

## **О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксиновой лихорадке у кроликов**

*Белорусский государственный медицинский университет*

В опытах на кроликах показано, что в условиях эндотоксиновой лихорадки иглоукальвание в аналоги биологически активных точек шао-шан (LU-11) и шан-ян (LI-1), а также цюй-чи (LI-11) и вай-гуань (TH-5) оказывает выраженный антипиретический эффект. Установлено, что в механизмах реализации антипиретического действия акупунктуры при стимуляции аналогов точек LU-11 и LI-1 в этих условиях важную роль играют а-адренореактивные системы мозга. Ключевые слова: акупунктура, антипиретическое действие, центральные адренореактивные системы.

Известно, что иглоукальвание (акупунктура) является одним из эффективных и доступных методов анальгезии и лечения различных инфекционных заболеваний и воспалительных процессов, сопровождающихся повышением температуры тела [5,6,10]. Появляются сведения о влиянии воздействия акупунктуры на иммунологические процессы и процессы теплообмена [6,7,8,9]. Однако по проблеме влияния иглоукальвания на температуру тела, по механизмам реализации его воздействия на терморегуляцию в литературе имеются лишь разрозненные, единичные сведения противоречивого характера.

Ранее нами было показано, что акупунктурное воздействие на ряд биологически активных точек (БАТ) оказывает выраженный антипиретический эффект в условиях гипертермии, вызываемой бактериальными эндотоксинами [2,3], и имеет место понижение функциональной активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга при развитии пирогеналовой лихорадки [1]. Однако роль центральных адренореактивных систем организма в механизмах реализации жаропонижающего действия иглоукальвания оставалась неизученной.

Целью настоящей работы явилось исследование роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры у кроликов при эндотоксиновой лихорадке.

Материал и методы

Исследования проведены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 180-200 г и взрослых ненаркотизированных мягко фиксированных беспородных кроликах обоего пола массой 2,2 – 3,5 кг. Эндотоксиновую лихорадку у кроликов вызывали введением в краевую вену уха бактериального липополисахарида (ЛПС) – пирогенала в дозе 0,5 мкг/кг. Все наблюдения проводились в термонейтральных условиях (20 – 22°C). Для изменения активности центральных адренореактивных систем использовали адrenomиметики и адреноблокаторы, которые вводили однократно крысам

под местной анестезией в полость правого бокового желудочка мозга в объеме 20 мкл; кроликам-через вживленные химиотроды в полость правого бокового или III желудочка в объеме, не превышающем 50 мкл. С этой целью использовали  $\alpha$ -адреномиметики 1-норадреналина битартрат моногидрат, клофелин, мезатон и  $\beta$ -адреномиметик изопротеренола битартрат дигидрат, адреноблокаторы феноксibenзамин и пропранолол. Растворы препаратов готовились на апиrogenной дистиллированной воде. Иглоукальвание осуществляли в аналоги БАТ шао-шан (LU-11) и шан-ян (LI-1), а также цюй-чи (LI-11) и вай-гуань (TH-5) у кроликов на обеих конечностях одновременно в течение 45 с на 60-й и 120-й минутах пирогеналовой лихорадки (после предварительного выстригания у животных шерсти в области локализации точек). Глубина введения иглы 3 мм. В контрольных сериях животным делали иглоукальвание вне БАТ. Поиск БАТ осуществлялся по анатомо-топографическим признакам и специальным картам с помощью специального пунтоскопа, предназначенного для индикации «активных точек». В опытах на кроликах изучались в динамике изменения показателей физической терморегуляции. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по общепринятой методике – измерению температуры кожи уха. Температуру кожи наружной поверхности ушной раковины у кроликов, а также глубокую ректальную температуру у крыс и кроликов измеряли электрическим термометром ТПЭМ-1. Весь цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики.

#### Результаты и обсуждение

Опыты показали, что введение ЛПС кроликам ( $n=12$ ) приводит к быстрому повышению ректальной температуры и выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 0,5 оС ( $P<0,05$ ), 1,1 оС ( $P<0,05$ ) и 1,5 оС ( $P<0,05$ ) через 30, 60 и 120 мин после введения препарата и достигала значений  $39,2\pm 0,13$  оС,  $40,0\pm 0,12$  оС и  $40,3\pm 0,11$  оС соответственно. Температура кожи уха при этом понижалась более чем на 2,0 оС. Длительность гипертермии составляла 5 – 6 ч. Изучение показателей теплообмена при эндотоксиновой лихорадке показало, что действие ЛПС у кроликов ( $n=8$ ) сопровождается торможением процессов теплоотдачи. Об этом свидетельствовало сужение поверхностных сосудов и повышение температуры кожи уха (более чем на 2,0 оС через 60 мин после инъекции эндотоксина).

