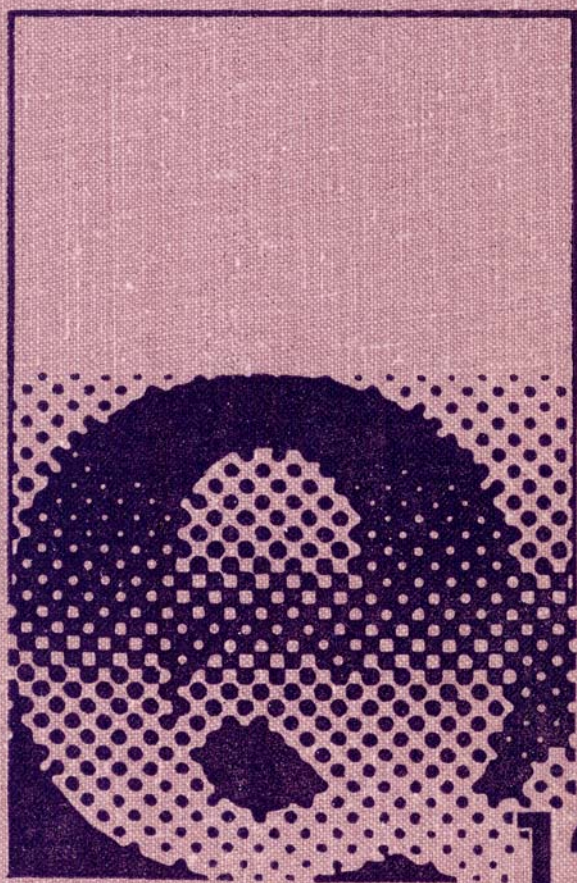


# НЕЙРОПЕПТИДЫ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ



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

УДК 612.55+612.8.06] (043.2)

**Нейропептиды и терморегуляция: Материалы Международ. 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

*Л. Янский, С. Выбирал, А. А. Романовский, В. Н. Гурин*

## **МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ НА ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЮ**

*Карлов университет, Прага, Чехословакия  
Институт физиологии АН БССР, Минск, СССР*

Имеющиеся в литературе данные убедительно свидетельствуют об участии нейропептидов в регуляции температуры тела. Из таблиц 1 и 2 видно, что при центральном введении многие регуляторные пептиды, в частности нейротензин, аргинин-вазопрессин, бомбезин,  $\beta$ -эндорфин, холецистокинин, соматостатин, тиреотропин-рилизинг-фактор и мет-энкефалин, могут вызывать как гипер-, так и гипотермический эффект в зависимости от вида животного и экспериментальных условий.

Несмотря на предпринимаемые во многих лабораториях усилия, характер действия нейропептидов на нервные центры, регулирующие температуру тела, остается пока не выясненным.

Простое измерение глубокой температуры тела при центральном введении пептидов в термонеutralных условиях дает лишь ограниченное представление о роли данных биологически активных веществ в терморегуляции. Чтобы выявить роль регуляторных пептидов в контроле температуры тела, необходимо получить дополнительные данные об их специфическом влиянии на отдельные терморегуляторные эффекторные реакции, а именно, на холодовой термогенез, периферический вазомоторный тонус и респираторно-испарительную теплоотдачу при различных температурных условиях.

Используя метод интестинального охлаждения и нагревания [29] в сочетании с введением пептидов в различные структуры мозга, представляется возможным количественно оценить эффект пептидов на разные терморегуляторные ответы в термонеutralных условиях,

Таблица 1

## Пептиды, понижающие температуру тела при центральном введении нелихорадящим животным

Пептид	Способ введения	Доза	Животное	Ссылка
Адренокортикотропин	в/ж	1,25—5,00 мкг	Кролик	[23]*
$\alpha$ -Меланотропин	в/ж	1,25 мкг	»	[23]*
Ангиотензин-П	в/ж	25 нг·мин <sup>-1</sup>	Овца	[27]
	в/ж	5 — 50 мкг	Кролик	[44]
	в/ж	10 — 40 мкг	Крыса	[45]
	в/г	50 нг — 15 мкг	Кролик	[76]
	в/ж	5 мкг	Крыса	[77]
Аргинин-вазопрессин	в/ж	10 нг — 1 мкг	»	[37]
	в/ж	10 МЕ	»	[40]
	в/ц	100 нг — 1 мкг	»	[54]
	в/ж	1 мкг	»	[63]
$\beta$ -Эндорфин	в/ж	4,3 — 8,0 мкг	»	[84]
Бомбезин	в/ж	250 нг — 2 мкг	»	[5]
	в/ж	100 нг	»	[22]
	в/г	250 нг	Кролик	[31]
	в/г	1 — 100 нг	Крыса	[43]
	в/ц	970 нг	Мышь	[53]
	в/г	10 — 500 нг	Крыса	[66]*
	в/ж	1 мкг	»	[68]
	в/ц	100 нг	»	[70]*
	в/ж	50 нг — 1 мкг	»	[81]
	в/ж; в/г	100 нг — 1 мкг	»	[90]
Вазоактивный интестинальный пептид	в/ж	1 — 10 мкг	»	[30]
D-ала-лей-энкефалин	в/ж	10 нмоль	Хомяк	[83]
Криоторфин	в/ж	142 нмоль	Мышь	[72]
Мет-энкефалин	в/ж	400 мкг	Крыса	[21]
	в/ж	242 нмоль	Мышь	[72]
Нейротензин	в/ц	30 нг	»	[7]*
	в/ж	5 — 20 мкг	Крыса	[13]*
	в/ж	470 нг — 60 мкг	»	[33]
	в/г	2,5 мкг	»	[34]
	в/ж	1,5 мкг	»	[42]
	в/ц	10 — 30 мкг	»	[49]
	в/ц	250 нг — 10 мкг	Мышь	[52]
	в/ж	1 — 10 мкг	Кролик	[57]
	в/ж	1 мкг	Крыса	[60]
	в/ц	10 — 30 мкг	Мышь, хомяк, морская свинка, крыса, саймири	[64, 65]
Соматостатин	в/ж	100 нг — 10 мкг	Крыса	[77]
	в/ж	1 — 5 мкг	»	[13]

Пептид	Способ введения	Доза	Животное	Ссылка
Тиреотропин-рилизинг-фактор	в/ж	10 мкг	Кошка	[57]
	в/ж	100 нмоль·кг <sup>-1</sup>	Крыса	[67]
Холецистокинин	в/ж	20 — 800 мкг	»	[38]
	в/г	20 — 60 нг	»	[48]
	в/ж	25 — 250 нг	»	[59]

Примечания. Здесь и в табл. 2: в/г — внутривенное введение, в/ж — внутривенное введение. Данные получены в условиях термонеutralной зоны, за исключением работ, обозначенных: \* — температура ниже (табл. 1) и + — температура выше (табл. 2) термонеutralной зоны для данного вида животных.

а также при действии холода и тепла [32] (рис. 1). Преимущество этого метода состоит в том, что он позволяет манипулировать температурой «ядра», практически не изменяя температуру «оболочки». При этом упрощается поступающая в центры информация о температурном состоянии организма (термальный вход), что позволяет выражать активность отдельных терморегуляторных эффекторов как функцию глубокой температуры тела.

