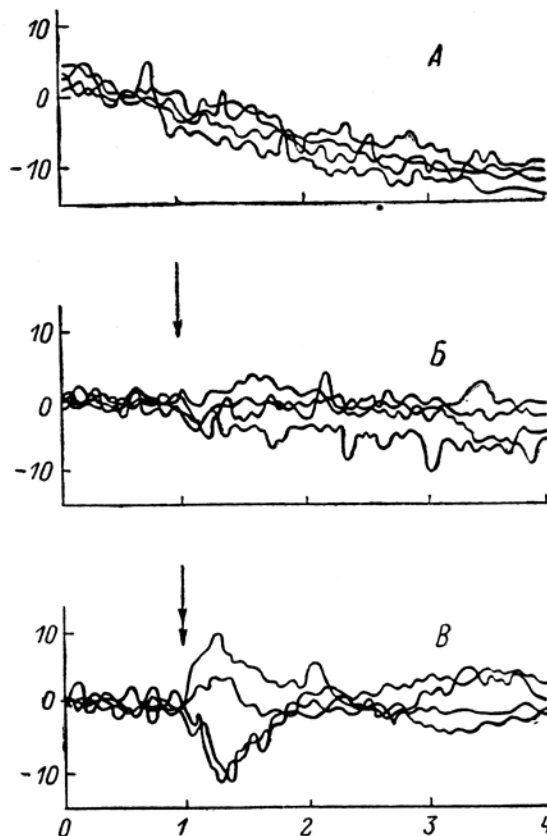


Рис. 2. Изменение биоэлектрoхимического потенциала супраоптического ядра при лихорадке (индивидуальные кривые).

По оси ординат — отклонение потенциала от среднего значения за 1-й ч регистрации, мВ. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

отвечали на введение пирогена резким отклонением потенциала в положительную или отрицательную сторону на величину до 13 мВ. Длительность реакции составляла от 30 до 90 мин. Коэффициент А аппроксимирующей прямой в отличие от опытов контрольных серий в большинстве случаев был положительным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе показано, что динамика биоэлектрoхимического потенциала нейросекреторных ядер и медиальной преоптической области гипоталамуса была различной в опытах разных серий, но сходной для всех исследованных структур в каждой серии. Пребывание кроликов в термонейтральных условиях при частичном ограничении подвижности без дополнительных воздействий сопровождалось непрерывным снижением потенциала. Введение частично инак-

тивированного пирогена уменьшало скорость снижения потенциала. При лихорадке средняя скорость изменения потенциала в большинстве опытов была положительной.

Наиболее отчетливые изменения биоэлектрохимического потенциала при лихорадке заключались в его резком отклонении в положительную или отрицательную сторону в ответ на введение пирогена. Знак и величина отклонения потенциала, регистрируемого одним и тем же электродом, различались в разных опытах. Это позволило предположить, что одно и то же воздействие может приводить как к увеличению, так и к уменьшению потенциала в зависимости от исходного состояния подэлектродной ткани. Поскольку основную часть

