

ПРОБЛЕМЫ
ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ И
ТЕМПЕРАТУРНОЙ АДАПТАЦИИ



Новосибирск 1992

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
Сибирское отделение
Институт цитологии и генетики
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
Сибирское отделение
Институт физиологии

ПРОБЛЕМЫ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ И
ТЕМПЕРАТУРНОЙ АДАПТАЦИИ

Ответственный редактор
д.м.н. Н.К. Попова

Новосибирск 1992

УДК 612.53+612.591+612.592

Проблемы терморегуляции и температурной адаптации. - Новосибирск: ИГиГ СО АН СССР, 1992.

Книга посвящена одной из актуальных проблем физиологии - терморегуляции и адаптации к низким и высоким температурам среды. Она написана рядом ведущих отечественных исследователей этой проблемы и обобщает, наряду с литературными данными, оригинальные результаты авторов. В статьях отражены современные представления, основанные как на экспериментальных данных, так и на исследованиях, проведенных на человеке при его адаптации к высоким и низким температурам и в процессе применения гипотермии в клинике.

Рассматривается участие терморцепторов, проблема установочной точки, роль стресса и механизмов эмоциональной памяти в адаптации к низким температурам. Проанализированы данные об участии серотонина в механизмах природной адаптации к низкой температуре - зимней спячке, в сопоставлении с эффектами гипотермии.

Особое внимание уделено анализу терморегуляторных реакций при физической работе и изменениям в органах и функциональных системах, участвующих в процессах адаптации к холоду. Рассмотрены методологические аспекты изучения терморегуляторных процессов.

Книга рассчитана на физиологов и клиницистов.

Редакция:

д.м.н. Н.К. Попова
(ответственный редактор)
к.б.н. М.А. Гилянский
к.б.н. В.Э. Диверт
д.б.н. Т.В. Козырева

к.б.н. А.В. Кушнир
к.б.н. Т.Т. Симонова
к.б.н. Е.Я. Ткаченко
(ответственный секретарь)

ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

А.А. Романовский

Институт физиологии АН БССР, Минск

Обобщая предложенные в последние годы различными авторами многочисленные определения лихорадки, можно утверждать, что подавляющее большинство исследователей рассматривают лихорадочную реакцию как эволюционно выработанный, филогенетически древний комплексный защитно-приспособительный ответ организма экто- и эндотермных животных на появление чужеродного (пирогенного) материала во внутренней среде, проявляющийся, в первую очередь, повышением температуры тела. Определение предполагает, что лихорадка отличается от гипертермии по механизму развития, являясь результатом действия в организме экзо- и эндогенных пирогенов. Однако терморегуляторные различия лихорадки и гипертермии остаются за рамками данного определения.

В 1968 г. Снелл и Эткинс [18], проведя анализ процессов регуляции температуры тела в различных состояниях с позиций теории автоматического регулирования, предложили следующие 4 категории.

1. Нормотермия - состояние, при котором текущая глубокая температура тела совпадает с установочной точкой (УТ) системы терморегуляции.

2. Гипотермия - состояние, при котором значение УТ превышает текущую температуру тела.

3. Гипертермия - состояние, при котором УТ лежит ниже температуры тела.

4. Лихорадка - состояние, характеризующееся, прежде всего, повышением самой УТ.

Приложение данного категорийного аппарата к динамике процессов терморегуляции при лихорадке позволило Блау [6] выделить различные стадии лихорадочной реакции: гипотермическую, нормотермическую, при повышенном значении УТ (стадия собственно лихорадки) и гипертермическую (рис. 1).

Имеется ряд убедительных свидетельств регуляции температуры тела при лихорадке относительно нового (более высокого)

