

Патологическая ФИЗИОЛОГИЯ и экспериментальная ТЕРАПИЯ



В.В. ПАШУТИН

4 1985

— Москва · Медицина ·

О НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМАХ ЭНДОГЕННОГО АНТИПИРЕЗА

Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. Н. Н. Петрищев) I Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

В настоящее время складывается представление о системе эндогенного антипиреза, которая при самых разных состояниях организма (инфекционный процесс, интенсивная мышечная деятельность и др.) ограничивает повышение температуры тела. Одним из основных претендентов на роль «медиатора» этой системы является вазопрессин [3, 4, 6—10, 14]. В опытах на кроликах и овцах показано, что лихорадка сопровождается выбросом вазопрессина в кровь [6, 11], цереброспинальную жидкость [6] и септалную область мозга [3]. Подавлять лихорадочную реакцию удавалось при введении вазопрессина в желудочки мозга крыс [8], в септалную область мозга крыс [4] и овец [3, 7]. Известно, что секреция вазопрессина регулируется двумя путями: осмотическим и неосмотическим через изменение объема крови и кровяного давления [5, 13, 15]. Показано [10], что массивная кровопотеря (20 % объема крови), которая стимулирует выброс вазопрессина по неосмотическому пути, блокирует эндотоксиновую лихорадку у овец.

Цель работы — изучить влияние гипертонического раствора хлорида натрия (стимулятора выброса эндогенного вазопрессина по осмотическому пути) на развитие лихорадки у кроликов.

Методика. Опыты выполнены на 23 кроликах-самцах массой 3—4 кг из питомника Рапполово, адаптированных к условиям эксперимента. Все кролики имели исходную ректальную температуру (среднюю за 1 ч, предшествующий введению пирогена) $39,1 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Лейкоцитарный пироген, полученный в отделе патологической физиологии и общей патологии НИИЭМ АМН СССР, из расчета 35 млн. клеток в 1 мл вводили внутривенно в дозе 1 мл/кг. На 15-й минуте после введения пирогена 10 кроликам опытной группы внутривенно вводили апирогенный 3,4 М раствор хлорида натрия в дозе 2 мл/кг, а 7 кроликам контрольной группы — апирогенный физиологический раствор в том же объеме. В отдельной серии (6 кроликов) изучали влияние гипертонического раствора хлорида натрия (3,4 М/л, 2 мл/кг) на исходную температуру тела. Ректальную температуру измеряли электротермометром на глубине 4 см. Регистрировали отклонение температуры от исходной после воздействий и лихорадочный индекс, вычислявшийся за 75 мин.

Результаты и обсуждение. У кроликов контрольной группы после введения лейкоцитарного пирогена и физиологического раствора развивалась лихорадочная реакция с быстрым нарастанием температуры с максимумом через 45 мин ($1,2 \pm 0,1^\circ\text{C}$) и последующим медленным ее снижением. Введение гипертонического раствора хлорида натрия вызывало достоверное по сравнению с контрольной группой снижение лихорадочной реакции как по максимальному подъему температуры (рис. 1), так и по лихорадочному индексу (рис. 2). Прирост температуры тела на высоте лихорадочной реакции (через 30 и 45 мин после введения пирогена) был в 2 раза ниже, чем в контроле. Лихорадочный индекс был на 37 % ниже контрольного.

Антипиретическое действие гипертонического раствора хлорида натрия проявлялось только при лихорадке, температура тела нелихорадящих животных при его введении не изменялась (см. рис. 1). Следует отметить, что как у интактных животных, так и у кроликов с лихорадкой введение гипертонического раствора в 50 % случаев сопровождалось развитием кратковременных (около 30 с) клонико-тонических судорог через несколько десятков секунд после введения. Известно, что осмотическое давление крови является одним из наиболее жестко гомеостатируемых параметров [13]. Секреция вазопрессина увеличивается при изменении осмотического давления менее чем на 1,8 %, или 5,2 мМ/кг [13, 15]. В наших опытах хлорид натрия вводили в дозе

6,8 мМ/кг, что должно приводить к резкому увеличению секреции вазопрессина. Характерным признаком для вазопрессина [7, 10, 14], отличающим его от всех других действующих на терморегуляцию пептидов [1, 8, 12], является снижение температуры тела при лихорадке и отсутствие гипотермического эффекта у животных без лихорадки. В наших опытах введение гипертонического раствора подавляет развитие лихорадки и не изменяет нормальную температуру тела. На ос-