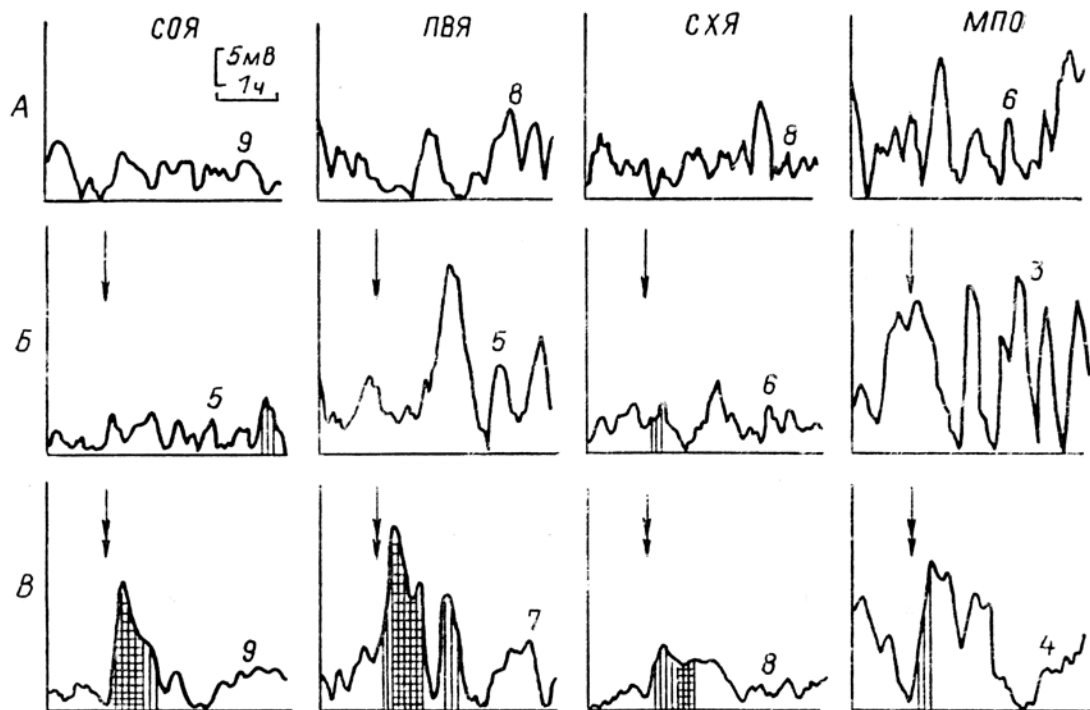


Рис. 3. Биоэлектрохимическая активность супраоптического (СОЯ), паравентрикулярного (ЛВЯ), супрахазматического (СХЯ) ядер и медиальной преоптической области (МПО) при лихорадке.

По оси абсцисс — время; по оси ординат — модуль отклонения потенциала от аппроксимирующей прямой. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

биоэлектрохимического потенциала составляет окислительно-восстановительный потенциал [8], подобный характер изменений может быть обусловлен возможностью одного и того же вещества увеличивать, уменьшать или не изменять степень окисления в зависимости от условий протекания реакции. Поэтому в качестве показателя биоэлектрохимической активности мы использовали модуль отклонения потенциала от аппроксимирующей прямой.

Динамика этого показателя в разных сериях опытов представлена на рис. 3. В контрольных сериях на протяжении всего времени исследования биоэлектрохимическая активность практически не изменялась. При лихорадке изменения биоэлектрохимической активности развивались во всех изучавшихся структурах, что подтверждает данные об участии медиальной преоптической области и вазопрессинсинтезирующих ядер гипоталамуса в реакции на пирогенное воздействие. Введение как бактериальных, так и лейкоцитарного пирогена изменяет импульсную активность термочувствительных нейронов медиальной преоптической области [1]. Описаны изменения биоэлектрохимического потенциала этой области при пирогеналовой лихорадке [3]. Гистохимически

при лихорадке выявлены и реакции пептидэргических нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер [4].

Биоэлектрохимический потенциал отражает состояние метаболизма подэлектродной ткани [8]. Поскольку введение пирогена сопровождается и изменением биоэлектрохимической активности, и повышением температуры тела, возникает вопрос, не определяются ли лежащие в основе изменения потенциала метаболические сдвиги непосредственно температурным фактором. Сопоставление динамики потенциала с динамикой температуры тела при введении различных пирогенных веществ позволяет исключить существенное влияние самого повышения температуры при лихорадке (1—2 °C) на биоэлектрохимический потенциал [2, 3]. В наших опытах латентный период температурной реакции был больше, чем латентный период изменения биоэлектрохимической активности.