На рис. 2 схематически показано, каким образом изменения температуры «ядра» при интестинальном охлаждении и нагревании влияют на активность отдельных терморегуляторных эффекторов. Очевидно, что отклонение глубокой температуры тела от пороговой, которая в данном случае соответствует 38,5 °С, является сигналом к активации эффекторов. В таком случае интенсивность холодового термогенеза, периферического вазомоторного тонуса и респираторно-испарительной теплоотдачи изменяется пропорционально отклонению температуры тела. Термогенез активируется при температуре ниже 38,5 °С и достигает максимума при 37,5 °С; операционный диапазон температур для холодового термогенеза составляет около 1,0 °С. При температуре выше 38,5 °С развиваются периферическая вазодилатация и полипноэ, достигающие максимума при 39,5 и 40,0 °С соответственно; операционный диапазон для данных эффекторных реакций составляет, таким образом, около 1,0 и 1,5 °С.

Метод интестинального охлаждения позволяет не только оценивать выраженность терморегуляторных ответов при разных значениях температуры «ядра», но и

Таблица 2

## Пептиды, повышающие температуру тела при центральном введении

Пептид	Способ введения	Доза	Животное	Ссылка
Аргинин-вазопрес- син β-Эндорфин	в/ж	1,25—5,00 мкг	Кролик	[46]
	в/г	100 нг	Крыса	[63]
	в/ж	100 нг—10 мкг	Мышь	[8]
	в/ж	40 мкг	Кошка	[15]
	в/ж	7,5 мкг	Крыса	[24, 25]
	в/ж	100 нг	Мышь	[28]
	в/ж	10—50 мкг	Кролик	[35, 36]
	в/ж	625 нг—5 мкг	Песчанка	[47]
	в/г	700 нмоль— —7 мкмоль	Крыса	[51]
		в/г	1,4 мкмоль	Кролик
Бомбезин	в/ж	0,6—1,1 мкг	Крыса	[83]
	в/ж	100 нг	»	[22]
	в/ж	3,2 пмоль	Кролик	[46]
	в/ж	1—10 мкг	Крыса	[81]+
DADIE-энкефалин	в/ж	400 мкг	»	[21]
	в/г	350—700 нмоль	»	[82]
FK-33-824 (аналог энкефалина)	в/ж	250 нг—4 мкг	Кошка	[16]
Кальцитонин	в/ж	20 мЕ	Крыса	[20]
Мет-энкефалин	в/ж	500 мкг—1 мг	Кошка	[14]
Мет-энкефалинамид	в/ж	100 мкг—1 мг	Кролик	[35, 36]
	в/ж	240—300 мкг	»	[39]
	в/г	1—25 мкг	Кошка	[78]
Нейротензин	в/г	250 нг	Кролик	[88]
Соматостатин	в/ж	1—10 мкг	Крыса	[10]
Тиреотропин-рели- зинг-фактор	в/г	600 нг—80 мкг	»	[9]
	в/ж	10 нг—1 мкг	»	[11]
	в/г	1—10 мкг	Кролик	[12]
	в/ж; в/г	14 нмоль— —14 мкмоль	Крыса	[17]
	в/ж	10 мкг	»	[22]
	в/ж	1—100 мкг	Кролик	[26]
	в/г	50—500 нг	Голубь	[41]
	в/ж	500 мкг·кг <sup>-1</sup> — —1 мг·кг <sup>-1</sup>	Кролик, кошка	[56]
	в/ж	10 мкг	Кролик	[57]
Холецистокинин	в/ж	100 нмоль·кг <sup>-1</sup>	Крыса	[67]
	в/ж	10—100 мкг	Морская свинка	[35, 36]

определять пороговую температуру для индуцирования этих ответов, а также центральную термочувствительность. Последняя характеризуется наклоном кривых: больший угол наклона означает более высокую термо-



чувствительность и наоборот. Таким образом, с помощью данного метода центральный эффект на терморегуляцию нейропептидов и других препаратов описывается всесторонне, причем количественно.

Центральное введение нейропептидов может приводить к изменению интенсивности терморегуляторных ответов, изменению пороговых температур и термочувствительности контроллера. На рис. 3 суммированы дан-

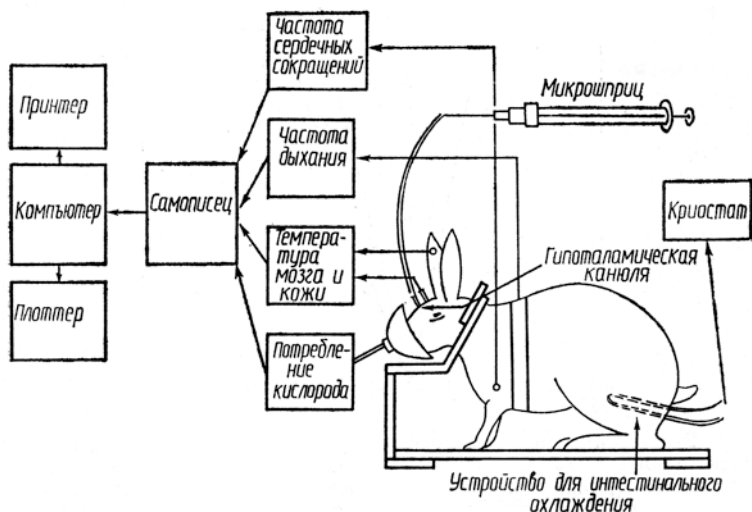


Рис. 1. Схема экспериментальной установки для изучения влияния нейропептидов на терморегуляторные реакции [32]

ные, полученные в работах [31, 86—88, 89]. Показано, что биологически активные вещества при введении в передний гипоталамус кролика вызывают три типа изменений терморегуляторных ответов.

1. Нейротензин, дофамин и апоморфин сдвигают пороги активации всех терморегуляторных эффекторов до более высоких температур, не влияя на термочувствительность. Такие же изменения характерны для ранней фазы эндотоксической лихорадки (рис. 3, а).

2. Бомбезин сдвигает порог активации всех терморегуляторных эффекторов к более низкой температуре и снижает термочувствительность (рис. 3, б).

3. Галоперидол (антагонист дофамина) вызывает диссоциацию порогов холодной и тепловой защиты,

оставляя неизменной или незначительно снижая чувствительность контроллера (рис. 3, в). Эти же изменения характерны и для поздней фазы лихорадки (рис. 3, г).

Описанные эффекты нейропептидов являются структуроспецифическими и развиваются лишь при введении в медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса. Введение пептидов в задний гипоталамус не оказывает действия на контроль температуры тела, но

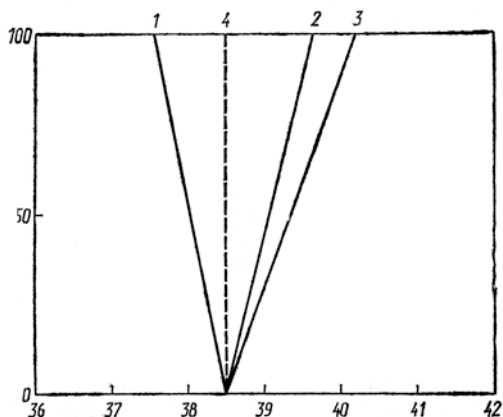


Рис. 2. Зависимость терморегуляторных эффекторных реакций на интестинальное нагревание и охлаждение от температуры «ядра».

По оси ординат — активность эффекторов, % от максимальной. По оси абсцисс — глубокая температура тела, °С. 1 — холодной термогенез; 2 — периферический вазомоторный тонус; 3 — респираторно-испарительная теплоотдача; 4 — порог активации эффекторов

вызывает изменение двигательной активности и поведения. Специфическое нейромодуляторное влияние пептидов на центры, контролирующие температуру тела, может лежать в основе обеспечения температурного гомеостаза в нормальных условиях.

