

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА УЧАСТИЯ  
 $\alpha$ - и  $\beta$ - АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ МОЗГА  
В ЦЕНТРАЛЬНОМ МЕХАНИЗМЕ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО  
И АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНГИОТЕНЗИНА-II**

В литературе имеются данные о важной роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) мозга в центральных механизмах терморегуляции. Показано, что ангиотензин-II (a-II) при центральном введении проявляет способность оказывать

гипотермическое и антипиретическое действие [1; 2]. Анализ данных литературы позволяет предположить, что центральное действие а-II, приводящее к снижению температуры (Т) тела, во многом реализуется через основные нейромедиаторные системы мозга [3; 4]. Однако проблема взаимодействия между важнейшими центральными нейромедиаторами и РАС мозга практически не изучена. Анализ имеющихся в литературе данных позволяет сделать заключение о важной роли порадреналина в центральных механизмах терморегуляции [3; 4; 5]. Установлено, что центральное действие  $\alpha$ -адреномиметиков значительно понижает температуру тела не только у интактных животных, но и в условиях лихорадки [3; 5]. Кроме того, в опытах на кроликах показано, что введение в кровоток липополисахарида (ЛПС) пирогенала приводит в условиях нарастающей гипертермии к угнетению активности РАС и к снижению функциональной активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга [3]. Таким образом, большой интерес представляет изучение механизмов, вовлекающих нейропептиды, центральное действие которых, также как и действие адреномиметиков, сопровождается снижением Т тела.

Целью нашей работы было дать сравнительную оценку влияния блокады центральных  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов на гипотермический и антипиретический эффект а-II, вводимого в желудочки мозга.

Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160-180 г. Для изменений активности РАС мозга использовали а-II (10 мкг на животного ("Sigma", США), а для блокады центральных адренореактивных систем –  $\alpha$ -адреноблокатор феноксibenзамин (100 мкг на животное) и  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол (100 мкг на животное). Водные растворы препаратов, приготовленные на апиrogenной бидистиллированной (бидист.) воде, вводили животным в полость правого бокового желудочка (в. ж.) через предварительно вживленные химиотроды в объеме 5 мкл не ранее, чем через 7 суток после операции. Для вызывания лихорадочной реакции использовали ЛПС (производства ПИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). ЛПС вводили однократно внутрибрюшинно (в.б.) крысам в дозе 50 мкг/кг. Эксперименты проводились в сухо-воздушной термокамере с автоматическим вентиляционным и световым режимом при температуре воздуха в термокамере 20-22°C. Ректальная температура (Т<sub>р</sub>) регистрировалась электротермометром ТПЭМ-1 в прямой кишке на глубине 3 см через каждые 15 мин в течение 120 мин.

### Результаты исследования и их обсуждение

Опыты показали, что введение а-II (в. ж.) по сравнению с контролем вызвало снижение Т<sub>р</sub> на 1,10 и 0,86 °С через 15 и 30 мин соответственно ( $p < 0,01$ ), что согласуется с данными других исследователей [2; 3]. В экспериментах также установлено, что феноксibenзамин (введенный предварительно за 15 мин) ослабляет гипотермическую реакцию на последующее введение а-II ( $p < 0,05$ ), тогда как  $\beta$ -адреноблокатор пропранол был неэффективным. В контрольных опытах было установлено, что введение бидист. воды в объеме 5 мкл и в. ж. инъекции адреноблокаторов в указанных дозах не оказывают существенного влияния на Т тела. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [3].

Для изучения центральных механизмов антипиретического действия а-II нами были проведены серии опытов с введением в боковой желудочек мозга крыс  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов в условиях эндотоксической лихорадки. Подопытные животные были разделены на следующие основные группы:

- 1: ЛПС (в.б.) + бидист. вода (в.ж.) с интервалом 15 мин + бидист. вода (в.ж.) с интервалом 15 мин (n=9)
- 2: ЛПС (в.б.) + бидист. вода (в.ж.) с интервалом 45 мин. + а-II (в.ж.) с интервалом 15 мин (n=8)
- 3: ЛПС (в.б.) + феноксибензамин (в.ж.) с интервалом 45 мин + бидист. вода (в.ж.) с интервалом 15 мин (n=9)
- 4: ЛПС (в.б.) + феноксибензамин (в.ж.) с интервалом 45 мин + а-II (в.ж.) с интервалом 15 мин (n=9)
- 5: ЛПС (в.б.) + пропранолол (в.ж.) с интервалом 45 мин + бидист. вода (в.ж.) интервалом 15 мин (n=9)
- 6: ЛПС (в.б.) + пропранолол (в.ж.) с интервалом 45 мин + а-II (в.ж.) с интервалом 15 мин (n=9)

Опыты показали, что введение крысам ЛПС приводит к медленному нарастанию T тела (гр. II.1). После введения пирогенала (в.б.) она повышалась на 0.89, 1.14, 1.33 и 1.14 °C (p<0,001) через 60, 75, 90 и 120 мин соответственно. Центральное действие а-II в условиях пирогеналовой гипертермии (гр. II.2) предотвращало дальнейшее повышение T тела и даже приводило к ее заметному понижению (на 1.37 и 1.23 °C через 15 и 30 мин после введения пептида по сравнению с гр. II.1, соответственно (p<0,05)). Полученные данные подтверждают существующее представление о важной роли PAC мозга в центральных механизмах терморегуляции при эндотоксемии [2; 4]. Т.к. опыты показали, что развитие лихорадки у животных, которым на 45-ой мин после внутрибрюшинного введения ЛПС в желудочки мозга вводились адреноблокаторы, достоверно не отличалось от соответствующего контроля (гр. II.1). Интересным оказался тот факт, что феноксибензамин, введенный в.ж. через 45 мин после инъекции ЛПС (в.б.) за 15 мин до в.ж. инъекции а-II (гр. II.4), значительно ослабил антипиретическое действие пептида (гр. II.2). Так T тела снизилась лишь до 37,61 ± 0,12 и 37,67 ± 0,11 °C через 15 и 30 мин после в.ж. введения а-II на фоне предварительной инъекции феноксибензамина, тогда как пептид, введенный в систему желудочков мозга после бидист. воды, снижал T тела до 36.75±0,11 37.0810,11 °C, соответственно. Вместе с тем, в опытах с введением в систему желудочков мозга пропранолола на фоне лихорадки (гр. II.6), ослабление антипиретического эффекта а-II было недостоверным.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание полагать, что а-II мозга является одним из возможных факторов эндогенного антипироза, и что в механизмах гипотермического и антипиретического действия а-II важное значение имеют α-адреноактивные системы мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *I.Ganten G., Prins M., Unger Th., Lang R.E.* The brain renin-angiotensin system: problems and answers // *Top. Pathisiol. Hypertens.* Boston. – 1984. – P. 440-458.
2. *Vismont F.I.* Angiotensin-II as factor of endogenous antiperesis in rats and rabbits // *Termoregulation and Temperature Adaptation.* Edit by V N. Gourin. – Minsk, 1995. – P. 73-76.
3. *Висмонт Ф.И.* Автореф. док. мед. наук. – Мн., 1989.
4. *Гурин В. Н.* Механизмы лихорадки. – Минск, 1993. – 127 с.
5. *Гурин В.П., Висмонт Ф.И., Царюк В.В.* О роли центральных α-адронорецепторов в механизме гипертермического действия простгладина E // *Фармакология и токсикология.* – Мн., 1984. – Т. 47. – №6. – С.29-32.