Акупунктурное воздействие на аналоги БАТ LU-11 и LI-1, а также LI-11 и TH-5 в условиях пирогеналовой лихорадки через 15 мин после окончания иглоукальвания приводило к понижению ректальной температуры на  $0,7\pm 0,08$  оС ( $P<0,05$ ,  $n=12$ ) и на  $0,6\pm 0,08$  оС ( $P<0,05$ ,  $n=10$ ) соответственно. Антипиретический эффект акупунктуры сохранялся в течение 40 мин (рис. 1).

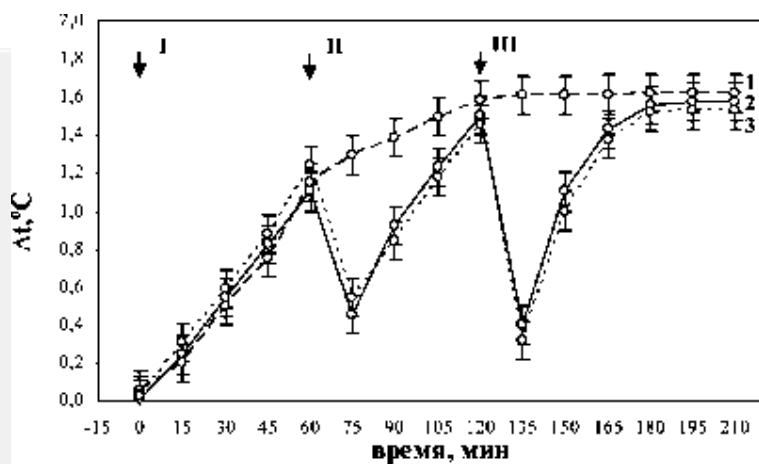


Рис.1. Изменение температуры тела у кроликов после акупунктурного воздействия при пирогенальной лихорадке: 1 – пирогенал + АП вне БАТ (n=8); 2 – пирогенал + АП в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 (n=12); 3 – пирогенал + АП в аналоги БАТ LI-11 и TH-5 (n=10). I (стрелка) – момент внутривенного введения пирогенала; II (стрелка) – момент 1-го акупунктурного воздействия; III (стрелка) – момент 2-го акупунктурного воздействия.

Понижение температуры тела у лихорадящих животных отмечалось и при повторном иглоукальвании. Повторное акупунктурное воздействие (через 120 минут после введения пирогенала) на аналоги БАТ LU-11 и LI-1 приводило к более выраженному снижению температуры тела (на  $0,9 \pm 0,1$  °C,  $P < 0,05$ , n=10) по сравнению с однократным (рис. 1).

Антипиретический эффект как однократного, так и повторного акупунктурного воздействия, как показали опыты, в значительной мере обусловлен усилением процессов теплоотдачи. Признаком усиления теплоотдачи было повышение температуры кожи уха (вследствие расширения поверхностных сосудов) на  $3,6 \pm 0,41$  °C ( $P < 0,05$ , n=10) через 15 мин после однократного и на  $4,8 \pm 0,52$  °C ( $P < 0,05$ , n=10) после повторного иглоукальвания в аналогах БАТ LU-11 и LI-1.

Гипертермическая реакция у кроликов (n=8), вызванная введением в кровотоки ЛПС, значительно ослаблялась под действием клофелина (30 мкг) или мезатона (50 мкг), но не изопротеренола (30 мкг). Введение клофелина (30 мкг) или мезатона (50 мкг) спустя 120 мин после инъекции пирогенала приводило к быстрому понижению ректальной температуры (на 0,7 оС и 0,6 оС через 15 мин соответственно). Эффект α-адреномиметиков у животных в значительной мере вызван усилением процессов теплоотдачи. Признаком этого было повышение после введения клофелина (30 мкг) температуры кожи уха с  $27,2 \pm 1,22$  оС до  $31,4 \pm 1,56$  оС (n=7). Опытты на кроликах показали, что в условиях блокады как α-адренорецепторов мозга феноксibenзамином (50 мкг), так и β-адренореактивных систем пропранололом (50 мкг) скорость нарастания температуры тела у животных на введение ЛПС не изменялась.

Последующие исследования показали, что предварительное (за 15 мин до акупунктурного воздействия) введение в систему желудочков мозга α-адреноблокатора феноксibenзамина (50 мкг) в условиях действия в организме ЛПС устраняло антипиретический эффект иглоукальвания при

воздействии на аналоги точек LU-11 и LI-1 (рис. 2). В то же время акупунктурное воздействие при эндотоксиновой лихорадке в условиях угнетения активности  $\alpha$ -адренорецепторов мозга феноксибензамином не сопровождалось дилатацией поверхностных сосудов и повышением температуры кожи уха. Введение в систему желудочков мозга  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола (50 мкг) за 15 мин до иглоукалывания в аналоги точек LU-11 и LI-1 в условиях нарастающей эндотоксиновой лихорадки не отражалось на антипиретическом эффекте акупунктуры.