Полученные нами данные показывают, что нейропептиды могут участвовать в терморегуляции и при лихорадке.

«Классическая» лихорадочная реакция на бактериальные пирогены протекает в две фазы. На рис. 4 эти фазы представлены для случая лихорадки, вызванной внутривенным введением кролику эндотоксина *E. coli* в дозе  $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ . В первой (ранней) фазе лихорадочной реакции увеличивается теплопродукция, развивается

периферическая вазоконстрикция, снижается частота дыхания. Во второй (поздней) фазе лихорадки снижается теплопродукция и развиваются периферическая вазодилатация и полипноэ, хотя высокая температура тела поддерживается по крайней мере еще 5 ч.

Повышение температуры тела в ранней фазе обусловлено смещением вверх порога активации всех эффекторных терморегуляторных реакций; термочувствительность контроллера при этом не меняется (рис. 3, а). Данные эффекты могут быть обусловлены действием простагландинов группы Е.

В поздней фазе лихорадки термочувствительность контроллера также не меняется. При этом порог дрожи сдвигается вниз, а пороги полипноэ и вазодилатации остаются повышенными — происходит диссоциация по-

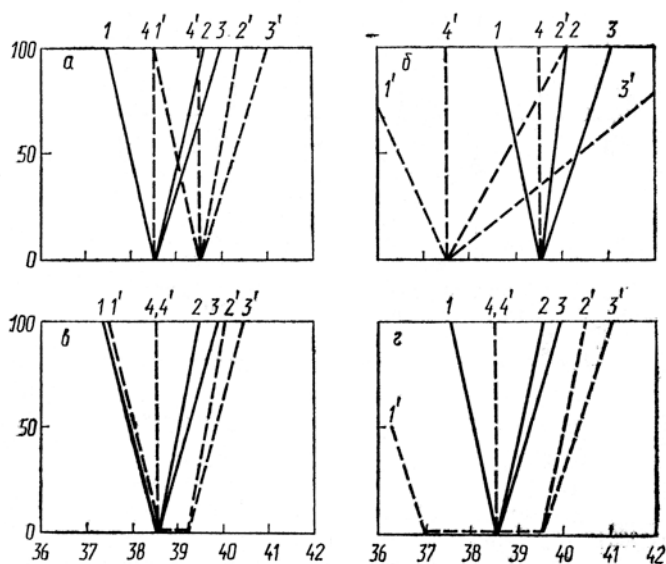


Рис. 3. Характер изменения терморегуляции при различных воздействиях: а — в ранней фазе эндотоксиновой лихорадки или при внутригипоталамическом введении одного из следующих веществ: дофамин (5 мкг), апоморфин (20 мкг) или нейротензина (250 нг); б — при внутригипоталамическом введении бомбезина (250 нг); в — при внутригипоталамическом введении галоперидола (30 мкг); г — в поздней фазе эндотоксиновой лихорадки. Сплошные линии — зависимость эффекторных реакций от температуры тела до воздействия; пунктир — после воздействия. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2

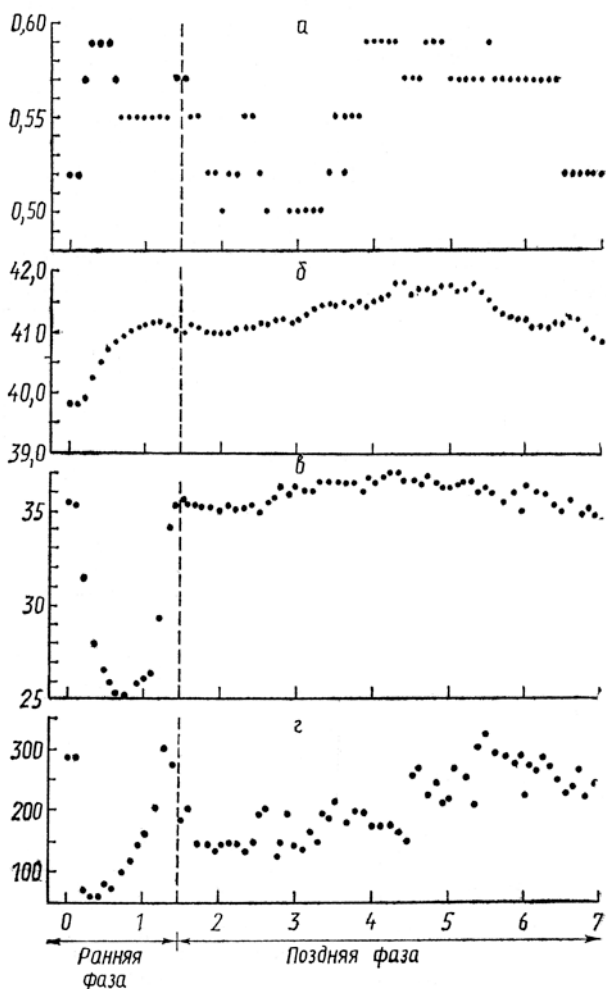


Рис. 4. Динамика терморегуляторных показателей при лихорадке, вызванной внутривенным введением липополисахарида *E. coli* ( $1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

По осям ординат: *a* — потребление кислорода,  $\text{мл} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ; *б* — гипоталамическая температура,  $^{\circ}\text{C}$ ; *в* — температура кожи ушной раковины,  $^{\circ}\text{C}$ ; *г* — частота дыхания,  $\text{мин}^{-1}$ . По осям абсцисс — время, ч

рогов холодной и тепловой защиты (рис. 3, *г*). В этой фазе животные становятся нечувствительными к относительно большим изменениям температуры «ядра» (37,0—39,5 °С). Поэтому динамика температуры тела в данном диапазоне является следствием пассивного теплообмена между организмом и окружающей средой [89]. Все описанные изменения могут вызываться интерлейкином-1 [4].

В первой фазе лихорадки внутривитаминное

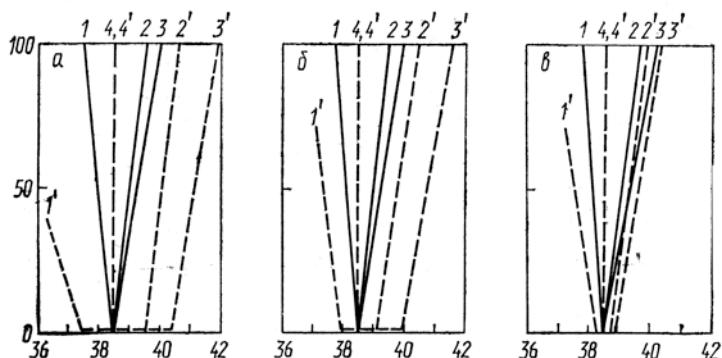


Рис. 5. Влияние внутривитаминного введения АКТГ (5 мкг) на терморегуляцию в ранней (*а*) и поздней (*б*) фазе эндотоксической лихорадки, а также в отсутствие лихорадки (*в*).

Обозначения те же, что и на рис. 3

введение адренокортикотропина (АКТГ) вызывает диссоциацию порогов тепловой и холодной защиты, переводя тем самым первую фазу во вторую [86] и уменьшая общую продолжительность лихорадочной реакции. Термочувствительность центра, регулирующего дрожь, при этом понижается, а максимальные значения холодного термогенеза уменьшаются примерно на 70% по сравнению с таковыми у контрольных кроликов (рис. 5, *а*). Механизмы тепловой защиты АКТГ не затрагивает.

