

ВЛИЯНИЕ АНГИОТЕНЗИНА-II ПРИ ЕГО ЦЕНТРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА И СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У КРОЛИКОВ ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ

Известно, что действие на организм тепла способно привести к быстрому развитию изменений в метаболизме и процессах теплообмена. Не вызывает сомнения факт усиления процессов теплоотдачи, достигающих максимального напряжения при прогрессивно нарастающей гипертермии. Кроме того, при таком воздействии реакция организма проявляется изменением уровня метаболитов, гормонов, минеральных веществ в крови, моче и поте [8, 9, 11, 12]. Однако, изменение теплопродукции в условиях действия тепла имеет свои специфические особенности, т.к. при повышении температуры тела возрастают затраты на работу отдельных органов, например, сердца [9, 11]. В большом количестве исследований установлено ослабление под влиянием тепла интенсивности энергетического обмена [9, 11, 12]. Многие исследователей привлекало изучение роли тиреоидных

гормонов при перегревании в связи с тем, что они являются главным фактором, стимулирующим теплообразование [13]. Полученные результаты зачастую противоречивы что связано, по-видимому, с различной степенью и продолжительностью температурных воздействий [1, 9, 11]. При детальном анализе имеющихся в литературе данных можно сделать вывод об угнетении функций щитовидной железы при достаточной продолжительности воздействия высокой внешней температуры [9, 11]. Так как перегревание является особой разновидностью стресса, большой интерес исследователей вызывало также изучение глюкокортикоидной функции надпочечников в этих условиях. Показано, что воздействие на организм высокой внешней температуры сопровождается повышением уровня глюкокортикоидов в крови экспериментальных животных [9, 12]. В литературе так же имеются многочисленные сведения об изменениях уровней глюкозы, инсулина, свободных жирных кислот и других показателей метаболизма при перегревании [9, 11, 12].

Особый интерес представляет изучение механизмов нейрогуморальной регуляции и центральной нервной системы в возникновении изменений метаболизма и теплообмена при действии на организм высоких внешних температур. Известно, что нейроны, реагирующие на повышение температуры окружающей среды, содержатся в гипоталамусе, который имеет непосредственные нервные связи с гипофизом, вырабатывающем многочисленные тропные гормоны, определяющие активность желез внутренней секреции [12, 13]. В этом контексте большое значение приобретает изучение роли биологически активных веществ, влияние которых на подкорковые структуры мозга сопровождается изменением процессов теплопродукции и теплоотдачи.

В последнее десятилетие установлено важное значение ренин-ангиотензиновой системы (РАС) мозга в механизмах терморегуляции при перегревании и лихорадке [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Показано, что в этих условиях изменяется активность ренина и содержание ангиотензина-I в тканях гипоталамуса и продолговатого мозга [7]. Имеются сведения, что ангиотензин-II (a-II) обладает отчетливым гипотермическим и антипиретическим действием, а также повышает устойчивость животных к перегреванию [3, 6, 7]. Некоторые исследователи предполагают, что a-II при его центральном введении обладает способностью угнетать теплопродукцию и усиливать теплоотдачу [2, 3, 6].

Целью нашей работы было изучение влияния a-II, вводимого в желудочки мозга, на температуру (Т) тела и уровень гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, кортизола и инсулина в периферической крови у кроликов при перегревании.

Методика:

Опыты выполнены на ненаркотизированных кроликах-самцах массой 2,5-3 кг. Для изменения активности и РАС мозга использовали a-II (10 мкг на животное) ("Sigma", США). Водные растворы препаратов, приготовленные на апиrogenной бидистиллированной воде, вводили животным в полость правого бокового желудочка (в.ж.) через предварительно вживленные химиотроды в объеме 10 мкл кроликам не ранее, чем через 7 суток после операции. Эксперименты проводились в суховоздушной термокамере с автоматическим вентиляционным и световым режимом при температуре окружающей среды 40-41 °С, а контрольные опыты - при температуре воздуха в термокамере 20-22 °С. Глубокая температура (Т) тела регистрировалась электротермометром ТПЭМ-1 в прямой кишке на глубине 5 см у кроликов через каждые 15 мин. Кровь у кроликов брали из краевой вены уха. Содержание ТТГ в сыворотке крови у кроликов определяли иммуноферментным методом (тест-наборы производства фирмы Johnson & Johnson Clinical Diagnostics Ltd), ТТГ, Т3, Т4 инсулина и кортизола - радиоиммунологическим методом (наборы производства ИБОХ АН Республики Беларусь).