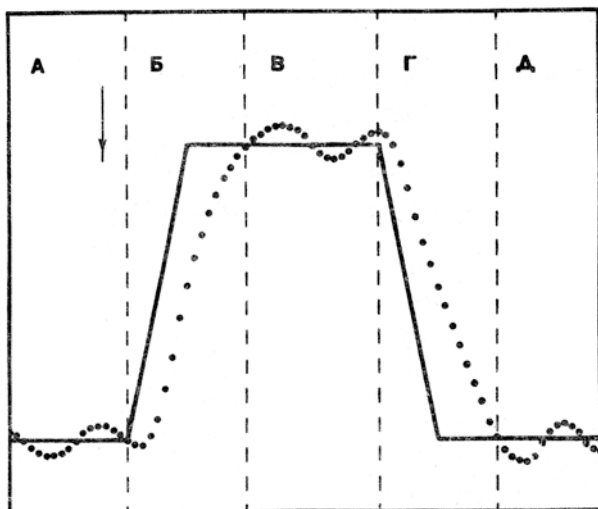


Рис. I. Схема взаимоотношения глубокой температуры тела (···) и терморегуляторной установочной точки (—) в динамике лихорадочной реакции (момент введения пирогена обозначен стрелкой). (По 6, в модификации автора).
 А - стадия нормотермии, соответствующая состоянию регуляции температуры тела в нормальных условиях (до начала лихорадки); Б - стадия гипотермии, соответствующая повышению температуры тела при лихорадке; В - нормотермия при повышенной установочной точке (или стадия собственно лихорадки), соответствующая плато-фазе температурной реакции; Г - гипертермия, соответствующая снижению температуры тела; Д - нормотермия, установившаяся в результате восстановления процессов терморегуляции по окончании лихорадочной реакции.

значения УТ [6, 7], таких как отсутствие выраженных изменений в температурной реакции на пироген при варьировании температуры среды в относительно широком диапазоне или сходство терморегуляторных реакций на отклонение глубокой температуры тела от исходного уровня в результате нагревания или охлаждения в нормальных условиях и при лихорадке. Подобные доказательства повышения УТ получены не только в экспериментах на лабораторных животных, но и в исследованиях, выполненных на человеке [8, 9].

Следствием первичного смещения терморегуляторной УТ при лихорадке является тот факт, что вызываемое различными пирогенами и простагландинами (ПГ) серии Е повышение температуры тела не определяется активностью какого-либо одного фактора терморегуляции: спектр факторов, вовлеченных в температурную реакцию при лихорадке, зависит от состояния организма и внешних условий и может включать в себя различные вегетативные и поведенческие механизмы [2, 20].

Характеризуя повышение УТ при лихорадке, необходимо ответить на вопрос, смещается ли она на определенную величину или до определенного уровня. Убедительный ответ на этот вопрос получен в последних исследованиях, выполненных на различных моделях ПГ Е-вызванной гипертермии. Малкинсон с соавторами [16] показали, что прирост глубокой температуры тела крысы в результате внутривенного введения ПГ Е₁ в условиях уретанового наркоза обратно пропорционален исходной температуре тела, которую модулировали внешним обогревом. В экспериментах на крысах [11] ПГ Е₂ вводили в боковой желудочек мозга в светлой и темной фазах суток. Несмотря на то, что различие температуры тела в дневное и ночное время превышало 1°C, введение ПГ приводило к подъему температуры тела до одинакового (для каждой из использованных доз препарата) уровня, не зависящего от величины исходной температуры. Описанная закономерность проявлялась и в исследованиях, выполненных нами совместно с сотрудниками Университета города Печ (Венгрия) д-рами З. Селеньи и М. Секели. Ненаркотизированным крысам, находящимся в термонейтральных условиях при частичном ограничении подвижности, вводили через предварительно вживленную в боковой желудочек мозга канюлю ПГ Е₁ (500 нг). Инъекция ПГ приво-

дила к повышению температуры тела до $40,17 \pm 0,04^{\circ}\text{C}$ ($n=29$) вне зависимости от величины исходной температуры, которая составляла у разных животных от $38,1$ до $39,2^{\circ}\text{C}$ (рис. 2).

В динамике лихорадочной реакции, вызванной периферическим введением экзо- и эндогенного пирогена в высокой дозе, выделяют первую (или раннюю) и вторую (или позднюю) фазы; ПГ группы Е, терморегуляторное действие которых было описано выше, являются "медиаторами" ранней, но не поздней фазы [7, 19]. Повышение УТ терморегуляции отражает, по-видимому, основное и (или) единственное проявление именно ранней фазы лихорадки.

Терморегуляторные проявления ранней фазы лихорадочной реакции существенно отличаются от таковых поздней фазы. Различия регуляции температуры тела в первой и второй фазах эндотоксической лихорадки у кролика показаны на рисунке 3.