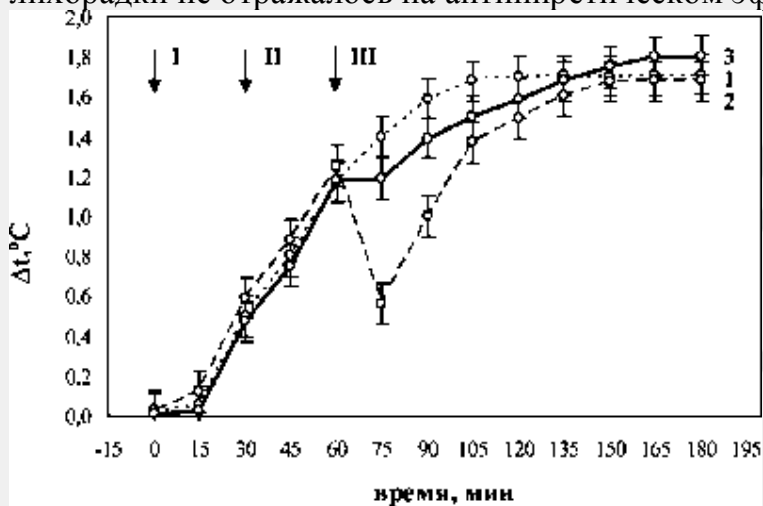


Рис.2. Изменение температуры тела у кроликов после акупунктурного воздействия при пирогеналовой лихорадке в условиях угнетения центральных  $\alpha$ -адренореактивных систем феноксибензамином: 1 – пирогенал + феноксибензамин + АП вне БАТ (n=10); 2 – пирогенал + бидистиллированная вода + АП в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 (n=12); 3 – пирогенал + феноксибензамин + АП в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 (n=10). I (стрелка) – момент внутривенного введения пирогенала; II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга феноксибензамина или бидистиллированной воды; III (стрелка) – момент акупунктурного воздействия.

В опытах на крысах (n=10) установлено, что введение в боковой желудочек мозга водного раствора норадреналина в дозе 1 мкг на животное приводит к повышению температуры тела (на 1,0 °C через 15 мин и на 0,9 °C через 30 мин). С увеличением дозы вводимого норадреналина ответная реакция изменялась. Центральное действие норадреналина в дозе 10 мкг сопровождалось понижением ректальной температуры. Введение в желудочки мозга крыс (n=10) норадреналина в дозе 20 мкг на животное сопровождалось через 15 и 30 мин после инъекции повышением температуры кожи корня хвоста и значительным снижением ректальной температуры. Уже через 15 мин температура тела крыс снижалась с  $37,0 \pm 0,09$  °C до  $35,9 \pm 0,18$  °C.

В опытах на кроликах (n=8) показано, что введение в систему желудочков мозга норадреналина в дозе 30 мкг приводит к слабовыраженной

гипертермии. Так, ректальная температура через 30 и 60 мин после инъекции повышалась соответственно на 0,4 и 0,7 °С ( $P < 0,05$ ).

Учитывая гетерогенность синапсов, можно было предположить, что норадреналин в разных дозах (что определяет скорость и степень диффузии веществ из желудочков мозга к различным участкам мозга) влияет на различные, в зависимости от доступности, центральные адренорецепторы, функциональное назначение которых в регуляции температуры тела неодинаково [4]. Подтверждение высказанному предположению было получено в опытах с введением в желудочки мозга крыс и кроликов адреномиметиков, взаимодействующих преимущественно с  $\alpha$ -и  $\beta$ -адренорецепторами.

Опыты показали, что центральное действие  $\alpha$ -адреномиметиков клофелина (10 мкг) и мезатона (40 мкг) у крыс ( $n=10$ ) сопровождается повышением температуры кожи корня хвоста и снижением ректальной температуры, а введение в желудочки мозга  $\beta$ -адреномиметика изопротеренола (10 мкг) приводит к повышению температуры тела. В опытах на кроликах ( $n=8$ ) также установлено, что клофелин (30 мкг) и мезатон (50 мкг) при введении в желудочки мозга понижают, а изопротеренол (50 мкг) – повышает температуру тела животных. Понижение температуры тела в условиях возбуждения  $\alpha$ -адренореактивных систем сопровождалось усилением теплоотдачи, на что указывало повышение температуры кожи ушной раковины (вазодилатация). Повышение температуры тела, вызванное изопротеренолом, сопровождалось угнетением теплоотдачи.

Следовательно, полученный экспериментальный материал позволяет предположить, что норадреналин участвует в центральных тормозных и активирующих нейронных системах, регулирующих теплообмен. Угнетающее влияние норадреналина на центральные механизмы, регулирующие сосудистый тонус осуществляется через  $\alpha$ -адренорецепторы, а активирующее – через  $\beta$ -адренорецепторы.

