

Н. К. ПОПОВА

**УГНЕТАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ 5-ОКСИТРИПТОФАНА
НА ТЕПЛОРЕГУЛЯЦИЮ ПРИ ПРОБУЖДЕНИИ
ОТ ЗИМНЕЙ СПЯЧКИ**

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 1 XII 1972)

С того времени, как была сформулирована гипотеза ⁽¹⁾, представляющая гипоталамическую регуляцию температуры тела как результат противоположных по направленности эффектов норадреналина и адреналина, с одной стороны, и серотонина, с другой, эти биогенные амины привлекают постоянное внимание исследователей. Однако если в понимании роли катехоламинов в последние годы был достигнут видимый прогресс, характер влияния серотонина остается значительно менее ясным. Более того, высказываются сомнения в самой возможности специфического действия серотонина на терморегуляцию ⁽²⁾.

Широкие перспективы для изучения механизмов терморегуляции представляет зимняя спячка, в особенности пробуждение от нее, когда в течение 2—2,5 час. организм преодолевает тридцатиградусный градиент температур — температура тела при этом повышается с 4—5° до 36—37°. Целью данной работы было изучение возможной роли серотонина в терморегуляции на модели выхода сусликов из зимней спячки. Было определено содержание серотонина в различных отделах головного мозга у сусликов, находившихся в зимней спячке и после пробуждения, и выявлено влияние экспериментально повышенного уровня серотонина на терморегуляцию при пробуждении животных.

Опыты проводили на самцах краснощеких сусликов (*Citellus major erythrogenys*, Brandt). Животные осенью погружались в спячку в специальном помещении, в котором поддерживалась постоянная температура 3° и были созданы условия, приближающиеся к естественным. Выход из спячки изучали в конце апреля, перенося сусликов в помещение с температурой 18—19° и определяя каждые 15 мин. ректальную температуру вплоть до пробуждения животных. 5-Окситриптофан вводили внутривентрально в дозе 100 мг/кг, контрольным животным вводили соответствующие количества физиологического раствора. В отдельной серии перед пробуждением сусликов и через разные сроки после него определяли серотонин. После быстрой декапитации мозг немедленно извлекали, быстро делили на отделы — большие полушария, гиппокамп, гипоталамус, межуточный мозг (без гипоталамуса), средний и задний мозг, — взвешивали и помещали во вмороженные в лед полиэтиленовые пробирки. Определяли серотонин флюориметрическим методом ⁽³⁾ в модификации ⁽⁴⁾.

Сопоставление уровня серотонина в различных отделах головного мозга у животных, находившихся в состоянии глубокой спячки и через 2—5 дней после пробуждения, показало, что выход из зимней спячки сопровождается снижением содержания серотонина. Достоверное понижение уровня этого биогенного амина было отмечено в межуточном, среднем мозге и гиппокампе (табл. 1). По характеру эти изменения были противоположны описанным нами ранее при впадении сусликов в зимнюю спячку ⁽⁵⁾. Эти данные соответствуют складывающемуся в последнее время представлению о серотонине мозга как о веществе, принимающем участие в терморегуля-

ции ⁽⁶⁾, в то же время они согласуются и со сведениями о возможной роли этого биогенного амина в возникновении сна ⁽⁷⁾. Для получения более прямых доказательств участия серотонина в терморегуляторных процессах мы попытались экспериментально повлиять на температурную кривую, характерную для пробуждения сусликов от зимней спячки. Было проведено сравнение двух групп животных — контрольной, с введением физиологического раствора, и опытной — с введением 5-окситриптофана — предшест-

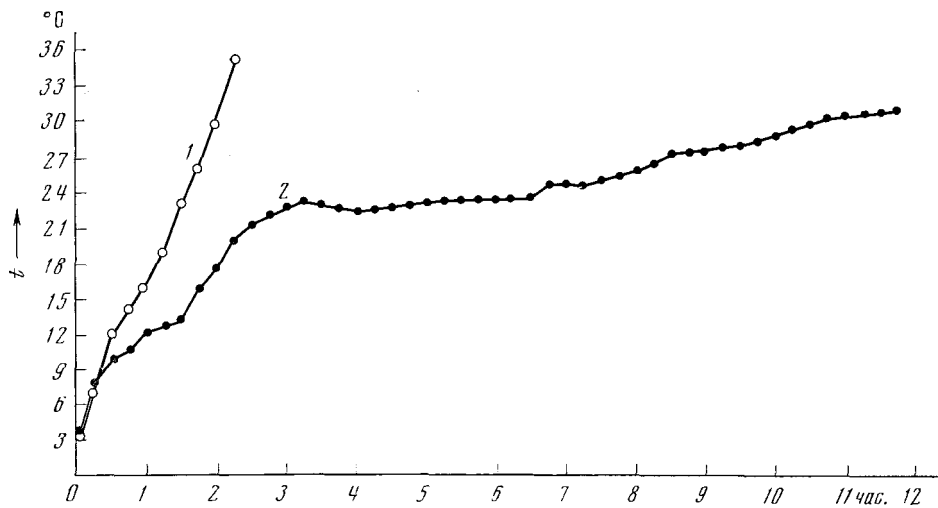


Рис. 1. Влияние 5-окситриптофана на температуру тела при выходе краснощекого суслика из зимней спячки. Каждая точка — средний результат измерений температуры у четырех животных. 1 — контроль, 2 — 5-окситриптофан

венника серотонина в его биологическом синтезе. 5-Окситриптофан обладает преимуществом перед экзогенно вводимым серотином, так как он отчетливо повышает уровень эндогенного серотонина в головном мозге, легко проникая в отличие от серотонина через гемато-энцефалический барьер ⁽⁸⁾.