На рисунке видно, каким образом изменения глубокой температуры тела, вызванные охлаждением или нагреванием введенного в прямую кишку термоды, влияют на активность отдельных терморегуляторных эффекторов. Очевидно, что отклонение температуры "ядра" от пороговой (в данном случае пороговая температура составляла $38,5^{\circ}\text{C}$) является сигналом к активации эффекторов, активность которых изменяется пропорционально величине отклонения температуры тела от пороговой. Метод интестинального охлаждения и нагревания позволяет не только оценить выраженность терморегуляторных ответов при разных значениях глубокой температуры тела, но и определить операционные диапазоны для каждого из эффекторов ($38,5-37,5^{\circ}\text{C}$ для холододового термогенеза; $38,5-39,5^{\circ}\text{C}$ для периферической вазодилатации; $38,5-40,0^{\circ}\text{C}$ для терморегуляторного полипноэ), а также пороги инициации этих ответов и термочувствительность системы. Последняя определяется величиной отношения прироста активности эффектора к соответствующему изменению температуры "ядра", или углом наклона соответствующей прямой.

Из рисунка 3 видно, что повышение температуры тела в ранней фазе лихорадки обусловлено смещением вверх по температурной шкале порога активации всех терморегуляторных эффекторов; при этом прочие характеристики зависимости активности эффекторов от температуры не меняются.

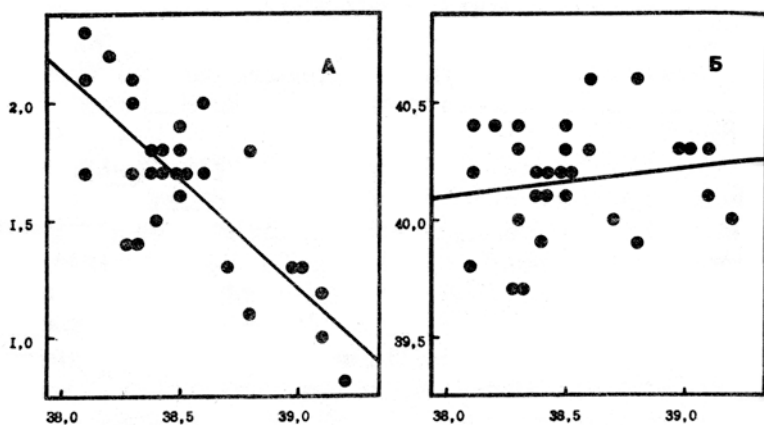
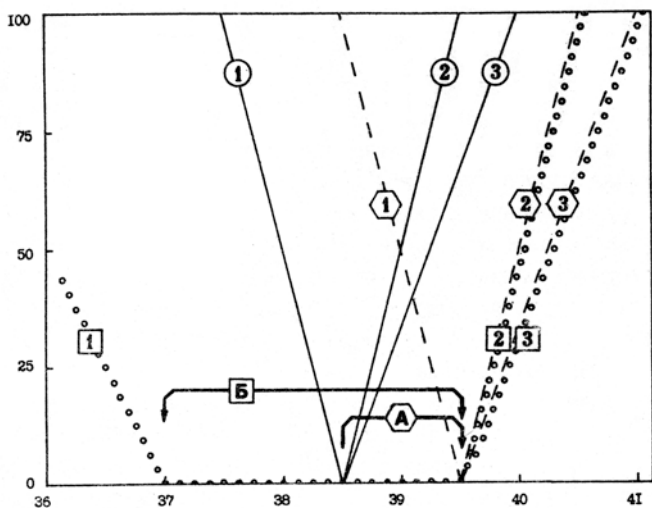


Рис. 2. Зависимость характеристик терморегуляторного ответа крысы на внутривенное введение простагландина E_1 (500 нг) от исходной температуры тела.

По осям абсцисс - исходная ректальная температура, °C; по осям ординат: А - максимальный прирост ректальной температуры при простагландиновой гипертермии, °C; Б - максимальное значение температуры тела при простагландиновой гипертермии, °C. Уравнения регрессии (n=29): А - $y=36,3106-0,8998x$ ($P<0,01$); Б - $y=36,3106+0,1002x$ ($P>0,05$).



РО

Рис. 3. Зависимость активности терморегуляторных эффектов кролика от температуры "ядра" при интестинальном нагревании и охлаждении в нормальных условиях (—), а также в раннюю (---) и позднюю (ooo) фазы лихорадки, вызванной внутривенным введением липополисахарида *E.coli* (1 мкг/кг). (По работам 3,14, в модификации автора).