В поздней фазе лихорадки АКТГ вызывает смещение вниз порога холодного термогенеза; термочувствительность при этом остается неизменной (рис. 5, *б*). Введение АКТГ нелихорадящим кроликам не влияет на регуляцию температуры тела (рис. 5, *в*).

Полученные данные позволяют предположить, что

типофизарно-надпочечниковая система участвует в ограничении лихорадочной реакции по механизму отрицательной обратной связи. Таким образом, АКТГ выступает в роли естественного антипиретика, действуя на центры гипоталамуса и устраняя эффекты простагландинов на нервные пути, контролируемые дрожь.

Аргинин-вазопрессин также является претендентом

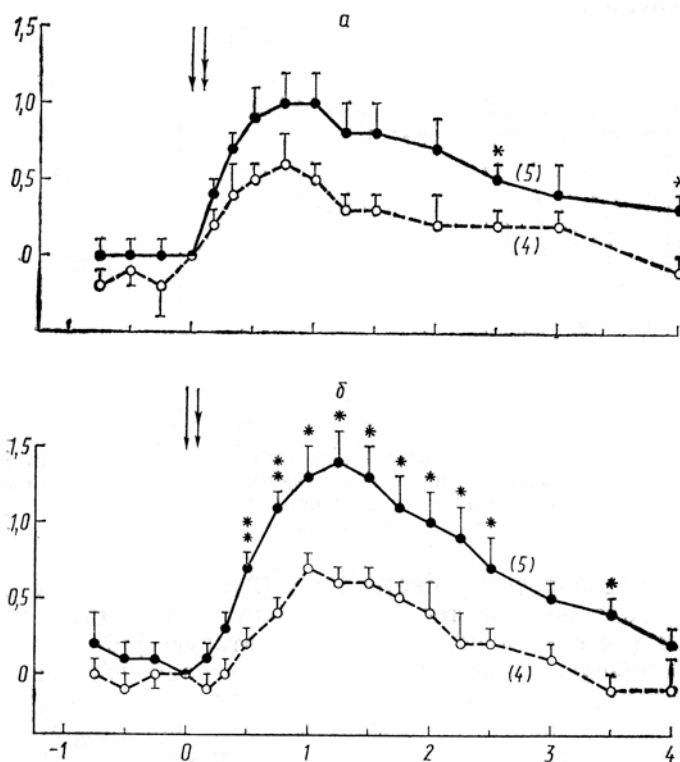


Рис. 6. Влияние внутрисептального введения аргинин-вазопрессина на развитие простагландиновой гипертермии (а) и эндотоксина лихорадки (б).

По осям ординат — изменение ректальной температуры, °С. По осям абсцисс — время, ч. Стрелкой обозначен момент введения: а — простагландина  $E_2$  (500 нг, внутрисептально); б — пирогенала (200 нг·кг<sup>-1</sup>, внутривенно). Двойная стрелка — внутрисептальное введение 5 мкг аргинин-вазопрессина кроликам опытной группы (сплошная линия) или 5 мкл физраствора контрольным животным (пунктир). Вертикальные линии — стандартные ошибки. В скобках — количество опытов. \* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$

на роль «медиатора» системы эндогенного антипиреза [18, 19, 61, 71, 85, 91]. В то же время данные о влиянии вазопрессина при внутрицентральной введении на терморегуляцию при лихорадке противоречивы. Показано, что аргинин-вазопрессин при перфузии вентральной септальной области ослабляет реакцию кроликов на пироген [50, 62], но вызывает гиперпиретический эффект при

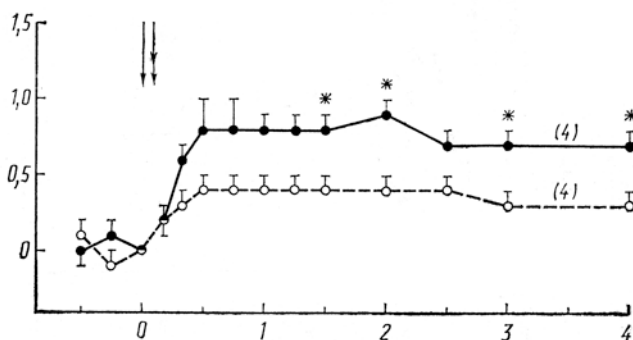


Рис. 7. Влияние V<sub>2</sub>-агониста вазопрессина (сплошная линия) и аргинин-вазопрессина (пунктир) на развитие гипертермии, вызванной пороговой дозой простагландина E<sub>2</sub>.

Стрелка — момент введения простагландина E<sub>2</sub> (250 нг, внутрисептально). Двойная стрелка — внутрисептальное введение dDAVP (5 мкг) или аргинин-вазопрессина (5 мкг). Остальные обозначения те же, что и на рис. 6

инъекции в дорсальные отделы перегородки [6]. Введение пептида в боковой желудочек мозга вызывает у кроликов гипертермию [46]. Внутривенное введение вазопрессина в дозе 10 мкг приводит к кратковременному повышению температуры тела в нормальных условиях [3] и к пролонгированию лихорадки, вызванной эндогенным пирогеном/интерлейкином-1 [2]. В последнем случае эффект, по-видимому, обусловлен центральным действием аргинин-вазопрессина, который проникает через гемато-энцефалический барьер в количествах, достаточных для создания в ткани мозга физиологически значимых концентраций [55].

В опытах на кроликах мы изучали влияние введения аргинин-вазопрессина в вентральные отделы перегородки на терморегуляцию при лихорадке. Однократная инъекция пептида в дозе 5 мкг оказывала гиперпиретичес-

кое и пролонгирующее действие как на простагландинсую гипертермию (рис. 6, а), так и на эндотоксиновую лихорадку (рис. 6, б).

Нами был проведен фармакологический анализ гиперпиретического эффекта аргинин-вазопрессина.

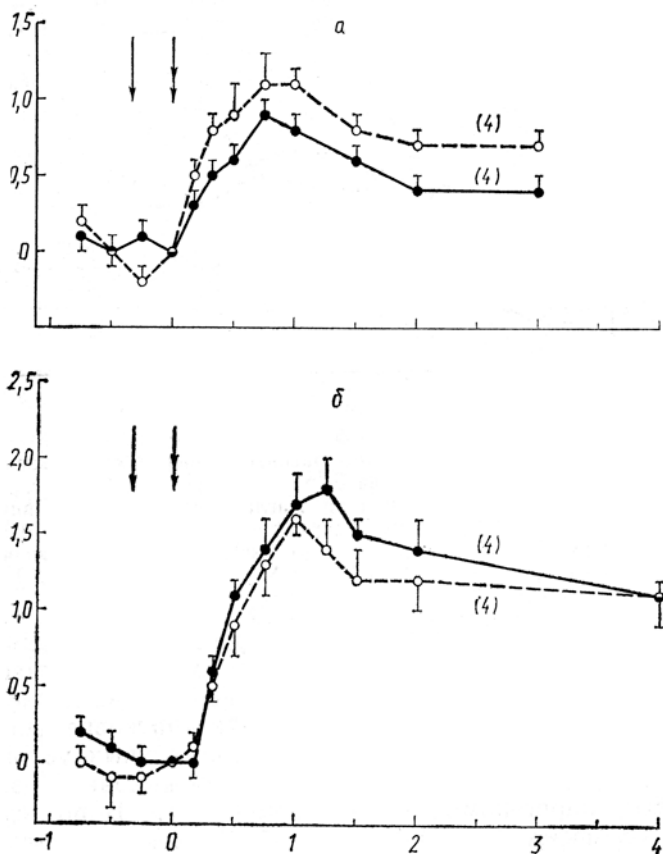


Рис. 8. Развитие простагландиновой гипертермии (а) и эндотоксиновой лихорадки (б) в условиях действия  $V_1$ -блокатора аргинин-вазопрессина.