Таким образом, результаты выполненных на экспериментальных животных исследований позволяют заключить, что акупунктурное воздействие на аналоги БАТ LU-11 и LI-1 у кроликов оказывает выраженный антипиретический эффект. Принимая во внимание полученные нами ранее данные [1] о том, что снижение активности  $\alpha$ -адренореактивных систем гипоталамической области мозга в условиях действия в организме пирогенала является одним из пусковых механизмов в цепи процессов, приводящих к повышению температуры тела, можно заключить, что центральные адренореактивные системы участвуют в механизмах реализации акупунктурного воздействия на терморегуляцию при эндотоксической лихорадке. По-видимому, в механизмах реализации антипиретического действия акупунктуры при стимуляции аналогов точек LU-11 и LI-1 у кроликов в условиях лихорадки, вызванной бактериальным эндотоксином, важная роль принадлежит  $\alpha$ -адренореактивным системам гипоталамической области мозга.

Полученные данные важны для понимания механизмов эндогенного антипиреза, а также открывают перспективу дальнейшей разработки методов коррекции показателей теплообмена при эндотоксиновой лихорадке, включающих использование акупунктурного воздействия.

#### Выводы

1. Акупунктурное воздействие на аналоги точек шао-шан (LU-11) и шан-ян (LI-1), а также цюй-чи (LI-11) и вай-гуань (TH-5) оказывает выраженный антипиретический эффект в условиях эндотоксиновой лихорадки у кроликов. Жаропонижающее действие акупунктуры обусловлено усилением процессов теплоотдачи.
2. Адренергические механизмы мозга, участвуя в тормозных и активирующих нейронных системах, регулирующих теплообмен, являются важными звеньями в процессах терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке. Угнетающее влияние норадреналина на центральные механизмы, регулирующие сосудистый тонус, осуществляется через  $\alpha$ -адренорецепторы, а активирующее – через  $\beta$ -адренорецепторы.
3. Центральные  $\alpha$ -адренореактивные системы играют важную роль в механизмах реализации антипиретического действия акупунктуры при стимуляции аналогов точек LU-11 и LI-1 в условиях эндотоксиновой лихорадки. Угнетение этих систем феноксифензином в условиях действия бактериального эндотоксина устраняет формирование вазомоторных реакций организма на действие иглоукалывания и препятствует понижению температуры тела.
4. Вмешательство в центральные механизмы терморегуляции через акупунктурное воздействие может быть использовано в качестве одного из эффективных методов коррекции процессов теплообмена и эндогенного антипиреза при лихорадочных состояниях, вызванных бактериальными эндотоксинами.

#### Литература

1. Висмонт, Ф.И. Эндотоксемия в физиологии и патологии терморегуляции / Ф.И. Висмонт // Проблемы термофизиологии в биологии и медицине. / Институт физиологии НАН Беларуси; ред. В.Н. Гурин и др.-Минск: ПЧУП «Бизнесофсет», 2004. – С. 61 – 63.
2. Висмонт, Ф.И., Третьякович, Е.А. К механизму антипиретического действия акупунктуры в условиях экспериментальной эндотоксиновой лихорадки / Ф.И. Висмонт, Е.А. Третьякович // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 46 – 49.
3. Висмонт, Ч.И., Гурин, В.Н. Влияние салицилата натрия на антипиретический эффект акупунктуры у кроликов / Ч.И. Висмонт, В.Н. Гурин // Доклады Академии наук Беларуси. – 1994. – Т. 37, №3. – С. 82 – 84.
4. Гурин, В.Н. Механизмы лихорадки. – Минск: Наука и техника., 1993. – 165 с.
5. Игнатов, Ю.Д., Качан, А.Т., Васильев, Ю.Н. Акупунктурная аналгезия. – Л., 1990. – 251 с.

6. Кунков, С.В. Влияние амизила на антипиретический эффект иглоукалывания / С.В. Кунков // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. – Минск, 1991. – С. 113.
7. Неженцев, М.В., Александров, С.И. Жаропонижающая активность акупунктуры и ее усиление под влиянием анаприлина / М.В. Неженцев, С.И. Александров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – Т. 13, №3. – С. 288 – 290.
8. Antipyretic action of peripheral stimulation with electroacupuncture in rats / J.Q. Fang [et al] // In Vivo. – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 503-510.
9. Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 beta mRNAs in the hypothalamus of rats / Y.S. Son [et al.] // Neuroscience Letters. – 2002. – Vol. 319, №1. – P. 45-48.
10. Sciesinski, K. Wplyw akupunktury na uklad adpornosciowy organsimow swierzecych / K. Sciesinski // Akupunktura Polska. – 1990. – Vol. 7, № 1 – 2. – P. 26 – 35.