По оси абсцисс - температура пищевода, °C; по оси ординат - активность эффектов, % от максимальной.
 1 - холодовой термогенез; 2-периферическая вазодилатация;
 3 - респираторно-испарительная теплоотдача. Символы, относящиеся к нормальным условиям, заключены в окружности; к ранней фазе лихорадки - в шестиугольники; к поздней фазе - в квадраты. Основные терморегуляторные проявления лихорадки обозначены стрелками: А (ранняя фаза) - смещение порога активации эффектов; Б (поздняя фаза) - диссоциация порогов холодовой и тепловой защиты.

Терморегуляторные проявления поздней фазы лихорадки характеризуются феноменом, получившим название "диссоциации порогов холодовой и тепловой защиты". Этот феномен состоит в том, что порог дрожи смещается вниз (до $37,0^{\circ}\text{C}$), в то время как пороги реакций теплоотдачи остаются повышенными ($39,5^{\circ}\text{C}$). Диссоциация порогов тепловой и холодовой защиты в поздней фазе лихорадки описана в ряде работ [3, 13, 14].

Важным следствием расширения межпороговой зоны во второй фазе лихорадки является то, что динамика глубокой температуры тела в этих условиях становится, преимущественно, результатом пассивного теплообмена организма с внешней средой в широком диапазоне температур тела ($37,0-39,5^{\circ}\text{C}$).

Диссоциация порогов холодовой и тепловой защиты при лихорадке является одной из причин того, что пирогены могут вызывать не только повышение температуры тела, но и ее снижение. Падение температуры тела в поздней фазе лихорадки наблюдается при низких температурах среды, недостаточном питании и, возможно, в ряде других случаев [2, 19]. Нельзя исключить и то, что гипотермия, часто наблюдаемая в клинике у недоношенных новорожденных при инфекционных заболеваниях, является аналогом лихорадочной реакции.

Говоря о терморегуляторных проявлениях лихорадки, необходимо коснуться и вопроса их "медиаторного" обеспечения. Объем настоящей статьи не позволяет нам подробно рассмотреть этот интересный и интенсивно разрабатывающийся вопрос. Вместе с тем, представляется важным подчеркнуть, что терморегуляторные проявления лихорадки могут опосредоваться не только эндогенными "медиаторами" лихорадки, спектр которых постоянно расширяется [5, 15], но и "медиаторами" системы эндогенного антипиреза, впервые описанной Дюбуа [10], как "система вторичной терморегуляции".

На сегодняшний день эндогенными антипиретиками считают-ся, по крайней мере, альфа-меланотропин, адренкортикотропный гормон и аргинин-вазопрессин [1]. Действие двух последних пептидов на терморегуляцию при лихорадке состоит в смещении вниз порога активации холодового термогенеза, в результате чего первая фаза лихорадки "превращается" во вторую, и температурный ответ на пироген редуцируется [3, 14].

Существование подобного антипиретического механизма следует, вероятно, принимать во внимание и при попытке объяснить многочисленные данные о возможности снижения температуры тела не только в позднюю, но и в раннюю фазу лихорадки. Примерами таких данных могут служить: сообщение о снижении температуры тела хоря в первой фазе, вызванной липополисахаридом или интёрлейкином-I лихорадки при низкой температуре среды [2], данные о снижении под действием эндотоксина температуры тела кролика при недостаточном белковом питании [12], работа [17], описывающая гипотермическую реакцию мышей на введение липополисахарида и III группы Е, данные о быстром снижении температуры тела крысы под действием фактора некроза опухолей [4] и другие.

Терморегуляторная картина взаимодействия "медиаторов" лихорадки и "медиаторов" антипиреза усложняется еще и тем, что одно и то же вещество может (в зависимости от температуры среды, состояния организма, структуры нервной системы и рецептора, через которые реализуется действие "медиатора", и других факторов) вызывать как повышение, так и снижение температуры тела. Такая двойственность терморегуляторного действия описана, в частности, для аргинин-вазопрессина [1, 3, 14].

Определенные перспективы изучения терморегуляции при лихорадке могут быть открыты в результате анализа других состояний организма, характеризующихся участием в их развитии механизмов, общих или сходных с механизмами лихорадочной реакции. Данные последних лет позволяют включить в список таких состояний рабочую гипертермию, стресс-вызванную гипертермию, циклическое повышение температуры тела при смене фаз "сон" - "бодрствование", овуляторную гипертермию и другие.