Стрелкой обозначен момент внутрисептального введения 10 мкг  $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$  кроликам опытной группы (сплошная линия) или 10 мкл физраствора контрольным животным (пунктир). Двойная стрелка — введение: а — простагландина  $E_2$  (1 мкг, внутрисептально); б — пирогенала (1 мкг·кг<sup>-1</sup>, внутривенно). Остальные обозначения те же, что и на рис. 6



$V_2$ -агонист пептида (dDAVP) значительно более эффективно усиливал гипертермическое действие простагландина  $E_2$ , чем сам аргинин-вазопрессин (рис. 7). Предварительное введение  $V_1$ -антагониста ( $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$ ) не влияло на развитие ни простагландиновой гипертермии (рис. 8, а), ни эндотоксической лихорадки (рис. 8, б) и не только не блокировало, но, наоборот, усиливало гиперпиретический эффект аргинин-вазо-

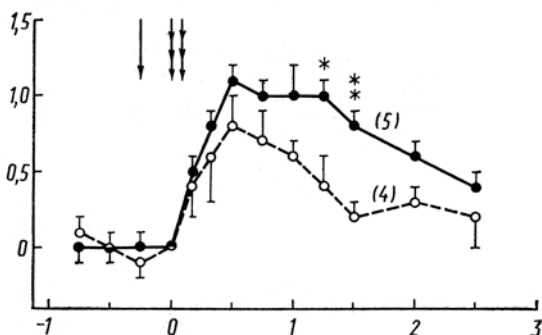


Рис. 9.  $V_1$ -антагонист вазопрессина усиливает гиперпиретический эффект аргинин-вазопрессина.

Стрелка—внутриресптальное введение 10 мкг  $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$  кроликам опытной группы (сплошная линия) или 10 мкл физраствора контрольным животным (пунктир). Двойная стрелка — внутриресптальное введение 500 нг простагландина  $E_2$ . Тройная стрелка — внутриресптальное введение 5 мкг аргинин-вазопрессина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 6

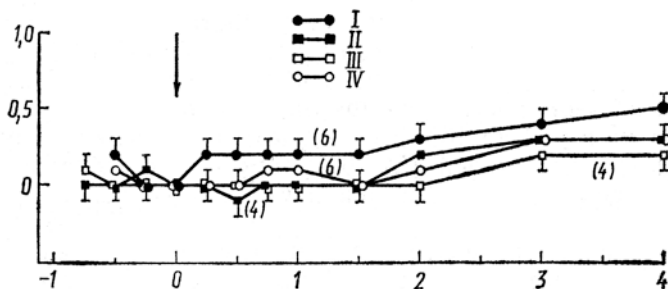


Рис. 10. Влияние внутриресптального введения аналогов вазопрессина на температуру тела.

Стрелка — внутриресптальное введение 5 мкг аргинин-вазопрессина (I), 5 мкг dDAVP (II), 10 мкг  $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$  (III) или 5 мкл физраствора (IV). Остальные обозначения те же, что и на рис. 6

прессина (рис. 9). При этом ни сам вазопрессин, ни его аналоги не влияли при внутрисептальном введении на терморегуляцию вне лихорадки (рис. 10).

Полученные данные позволяют высказать предположение, что гиперпиретическое и пролонгирующее лихорадку действие аргинин-вазопрессина реализуется через рецепторы, сходные с  $V_2$ -субтипом периферических ре-

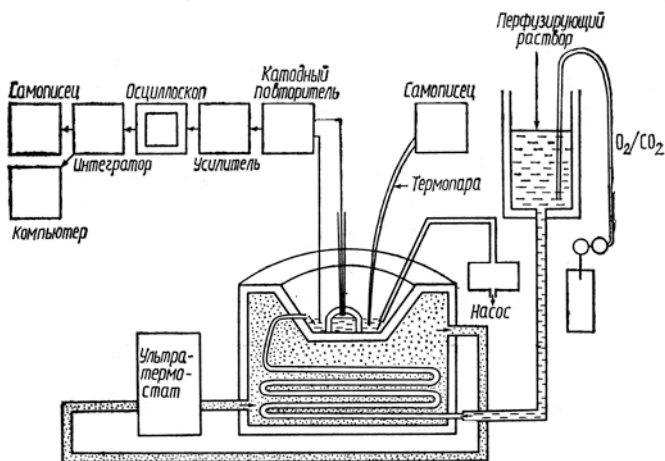


Рис. 11. Схема экспериментальной установки для регистрации импульсной активности нейронов переживающих срезов мозга

цепторов, в то время как антипиретическое действие пептида связывается с рецепторами типа  $V_1$  [19].

По-видимому, различие эффектов аргинин-вазопрессина на терморегуляцию при лихорадке в нашей работе, а также в работе [6] (гиперпирез) и в работах канадских исследователей [50, 62] (антипирез) обусловлено различием в технике введения пептида (инъекция в наших опытах и в работе [6] или перфузия [50, 62]). На сегодняшний день это различие трудно однозначно интерпретировать с позиции физиологической роли вазопрессина в терморегуляции. Представляется, что нельзя исключить как возможность участия аргинин-вазопрессина в эндогенном антипирезе (через центральные рецепторы типа  $V_1$ ), так и его роль в механизмах повышения температуры тела и поддержания ее на повышенном уровне при лихорадке (через  $V_2$ -рецепторы).

Таким образом, терморегуляторные эффекты нейропептидов различаются при их введении в разные структуры мозга (передний или задний гипоталамус — бомбезин, нейротензин), при разных состояниях температурного гомеостаза (отсутствие лихорадки, ранняя или поздняя ее фаза — АКТГ), при использовании различной техники введения (перфузия или инъекция — аргинин-вазопрессин). Это позволяет предположить возмож-