Результаты исследования:

В литературе имеются данные, что а-II при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением Т мозга при нагревании тела животного. Кроме того, предварительная инъекция в систему желудочков мозга синтетического аналога этого пептида ангиотензинамида в дозе 5 мкг на животное в условиях высокой внешней Т замедляло развитие гипертермии, а кратковременное перегревание в условиях предварительной блокады ангиотензиновых рецепторов мозга саралазином приводило к более быстрому нарастанию Т тела по сравнению с животными контрольной группы [6, 7]. В связи с этим оказалось интересным изучить влияние в. ж. инъекции а-II на Т тела в условиях максимального напряжения процессов теплорегуляции, т. е. через 60 мин после помещения животных в термокамеру с Т окружающей среды 40-41 °С. Контрольные опыты показали, что Т тела у кроликов повысилась на 1.07, 1.12, 1.22 и 1.33 °С через 60, 75, 90 и 120 мин после начала перегревания, соответственно. В. ж. введение пептида через 60 мин после начала перегревания не оказало значительного влияния на динамику нарастания Т тела, хотя, как показано нами ранее, а-II при его центральном введении обладает отчетливым гипотермическим действием [10].

Опыты показали, что перегревание вызывает существенное изменение активности гипоталамо-тиреоидной системы.

Влияние ангиотензина-II при его центральном введении на содержание гормонов гипоталамо-тиреоидной системы, кортизола и инсулина в периферической крови у кроликов в условиях высокой внешней температуры

Группа животных	ТТГ мМЕ/мл	Т3 нмоль/л	Т4 нмоль/л
Гр. I. (находившиеся в термокамере при температуре воздуха 20-22 °С), n=6 в течение 60 мин и через 15 мин после в.ж. введения бидист воды в течение через 60 мин и через 30 мин после в.ж. введения бидист воды	1.76±0.01 1.75±0.01	6.70±0.40 6.88±0.45	78.26±3.21 91.09±6.60
Гр. II (находившиеся в термокамере при температуре воздуха 40-41 °С), n=6 в течение 60 мин и через 15 мин после в.ж. введения бидист воды в течение 60 мин и через 30 мин после в.ж. введения бидист воды	1.64±0.10* 1.65±0.09*	6.26±0.24* 6.51±0.25*	157.67±15.1* 149.51±7.71*
Гр. III (находившиеся в термокамере при температуре воздуха 40-41 °С), n=6 в течение 60 мин и через 15 мин после в.ж. введения а-II в течение 60 мин и через 30 мин после в.ж. введения а-II	1.36±0.08* 1.39±0.08*	7.77±0.92 9.51±0.85	160.33±18.43 129.00±16.50

* – изменения достоверны по отношению к контролю (p<0,05).

Так, через 75 и 90 мин после помещения животных в термокамеру с Т воздуха 40–41 °С (Гр. II) концентрация ТТГ снизилась на 6.82 и 5.71%, соответственно, а содержание тироксина в крови при этом увеличилось до 175.91 и 164.13 % (по сравнению с Гр. I) (табл.). Концентрация Т3 достоверно не изменялась, хотя имелась тенденция к снижению этого показателя при перегревании животных (таб.). Через 15 и 30 мин после введения в систему желудочков мозга а-II животным, находившимся в термокамере при Т окружающей среды 40–41 °С (Гр. III) в течение 60 мин, наблюдалось снижение концентрации тиреотропного гормона на 17.07 и 18.71 % по сравнению с контролем (Гр. II). При этом содержание Т4 достоверно не изменилась, а концентрация Т3 возросла на 46.08 % через 30 мин после внутрижелудочковой инъекции пептида (табл.).