Подвести некоторый итог описанию терморегуляторных проявлений лихорадки нам помогут заключительные слова обзора Блая: "Поскольку мы не знаем в точности, как регулируется мозгом нормальная температура тела, мы не можем знать и того, как изменяется эта регуляция под действием пирогенов. Однако, по нашему мнению, многочисленные фрагментарные сведения о лихорадке не настолько противоречат друг другу или не вписываются в общую картину, как это может показаться с первого взгляда. Общая картина все же различима, хотя она и представ-

ляет собой нечто более сложное, чем предполагалось ранее. Картина, которую увидели мы, является, вероятно, в большей степени плодом воображения, чем истиной, но достоинства модели могут заключаться не в ее приближенности к действительности, а в том пути, который она открывает для генерации проверяемых экспериментом гипотез, пути, уводящему от ошибки и ведущему к лучшему пониманию" [7, с. 63].

Литература

1. Гурин В.Н., Романовский А.А. // Нейропептиды и терморегуляция / Под ред. В.Н. Гурина. - Минск: Наука и техника, 1990. - С. 31-50.
2. Романовский А.А. // Термофизиология: Информационный бюллетень / Сост. А.А. Романовский. - Минск, 1991. - Вып. 2. - С. 24-33.
3. Янский Л., Выбирал С., Романовский А.А., Гурин В.Н. // Нейропептиды и терморегуляция / Под ред. В.Н. Гурина. - Минск: Наука и техника, 1990. - С. 9-31.
4. Bibby D.C., Grimble R.F. // Proc. Nutr. Soc.- 1989. - Vol. 48, N 2. - A 112.
5. Blatteis C.M. // Thermoreception and Temperature Regulation / Ed. k. Voigt, J. Bligh. - Berlin: Springer-Verlag, 1989. - P. 257-272.
6. Bligh J. Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates. - Amsterdam a.o.: Elsevier, 1973. - 423 p.
7. Bligh J. // Pyretics and Antipyretics: Handbook of Experimental Pharmacology / Ed. A.S. Milton. - Berlin a.o.: Springer-Verlag, 1982. - Vol. 60. - P. 25-71.
8. Cabanao M., Massonet B. // J. Physiol. - 1974. - Vol. 238. - P. 561-568.
9. Cooper K.E., Cranston W.I., Snell E.S. // Clin. Sci. - 1964. - Vol. 27. - P. 345-356.
10. Du Bois E.F. Fever and the Regulation of Body Temperature. - Springfield: Charles C. Thomas, 1948. - 68 p.
11. Feng J., Price M., Cohen J., Satinoff E. // Amer. J. Physiol.- 1989. - Vol. 255. - R695-R699.
12. Hoffman-Goetz L., Kluger M.J. // J. Physiol. - 1979. -

Vol. 295. - P. 419-430.

13. Iriki M., Hashimoto M., Saigusa T. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* - 1987. - Vol. 65. - P. 1304-1311.
14. Jansky L. // *J. Therm. Biol.* - 1990. - Vol. 15. - P. 329-347.
15. Endogenous pyrogens and fever // *Thermal Physiology* / Ed. J.B. Mercer. - Amsterdam a.o.: Elsevier, 1989. - P. 35-44.
16. Malkinson T.J., Cooper K.E., Veale W.L. // *Amer. J. Physiol.* - 1988. - Vol. 255. - R73-R81.
17. Rips R., Bellemin J., Boschi G. // *Thermoregulation: Research and Clinical Applications* / Ed. P. Lomax, E. Schonbaum. - Basel: Karger, 1989. - P. 153-155.
18. Snell E.S., Atkins E. // *The Biological Basis of Medicine* / Ed. E.E. Bittar, N. Bittar. - N.Y.: Acad. Press, 1968. - P. 397-419.
19. Székely M., Szelényi Z. // *Pyretics and Antipyretics: Handbook of Experimental Pharmacology* / Ed. A.S. Milton. - Berlin a.o.: Springer-Verlag, 1982. - Vol. 60. - P. 25-71.
20. Szelényi Z. // *J. Therm. Biol.* - 1983. - Vol. 8. - P.185-190.