Введение 5-окситриптофана оказывало поразительное по выраженности действие, значительно изменяя как сроки пробуждения животных, так и характер температурной кривой пробуждения. Прежде всего было отмече-

Таблица 1

Изменение содержания серотонина (мкг/г) в различных отделах головного мозга при пробуждении краснощеких сусликов от зимней спячки

Отделы мозга	Спячка (апрель) n = 6	После пробуждения		Активные животные (май), n = 5
		через 2—3 дня, n = 7	через 5 дней, n = 5	
Межуточный (без гипоталамуса)	0,596±0,120	0,345±0,058	0,253±0,016 *	0,537±0,041
Гипоталамус	1,180±0,328	0,529±0,048	0,806±0,222	0,529±0,158
Гиппокамп	0,546±0,061	0,243±0,024 *	0,150±0,043 *	0,413±0,048
Полушария	0,337±0,056	0,534±0,094	0,332±0,017	0,423±0,037
Средний мозг	0,765±0,075	0,524±0,052 *	0,452±0,037 *	0,785±0,040
Задний мозг	0,757±0,083	0,628±0,037	0,601±0,024	0,796±0,023

* P < 0,05 по сравнению с уровнем при спячке.

но резко выраженное замедление разогревания и выхода сусликов из состояния зимней спячки. Если среднее время выхода из спячки контрольных животных было равно 125 ± 10 мин., то после введения 5-окситриптофана оно увеличивалось в пять раз — до 664 ± 93 мин. ($P < 0,001$). Характерно измененной оказалась и температурная кривая пробуждения (рис. 1). Повышение температуры тела приблизительно до 22° у подопытных животных происходило медленнее, чем у контрольных, но характер кривых был сходным. Наиболее выраженное отличие наблюдалось в температурных пределах от $21-22$ до $24-25^\circ$, именно здесь происходило наиболее отчетливое задерживание разогревания. Если контрольные животные «проходили» этот диапазон температур в течение $15-30$ мин., то на фоне действия 5-окситриптофана понадобилось около 6 час. При этом характерно, что разогревание как бы «застывало» на определенной температурной точке. Так, в одном из опытов температура держалась на уровне $23,5-24,5^\circ$ в течение 5 час. Однако это не было состояние пассивного температурного равновесия с окружающей средой, так как температура комнаты, где находились животные, была на несколько градусов ниже. После того, как организм преодолевал температурную границу приблизительно в 25° , температура начинала неуклонно, но очень медленно (по сравнению с контрольными животными) повышаться. Повышение температуры от 25 до 30° происходило у подопытных сусликов в течение приблизительно $3,5$ час., у контрольных 15 мин.

Таким образом, проведенные эксперименты показывают, что при пробуждении от зимней спячки в ряде отделов головного мозга происходит понижение содержания серотонина. Экспериментальное противодействие этому понижению введением предшественника серотонина 5-окситриптофана резко затормаживает разогревание животных и замедляет пробуждение сусликов от зимней спячки. Эти результаты дают основание полагать, что серотонин принимает участие в возникновении и поддержании характерной для зимней спячки глубокой гипотермии.

Обнаруженный нами резкий тормозящий эффект 5-окситриптофана на терморегуляцию зимоспящих по своей направленности совпадает с имеющимися в литературе данными о способности центрально вводимого серотонина вызывать снижение температуры тела у незимоспящих животных (^{6, 9, 10}). Таким образом, наши данные подтверждают постулированное ранее (⁶) участие серотониновых нейронов в центральных терморегулирующих механизмах в качестве стимуляторов теплоотдачи и (или) ингибиторов теплообразования. В то же время установленное резкое угнетение процессов, участвующих в разогревании животных, при экспериментальном повышении уровня эндогенного серотонина открывает определенные пути управления скоростью выхода из состояния гибернации.

Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Академии наук СССР
Новосибирск

Поступило
1 XII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ W. Feldberg, R. Myers, J. Physiol., 177, 239 (1965). ² J. Bruinvels, Neuropharmacology, 9, 277 (1970). ³ S. Snyder, J. Axelrod, M. Zweig, Biochem. Pharmacol., 14, 831 (1965). ⁴ В. И. Кулинский, Л. С. Костюковская, Лаб. дело, 7, 390 (1969). ⁵ Н. К. Попова, Н. Н. Кудрявцева, Матер. IV Всесоюз. конфер. по экологич. физиологии. Морфо-физиологические и биохимические механизмы адаптации животных к факторам среды, Краснодар, 1972, стр. 207. ⁶ W. Reid, L. Volizer et al., Pharmacology, 1, 329 (1968). ⁷ M. Jouvet, Physiol. Rev., 17, 117 (1967). ⁸ D. Bogdanski, H. Weissbach, S. Udenfriend, J. Pharmacol and Exp. Therap., 122, 482 (1958). ⁹ J. Bligh, Матер. Симпозиума. Адаптация организма человека и животных к экстремальным природным факторам среды. Центральные механизмы физиологических адаптаций, Новосибирск, 1970, стр. 22. ¹⁰ J. Jacob, J. Girault, R. Peindaries, Neuropharmacology, 11, 1 (1972).