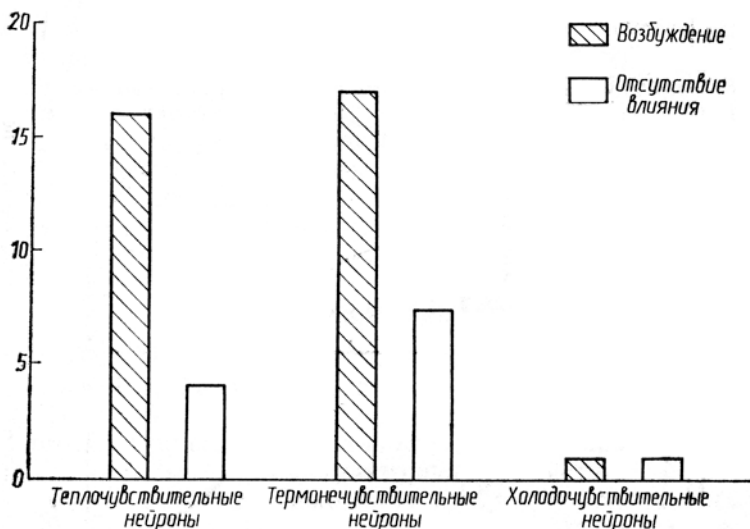


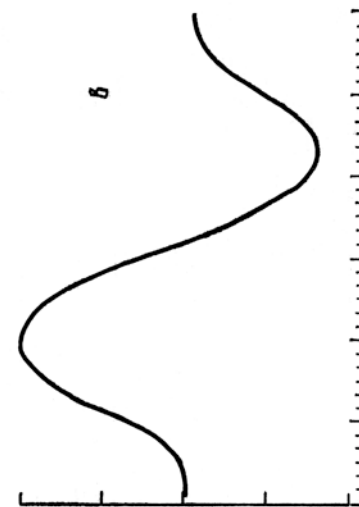
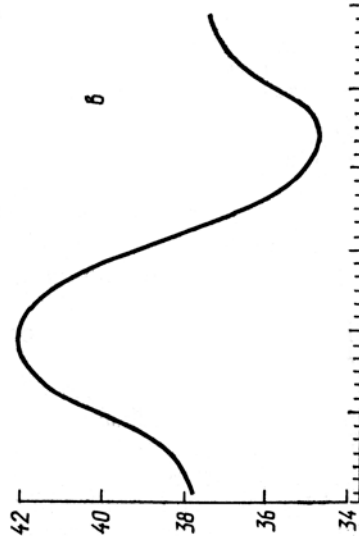
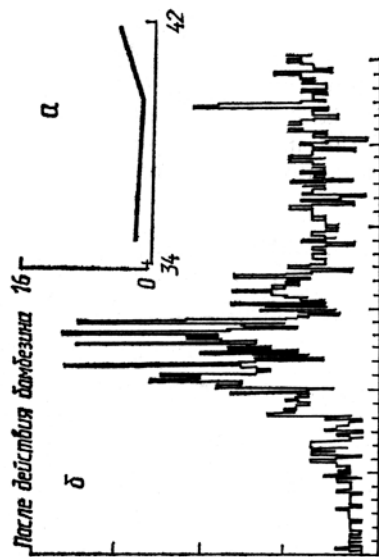
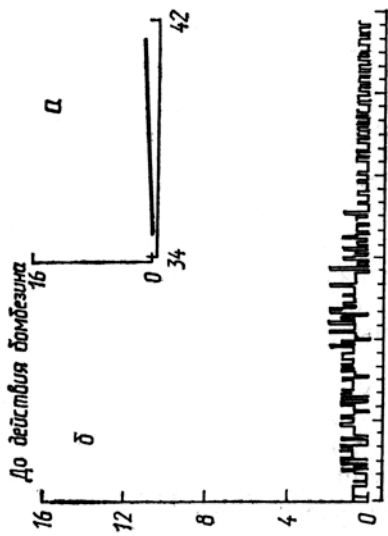
Рис. 12. Влияние бомбезина на импульсную активность гипоталамических нейронов.

По оси ординат — количество нейронов

ность избирательного, причем меняющегося в зависимости от условий, действия пептидов на чувствительные или интегративные звенья системы регуляции температуры тела.

Для выяснения конкретных механизмов действия нейропептидов на термочувствительные и термонечувствительные нейроны нами проведена серия опытов с внеклеточной регистрацией электрической активности на срезах переднего гипоталамуса крысы (рис. 11).

Обнаружено, что бомбезин ( $2 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ , скорость перфузии  $3 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) устойчиво повышал активность



0 60 120 180 240 300 360

Рис. 13. Появление термочувствительности у гипоталамического нейрона под действием бомбезина. По осям ординат: *а, б* — импульсная активность, с<sup>-1</sup>; *в* — темп. ература перфузирующей среды, °С. По осям абсцисс: *а* — температура, °С; *б, в* — время, с

большинства нейронов при температуре 37 °С. Увеличение активности зарегистрировано у 16 из 20 теплочувствительных, у 17 из 24 термонечувствительных и у 1 из 2 холодочувствительных нейронов. В оставшихся нейронах активность не изменялась (рис. 12). Торможения нейрональной активности под действием бомбезина не выявлено [73—75].

Важно отметить, что бомбезин не только повышал активность, но и изменял термочувствительность гипоталамических нейронов (рис. 13). 7 из 12 термонечувствительных нейронов после действия бомбезина обнаружили теплочувствительность, у 5 из 12 теплочувствительных нейронов термочувствительность увеличилась. Таким образом, термочувствительность не является фиксированным свойством отдельных нервных клеток, скорее, она обусловлена сетевыми взаимодействиями нейронов при температурной стимуляции.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что центральное введение нейропептидов вызывает структуроспецифические изменения в контроле температуры тела, по-разному проявляющиеся в нормальных условиях и при лихорадке.

Характер терморегуляторного действия пептидов можно объяснить исходя из принятой модели регуляции температуры тела [1] (рис. 14). Модель основана на предположении, что нейроны (прежде всего медиальной преоптической области гипоталамуса) получают входы с тепловых и холодовых сенсоров (терморцепторов). При этом «тепловые» и «холодовые» сигналы передаются раздельными, но взаимосвязанными путями, состоящими из интернейронов, которые относительно термонечувствительны. Специфической чертой регуляторной системы является то, что «тепловые» и «холодовые» пути могут реципрокно ингибировать друг друга.

По мере повышения глубокой температуры тела растет активность «тепловых» путей и понижается активность «холодовых», в результате чего активируются механизмы теплоотдачи. При охлаждении организма, наоборот, активируются «холодовые» пути, а «тепловые» угнетаются, и, таким образом, включаются механизмы теплопродукции и теплоконсервации. Через динамический баланс активности «тепловых» и «холодовых» пу-

тей теплопродукция и теплоотдача адекватно регулируются, обеспечивая устойчивость глубокой температуры тела.

Реакции периферического вазомоторного тонуса, контролируемые симпатической нервной системой, обеспечиваются, предположительно, через отдельный путь, связанный и с «тепловыми», и с «холодовыми» путями.

На основании этой модели мы допускаем, что нейро-

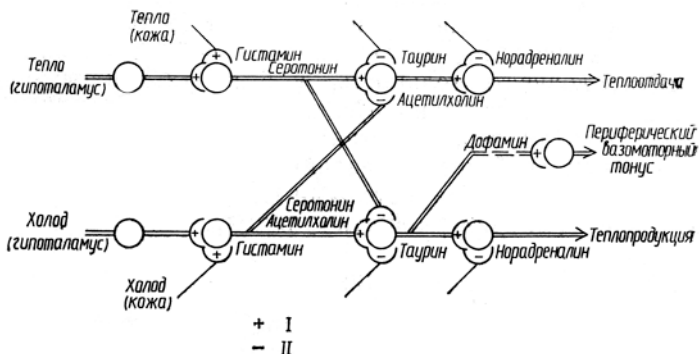


Рис. 14. Принципиальная схема центральных терморегуляторных путей (по работе [1]).

Двойные линии — основные сенсорно-эффекторные пути; одинарные линии — модулирующие влияния. I — возбуждающие эффекты; II — тормозящие эффекты

тензин, дофамин и простагландины активируют холодные или угнетают тепловые сенсоры в медиальной преоптической области гипоталамуса. Вещества, выделяющиеся в поздней фазе эндотоксической лихорадки, и АКТГ могут оказывать тормозное действие и на тепловые, и на холодные сенсоры. Эффект бомбезина сложнее: он активирует как термочувствительные, так и термонечувствительные нейроны, имитируя при этом активацию периферического теплового входа в гипоталамус [79]. Аргинин-вазопрессин может оказывать, по-видимому, различное терморегуляторное действие в зависимости от конкретных условий. Не исключено, что  $V_1$ - и  $V_2$ -рецепторы к вазопрессину по-разному распределены на клетках — элементах модели.