Динамика модуля отклонения потенциала исследованных структур от аппроксимирующей прямой совпадала с динамикой производной ректальной температуры по времени (рис. 4). Производная температуры тела пропорциональна изменению количества тепла в организме и, таким образом, отражает

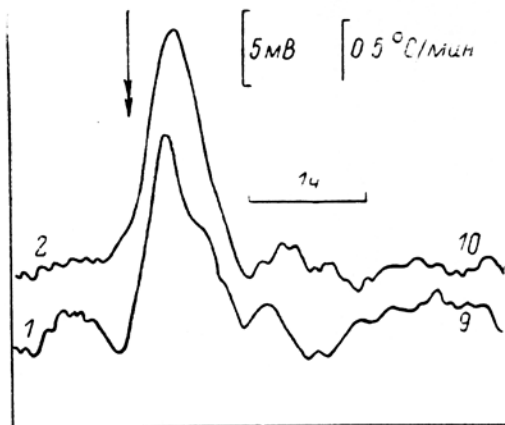


Рис. 4. Совпадение динамики биоэлектрохимической активности супраоптического ядра (1) с динамикой производной температуры тела (2) при лихорадке.

По оси ординат — модуль отклонения потенциала от аппроксимирующей прямой и производная ректальной температуры по времени. Остальные обозначения те же, что на рис. 3.

теплопродукцию и теплоотдачу. По-видимому, метаболические сдвиги в переднем гипоталамусе развиваются при лихорадке параллельно с эффекторными реакциями терморегуляции.

Для всех исследованных структур характер изменений биоэлектрохимической активности был принципиально сходным: реакция начиналась в первые минуты после введения пирогена и заканчивалась к 45—90-й мин. Возможно, однонаправленность изменений биоэлектрохимической активности обусловлена компактной локализацией нейросекреторных ядер вокруг медиальной преоптической области, общими закономерностями кровоснабжения и положения изучаемых структур относительно ликворноносной системы.

В изменении биоэлектрохимической активности имелись и определенные межструктурные различия. Так, в фазе повышения температуры тела наибольшая интенсивность реакции отмечена в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах. Вторая волна реакции, приходящаяся на фазу плато и начало снижения температуры, наблюдалась только в паравентрикулярном ядре. При пирогеновой лихорадке активация процессов образования и выделения секрета нейронами паравентрикулярного ядра также происходит позже, чем клетками супраоптического ядра [4]. Хотя связь между изменением биоэлектрохимической активности и вазопрессинсинтезирующей функцией изучаемых структур остается неясной, различие паттернов реакций супраоптического и паравентрикулярного ядер согласуется с представлениями о отдельной регуляции выброса вазопрессина в разные компартменты организма [10] и различной роли разных пулов вазопрессина при лихорадке [9].

Вазопрессинсинтезирующие нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер посылают аксоны в нейрогипофиз, откуда пептид выбрасывается

в общий кровоток [11]. Действие гормонального пула вазопрессина при лихорадке (антидиурез) развивается в фазе повышения температуры тела [6], что совпадает по времени с изменением биоэлектрoхимической активности супраоптического ядра и первой волной реакции паравентрикулярного ядра.

В отличие от супраоптического паравентрикулярное ядро дает проекции не только в нейрогипофиз, но и в различные участки центральной нервной системы, где вазопрессин действует как нейромедиатор или как нейромодулятор [11]. Полагают, что именно нейромедиаторный (нейромодуляторный) пул вазопрессина участвует в эндогенном антипирезе, действуя на высоте температурной реакции и вызывая снижение температуры тела [9, 12]. По времени это совпадает со второй волной изменения биоэлектрoхимической активности паравентрикулярного ядра в наших опытах.