По нашим данным, перегревание сказывается на усилении глюкокортикоидной функции надпочечников, т. к. уровень кортизола в крови повысился на 41.38 % у животных, подвергавшихся действию высокой внешней температуры в течение 75 мин и был равен 312.51 ± 30.86 ($p < 0,05$) (Гр. II), тогда как его концентрация в контроле составляла 221.04 ± 12.40 (Гр. I). Судя по результатам экспериментов, а-II, введенный в ж. кроликам, которые находились в термокамере при Т окружающей среды 40–41 °С (Гр. III), не оказал влияния на изменение концентрации кортизола в условиях перегревания. Не обнаружено достоверных изменений уровня инсулина через 75 и 90 мин как в группе животных, которым осуществлялась в ж. инъекция бидист. воды спустя 60 мин воздействия высокой внешней температуры (Гр. II), так и при введении а-II в систему желудочков мозга в условиях перегревания (Гр. III) через те же временные интервалы.

Таким образом, можно предположить, что в ж. инъекция а-II не вызывает изменения Т тела в условиях максимального напряжения процессов терморегуляции, т. е. через 60 мин после помещения животных в термокамеру с Т окружающей среды 40–41 °С, что согласуется с литературными данными о том, что при повышении Т воздуха выше 32 °С способность этого пептида при его центральном введении снижать Т тела не проявляется [2]. Однако, центральное действие пептида в этих условиях изменяет направленность терморегуляторных реакций организма на уровне системы гипофиз-щитовидная железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Konits et al. Serum thyroid hormone changes during whole body hyperthermia // *Cancer*. – 1984. – Vol. 54. – №1. – P.2432-5
2. Lin M.T. Effects of angiotensin II on metabolic, respiratory and vasomotor activities as well as body temperature in the rabbit // *J. Neural. Transm.* – 1980. – Vol. 49. – №3. – P. 197-204.
3. Lin M.T., Chandra A., Jou J.J. Angiotensin II inhibits both heat production and heat loss mechanisms in the rat // *Can J. Physiol. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 58. – №8. – P. 909-914.
4. Retting R et. al. Brain angiotensin II: Localization and possible functions // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* – 1987. – Vol. 43. – P. 129-36.
5. Tatsuo W. et. al. Stress and Brain Angiotensin II Receptors // *J. Neurobiol.* – 1998. Vol.12. – №4. – P. 305-317.
6. Vismont, F.I. Angiotensin-II as factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits. // *Thermoregulation and Temperature Adaptation* (ed. V.N. Gourin). – 1995. – P. 73-76.
7. Висмонт Ф.И. Об участии ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеналовой лихорадке. // Тез. док. VIII съезда Белорусского физиологического общества им. И.П. Павлова. – Мн., 1991. – С. 24.
8. Гурин В.Н. Механизмы лихорадки. – Мн., 1993. – 165 с.

9. **Гурин В.Н.** Терморегуляция и симпатическая нервная система. – Мн., 1989. – 231 с.
10. **Кондратенкова Е.А., Гурин В.Н.** Сравнительная оценка влияния блокады центральных м- и н-холинорецепторов на гипотермический эффект ангиотензина-II, вводимого в желудочки мозга // Сб. "Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности". – Мн., 1999. – С. 74-75.
11. **Султанов Ф.Ф.** Очерки по патогенезу перегревания организма. – Ашхабад, 1970. – 358 с.
12. Физиологические механизмы адаптации организма к условиям аридной зоны / Под ред. **Султанов Ф.Ф.** – Ашхабад, 1982. – 364 с.
13. **Шрейбер В.** Патофизиология желез внутренней секреции. – Прага, 1987. – 493 с.