Описанные в работе эффекты и механизмы действия нейропептидов на терморегуляцию позволяют конкре-

тизировать представления о биохимическом обеспечении центрального контроля постоянства температуры тела.

### Summary

There is ample evidence in literature for effects of centrally applied neuropeptides on thermoregulation. Our method of intestinal cooling and heating in chronic experiments in rabbits makes it possible to reveal the mechanisms of thermoregulatory action of some neuropeptides.

It was shown that neurotensin raised to higher temperatures the thresholds of effector responses without affecting the central thermosensitivity. Similar changes are characteristic also of the early phase of endotoxin fever. The late phase of fever shown dissociation of warm and cold defense thresholds.

Bombesin diminished central thermosensitivity and simultaneously lowered activation thresholds of thermoregulatory effectors. Effect of bombesin on neuronal activity was investigated in a separate series of experiments in hypothalamic slices. It was found that bombesin not only activated warm- and cold-sensitive and thermoinsensitive neurons, but also altered nervous cell thermosensitivity, i. e. 7 of 12 thermoinsensitive neurons became warm-sensitive after bombesin administration, and 5 of 12 warm-sensitive neurons increased their warm-sensitivity. Thus, thermosensitivity is likely to be not the fixed property of single nervous cell, but is rather due to complex pattern of biochemical and temperature stimuli on the whole neuronal network.

It was also found that adrenocorticotropin (ACTH) did not influence thermoregulation in non-febrile rabbits, but produced the antipyretic effect during endotoxin fever. The mechanisms of the antipyretic action of ACTH are different at the early and late phases of fever: at the early phase the peptide reduces thermosensitivity (according to the cold thermogenesis response) as well as induces dissociation of warm and cold defense thresholds, thus transferring the first phase to the second, while at the late phase ACTH lowers thresholds of thermoregulatory effector responses without influencing thermosensitivity. It is suggested that ACTH is involved in the negative feed-back control of the febrile response.

The thermoregulatory action of another candidate for the role of endogenous antipyretic substance — arginine vasopressin — was examined as well. In our experiments vasopressin injected in the ventral septal area exerted no effect upon normal body temperature, and induced not antipyretic but hyperpyretic response to both intravenous endotoxin and intracerebral prostaglandin  $E_2$  injections. Pharmacological analysis using  $V_2$ -arginine vasopressin agonist (dDAVP) and  $V_1$ -antagonist ( $d(CH_2)_5Tyr(Me)AVP$ ) showed that hyperpyretic and fever-prolonging effects of vasopressin may be mediated through the central receptors similar to peripheral receptors of  $V_2$ -subtype, though the antipyretic action is associated with  $V_1$ -receptors.

It is concluded that thermoregulatory effects of neuropeptides are structure-specific, as far as bombesin, neurotensin and ACTH were effective when applied to the medial preoptic area of anterior hypothalamus, but not to posterior hypothalamus. Another feature of neuropeptide effects is the dependence on the body temperature homeostasis

state. Thus, ACTH exerted different thermoregulatory action in non-febrile animals, and in the early or in the late phase of endotoxin fever. It is possible also that even when applied to one structure and in similar conditions of thermoregulatory system functioning the peptide can influence temperature regulation in different manner depending on its dose and mode of administration. In our experiments arginine vasopressin acted as hyperpyretic agent when injected in ventral septal area of the rabbit during both lipopolysaccharide fever and prostaglandin hyperthermia, but it is known that this peptide acts in the same structure of the same species as antipyretic substance when applied by perfusion.

The above effects and mechanisms of peptide actions on thermoregulation make it possible to concretize the concepts of biochemical contribution to the central control of body temperature stability.

### Литература

1. **Блай Дж.** // Физиол. журн. СССР. 1981. Т. 67, № 7. С. 1068.
2. **Гурин В. Н., Романовский А. А.** // Настоящий сборник.
3. **Романовский А. А.** // Известия АН СССР. Сер. биол. 1988. № 2. С. 246.
4. **Atkins E.** // J. Infect. Dis. 1984. Vol. 149. P. 339.
5. **Avery D. D., Calisher S. B.** // Neuropharmacology. 1982. Vol. 21. P. 1059.
6. **Bernardini G. L., Lipton J. M., Clark W. G.** // Peptides. 1983. Vol. 4. P. 195.
7. **Bissette G., Nemeroff C. B., Loosen P. T. et al.** // Nature. 1976. Vol. 262. P. 607.
8. **Bloom A. S., Tseng L.-F.** // Peptides. 1981. Vol. 2. P. 293.
9. **Boschi G., Rips R.** // Letters. 1981. Vol. 2. P. 293.
10. **Brown M., Ling N., Rivier J.** // Brain Res. 1981. Vol. 214. P. 127.
11. **Brown M., Rivier J., Vale W.** // Life Sci. 1977. Vol. 20. P. 1681.
12. **Carino M. A., Smith J. R., Weick B. G. et al.** // Life Sci. 1976. Vol. 16. P. 1692.
13. **Chandra A., Chou H. C., Chang C. et al.** // Neuropharmacology. 1981. Vol. 20. P. 715.
14. **Clark W. G.** // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1977. Vol. 154. P. 540.
15. **Clark W. G., Bernardini G. L.** // Peptides. 1981. Vol. 2. P. 371.
16. **Clark W. G., Bernardini G. L., Ponder S. W.** // Pharmacol. Biochem. Behav. 1982. Vol. 16. P. 989.
17. **Cohn M. J., Cohn M., Taube D.** // Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications / Ed. by B. Cox, P. Lomax, A. S. Milton et al. Basel, 1980. P. 198.
18. **Cooper K. E., Kasting N. W., Lederis K. et al.** // J. Physiol. (Lond.). 1979. Vol. 295. P. 33.
19. **Cooper K. E., Naylor A. M., Veale W. L.** // J. Physiol. (Lond.). 1987. Vol. 387. P. 163.
20. **Fargeas M. J., Fioramonto J., Buéno L.** // Reg. Pept. 1985. Vol. 11. P. 95.
21. **Ferri S., Arrigo Reina R., Santagostino A. et al.** // Psychopharmacology. 1978. Vol. 58. P. 277.