Таким образом, в работе выявлены изменения биоэлектрoхимической активности медиальной преоптической области и вазопрессинсинтезирующих ядер гипоталамуса при лихорадке, вызванной ее эндогенным «медиатором» — лейкоцитарным пирогеном/интерлейкином-1, что свидетельствует об участии данных структур в реакции на пирогенное воздействие. Выявленные изменения не являются прямым следствием повышения температуры тела, а отражают метаболические процессы, по-видимому, тесно связанные с работой эффекторных механизмов терморегуляции при лихорадке. Изменения биоэлектрoхимической активности развиваются параллельно во всех исследованных структурах, что, возможно, обусловлено компактной локализацией нейросекреторных ядер вокруг медиальной преоптической области. Различие паттернов реакций супраоптического и паравентрикулярного ядер согласуется с представлениями о роли разных пулов вазопрессина при лихорадке [9].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Белявский Е. М., Абрамова Е. Л.* Влияние лейкоцитарного пирогена на термочувствительные нейроны переднего гипоталамуса. — Бюл. эксп. биол. и мед., 1975, т. 80, № 11, с. 17—20.
- [2] *Григорьев В. А.* Динамика постоянного потенциала гипоталамических структур кролика в ранние сроки развития иммунной реакции. — Физиол. журн. СССР, 1981, т. 67, № 3, с. 463—467.
- [3] *Григорьев В. А.* Динамика уровня постоянного потенциала гипоталамических структур кроликов в процессе развития иммунных реакций: Автореф. канд. дис. Л., 1982. 24 с.
- [4] *Гульянц Э. С., Иерусалимский И. Г., Бартенева Л. М., Гаарилова Т. М.* Влияние пирогеновой лихорадки на реакцию гипоталамической нейроэндокринной системы. — Патол. физиол., 1974, № 2, с. 58—60.
- [5] *Илюхина В. А.* Нейрофизиология функциональных состояний человека. Л.: Наука, 1986. 171 с.
- [6] *Романовский А. А., Мгалоблишвили Г. И., Белявский Е. М., Сафонова Е. С.* Антидиурез при лихорадке: возможная роль вазопрессина. — Патол. физиол., 1986, № 5, с. 68—71.
- [7] *Цветкова И. П.* Гипоталамус кролика. Стереотаксический и цитоархитектонический атлас. Л.: Наука, 1978. 88 с.
- [8] *Швец-Тэнэта-Гурий Т. Б.* Биоэлектрoхимическая активность головного мозга при обучении. М.: Наука, 1986. 193 с.
- [9] *Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E.* Vasopressin: a homeostatic effector in the febrile process. — Neurosci. Biobehav. Rev., 1982, vol. 6, N 2, p. 215—222.
- [10] *Reppert S. M., Artman H. G., Swaminathan S., Fisher D. A.* Vasopressin exhibits a rhythmic daily pattern in cerebrospinal fluid but not in blood. — Science, 1981, vol. 213, N 4513, p. 1256—1257.
- [11] *Sofroniew M. V., Weindl A.* Central nervous system distribution of vasopressin, oxytocin and neurophysin. — In: Endogenous peptides and learning and memory processes. / Ed. by J. L. Martinez, Jr., R. A. Jensen, R. B. Messing, H. Rigter, J. L. McGaugh. N. Y. e. a.: Academic Press, 1981, p. 327—369.
- [12] *Veale W. L., Kasting N. W., Cooper K. E.* Arginine vasopressin and endogenous antipyresis: evidence and significance. — Federation Proc., 1981, vol. 40, N 13, p. 2750—2753.

Поступило 26 X 1987

THE CHANGES IN BIOELECTROCHEMICAL ACTIVITY OF NEUROSECRETORY
HYPOTHALAMIC NUCLEI DURING ENDOGENOUS PYROGEN/INTERLEUKIN I
FEVER

A. A. Romanovsky and V. A. Grigoriev

Institute of Physiology of the Beloruss. SSR Acad. Sci., Minsk,
and Institute of Experimental Medicine of the USSR Acad. Med. Sci., Leningrad

Bioelectrochemical potentials of the rabbit hypothalamic supraoptic, paraventricular, suprachiasmatic nuclei, and medial preoptic area changed in a similar way in fever induced with i. v. administration of leucocytic pyrogen/interleukin I in all the structures due, probably, to their compact localization. The dynamics of bioelectrochemical activity coincided with that of rectal temperature derivative. The alterations of bioelectrochemical activity seem to reflect hypothalamic metabolic changes closely associated with effector mechanisms of thermoregulation in fever rather than with the temperature itself. The differences in the reaction patterns of neurosecretory nuclei are compared with changes in their vasopressin-synthetizing function during fever.