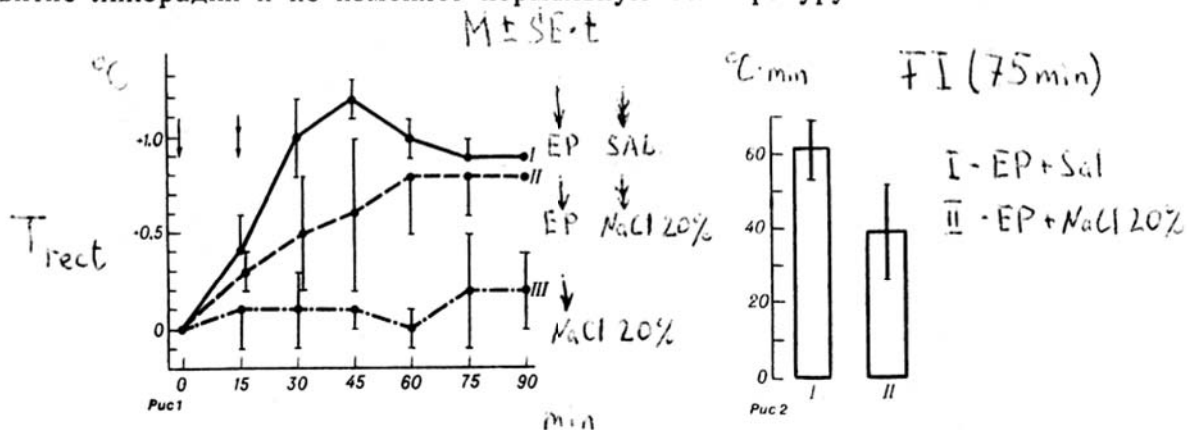


Рис. 1. Развитие лихорадочной реакции при введении лейкоцитарного пирогена и физиологического раствора (I) и влияние гипертонического раствора хлорида натрия на лихорадочную реакцию (II) и нормальную температуру тела (III).

Стрелка — момент введения лейкоцитарного пирогена (для кривых I и II) и гипертонического раствора (для кривой III), двойная стрелка — момент введения физиологического раствора (I) и гипертонического раствора (II). По оси абсцисс — время (в мин); по оси ординат — отклонение температуры от исходной после воздействия (в °C).

Рис. 2. Лихорадочный индекс (°C·мин) при введении лейкоцитарного пирогена и физиологического раствора (I) и лейкоцитарного пирогена и гипертонического раствора хлорида натрия (II).

Доверительные интервалы при $P < 0,05$.

новании данных о конвульсивном эффекте вазопрессина [2, 8], подтвержденном в клинике [8], а также данных о торможении противосудорожным препаратом фенитоином секреции вазопрессина [5] можно считать развитие кратковременных клонико-тонических судорог в наших опытах следствием резкого увеличения секреции этого пептида.

Таким образом, введение гипертонического раствора хлорида натрия в дозе, значительно меняющей осмотическое давление крови, приводит к характерным для вазопрессина эффектам — антипиретическому и конвульсивному. Это позволяет предположить, что снижение лихорадочной реакции в наших опытах происходит благодаря выбросу эндогенного вазопрессина. Тем самым подтверждается гипотеза о роли вазопрессина как «медиатора» системы эндогенного антипиреза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown M. R. — Fed. Proc., 1981, v. 40, p. 2765—2768.
2. Burnard D. M., Pittman Q. I., Veale W. L. et al. — In: Environment, Drugs and Thermoregulation. Ed. P. Lomax, E. Schönbaum. Basel, 1983, p. 144—149.
3. Cooper K. E., Kasting N. W., Lederis K. et al. — J. Physiol. (Lond.), 1979, v. 295, p. 33—45.
4. Eagan P. C., Veale W. L., Cooper K. E. — Proc. Can. Fed. Biol. Soc., 1980, v. 23, p. 40.
5. Jubiz W. — In: Endocrinology. New York, 1979, p. 33—34.
6. Kasting N. W., Carr D. B., Martin J. B. et al. — Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1983, v. 61, p. 427—431.
7. Kasting N. W., Cooper K. E., Veale W. L. — Experientia, 1979, v. 35, p. 208—209.
8. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. — Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1980, v. 58, p. 316—319.
9. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. — Neurosci. Biobehav. Rev., 1982, v. 6, p. 215—222.

10. *Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E.* et al. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1981, v. 59, p. 324—328.
11. *Kruk B., Sadowski I.* — *J. Physiol. (Lond.)*, 1978, v. 282, p. 429—435.
12. *Lipton J. M., Glyn J. R., Zimmer J. A.* — *Fed Proc.*, 1981, v. 40, p. 2760—2764.
13. *Reichlin S.* — In: *Textbook of Endocrinology*. Ed. R. H. Williams. Philadelphia, 1981, p. 588—645.
14. *Veale W. L., Kasting N. W., Cooper K. E.* — *Fed Proc.*, 1981, v. 40, p. 2750—2753.
15. *Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э.* и др. — В кн.: *Основы биохимии*. М., 1981, т. 3, с. 1662—1670.

Поступила 02.01.84

SOME MECHANISMS OF ENDOGENOUS ANTIPYRESIS

A. A. Romanovsky

Pathological Physiology and Experimental Therapeutics №4:70-72.1985

It was demonstrated in rabbit experiments that intravenous injection of hypertonic sodium chloride solution (activator of vasopressin release by the osmotic way) leads to sharp diminution of the febrile reaction induced by intravenous injection of leukocytic pyrogen. The hypertonic solution caused no changes in the body temperature of animals who had no fever. Injection of the hypertonic solution led to the development of short-lived clonicotonic convulsions. It is suggested that the antipyretic and convulsive effect of the hypertonic sodium chloride solution is mediated through vasopressin, which confirms the hypothesis of the role of vasopressin as a "mediator" of the system of endogenic antipyresis.