22. Francesconi R., Mager M. // Brain Res. Bull. 1981. Vol. 7. P. 63.
23. Glyn J. R., Lipton J. M. // Peptides. 1981. Vol. 2. P. 177.
24. Holaday J. W., Loh H. H., Li C. H. // Life Sci. 1978. Vol. 22. P. 1525.
25. Holaday J. W., Tseng L.-F., Loh H. H. et al. // Life Sci. 1978. Vol. 22. P. 1537.
26. Horita A., Carino M. A. // Drugs, biogenic amines and body temperature / Ed. by K. E. Cooper, P. Lomax, E. Schönbaum, Basel, 1976. P. 66.
27. Huang B.-S., Kluger M. J., Malvin R. L. // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 248. P. R371.
28. Huidobro-Toro J. P., Andersen H. H., Way E. L. // Fed. Proc. 1979. Vol. 38. P. 364.
29. Inomoto T., Mercer J. B., Simon E. // J. Physiol. (Lond.). 1982. Vol. 322. P. 139.
30. Itoh S., Hirata R. // Jap. J. Physiol. 1982. Vol. 32. P. 677.
31. Janský L., Riedel W., Simon E. et al. // Pflug. Arch. 1987. Vol. 409. P. 318.
32. Janský L., Vybíral S., Moravec J. et al. // J. Thermal Biol. 1986. Vol. 11. P. 79.
33. Jolicoeur F. B., St-Pierre S., Aube C. et al. // Neuropeptides. 1984. Vol. 4. P. 467.
34. Kalivas P. W., Jennes L., Nemeroff C. B. // J. Comp. Neurol. 1982. Vol. 210. P. 225.
35. Kandasamy S. B., Williams B. A. // Brain Res. 1983. Vol. 265. P. 63.
36. Kandasamy S. B., Williams B. A. // Experientia. 1983. Vol. 39. P. 1282.
37. Kasting N. W., Veale W. L., Cooper K. E. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1980. Vol. 58. P. 316.
38. Katsuura G., Itoh S. // Jap. J. Physiol. 1981. Vol. 31. P. 849.
39. Konecka A. M., Sadowski B., Jaszczak J. et al. // Arch. Int. Physiol. Biochim. 1982. Vol. 90. P. 1.
40. Kruk Z. L., Brittain R. T. // J. Pharm. Pharmacol. 1972. Vol. 24. P. 835.
41. Lahti H., Koskinen M., Pyörnilä A. et al. // Experientia. 1983. Vol. 39. P. 1338.
42. Lee T. F., Myers R. D. // Brain Res. Bull. 1984. Vol. 12. P. 71.
43. Lin K. S., Lin M. T. // Am. J. Physiol. 1986. Vol. 251. P. R303.
44. Lin M. T. // J. Neural Transm. 1980. Vol. 49. P. 197.
45. Lin M. T., Chandra A., Jou J. J. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1980. Vol. 58. P. 909.
46. Lipton J. M., Glyn J. R. // Peptides. 1980. Vol. 1. P. 15.
47. Lipton J. M., Murphy M. T. // Environment, drugs and thermoregulation / Ed. by P. Lomax, E. Schönbaum, Basel, 1983. P. 104.
48. Liu H. J., Lin M. T. // Pharmacology. 1985. Vol. 31. P. 108.
49. Loosen P. T., Nemeroff C. B., Bissette G. et al. // Neuropharmacology. 1978. Vol. 17. P. 109.
50. Malkinson T. J., Bridges T. E., Lederis K. et al. // Peptides. 1987. Vol. 8. P. 385.
51. Martin G. E., Bacino C. B. // Eur. J. Pharmacol. 1979. Vol. 59. P. 227.

52. **Mason G. A., Hernandez D. E., Nemeroff C. B. et al.** // Reg. Rept. 1982. Vol. 4. P. 285.
53. **Mason G. A., Nemeroff C. B., Luttinger D. et al.** // Reg. Rept. 1980. Vol. 1. P. 53.
54. **Meisenberg G., Simmons W. H.** // Neuropharmacology. 1984. Vol. 23. P. 1195.
55. **Mens W. B., Witter A., van Wimersma G. T.** // Brain Res. / 1984. Vol. 262. P. 143.
56. **Metcalf G.** // Nature. 1974. Vol. 252. P. 310.
57. **Metcalf G., Dettmar P. W., Watson T.** // Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications / Ed. by B. Cox, P. Lomax, A. S. Milton et al. Basel, 1980. P. 175.
58. **Metcalf G., Myers R. D.** // Brit. J. Pharmacol. 1975. Vol. 55. P. 273.
59. **Morley J. E., Levine A. S., Lindblad S.** // Eur. J. Pharmacol. 1981. Vol. 74. P. 249.
60. **Morley J. E., Levine A. S., Oken M. M. et al.** // Peptides. 1982. Vol. 3. P. 1.
61. **Naylor A. M., Cooper K. E., Veale W. L.** // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1987. Vol. 65. P. 1333.
62. **Naylor A. M., Ruwe W. D., Kohut A. F. et al.** // Brain Res. Bull. 1985. Vol. 15. P. 209.
63. **Naylor A. M., Ruwe W. D., Veale W. L.** // Neuropharmacology. 1986. Vol. 25. P. 787.
64. **Nemeroff C. B., Bissette G., Manberg P. J. et al.** // Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications / Ed. by B. Cox, P. Lomax, A. S. Milton et al. Basel, 1980. P. 180.
65. **Nemeroff C. B., Bissette G., Manberg P. J. et al.** // Brain Res. 1980. Vol. 195. P. 69.
66. **Pittman Q. J., Taché Y., Brown M. R.** // Life Sci. 1980. Vol. 26. P. 725.
67. **Prasad C., Matsui T., Williams J. et al.** // Biochem. Biophys. Res. Comm. 1978. Vol. 85. P. 1582.
68. **Rasler F. E.** // Life Sci. 1983. Vol. 32. P. 2503.
69. **Rezvani A. H., Gordon C. J., Heath J. E.** // Am. J. Physiol. 1982. Vol. 243. P. R104.
70. **Rivier J. E., Brown M. R.** // Biochemistry. 1978. Vol. 17. P. 1766.
71. **Ruwe W. D., Naylor A. M., Veale W. L.** // Brain Res. 1985. Vol. 338. P. 219.
72. **Sakurada T., Sakurada S., Watanabe S. et al.** // Peptides. 1983. Vol. 4. P. 859.
73. **Schmid H., Janský L., Pierau F.-K.** // Pflüg. Arch. 1987. Vol. 408, Suppl. 1. P. R53.
74. **Schmid H., Janský L., Pierau F.-K.** // Neuroscience. 1987. Vol. 22. P. 834.
75. **Schmid H., Janský L., Pierau F.-K.** // New frontiers in brain research / Ed. by N. Elsner, O. Creutzfeldt. N.-Y., 1987.
76. **Sharpe L. C., Garnett J. E., Olsen N. S.** // Neuropharmacology. 1978. Vol. 18. P. 117.
77. **Shido O., Nagasaka T.** // Jap. J. Physiol. 1985. Vol. 35. P. 311.
78. **Stanton T. L., Sartin N. F., Beckman A. L.** // Reg. Pept. 1985. Vol. 12. P. 333.
79. **Stitt J. T.** // Contribution to thermal physiology / Ed. by Z. Szélenyi, M. Székely. Budapest, 1980. P. 13.

80. Stitt J. T., Hardy J. D., Stolwijk J. A. // Am. J. Physiol. 1974. Vol. 227. P. 622.
81. Tache Y., Pittman Q. J., Brown M. R. // Brain Res. 1980. Vol. 188. P. 525.
82. Teppermann F. S., Hirst M. // Eur. J. Pharmacol. 1983. Vol. 96. P. 243.
83. Tseng L. F., Oswald P. J., Loh H. H. et al. // Psychopharmacology. 1979. Vol. 64. P. 215.
84. Tseng L. F., Wei E. T., Loh H. H. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1980. Vol. 214. P. 328.
85. Veale W. L., Kasting N. W., Cooper K. E. // Fed. Proc. 1981. Vol. 40. P. 2750.
86. Vybíral S., Cerný L., Janský L. // Brain Res. Bull. In press.
87. Vybíral S., Janský L. // Neuropharmacology. In press.
88. Vybíral S., Nacházel J., Janský L. // Pflüg Arch. 1986. Vol. 406. P. 312.
89. Vybíral S., Székely M., Janský L. et al. // Pflüg. Arch. 1987. Vol. 410. P. 220.
90. Wunder B. A., Hawkins M. F., Avery D. D. et al. // Neuropharmacology. 1980. Vol. 19. P. 1095.
91. Zeisberger E. // Trends Pharmacol. Sci. 1985. Vol. 6. P. 428.