

СПОСОБНОСТИ ЗА АДАПТАЦИЯ НА ЧОВЕШКИЯ ОРГАНИЗЪМ – КЪДЕ Е ГРАНИЦАТА НА ПОЗНАНИЕТО?

Мая Никова¹, Берна Метин¹, Джемиле Дервиш¹, Златислав Стоянов²,
Любка Дечева³

¹студенти III курс, Факултет по медицина, Медицински университет - Варна

²Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна

³Катедра по клинични медицински науки, Факултет по дентална медицина,
Медицински университет - Варна

ADAPTATION ABILITIES OF THE HUMAN BODY IN EXTREME CONDITIONS – WHERE ARE THE LIMITS?

Maya Nikova¹, Berna Metin¹, Dzhemile Dervish¹, Zlatislav Stoyanov²,
Lyubka Decheva³

¹Students, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

³Department of Clinical Medical Sciences, Faculty of Dental Medicine,
Medical University of Varna

Обзор, посветен на новостите в областта на терморегулацията, ролята на кафявата мастна тъкан и регулацията ѝ, както и практическото приложение на знанията в терапията на някои заболявания.

Под въздействието на факторите на околната среда се формират механизми, които осигуряват оптимално приспособяване на организма в различни условия. Терморегулацията е съществен елемент от адаптационните реакции и включва различни процеси, имащи за цел да запазят и поддържат нормалната телесна температура. При ниски температури се активира термогенезата. Прилагането на съвременни изследователски методи разширява познанията ни за функционирането на кафявата мастна тъкан, участието ѝ в терморегулаторната и метаболорегулаторната термогенеза. Нови данни уточняват ролята на адренергичния контрол и симпатикуса в регулацията на кафявата мастна тъкан. Целенасоченото контролиране на терморегулаторните отговори е предизвикателство пред изследователите. Резултатите от експерименти с гризачи предлагат възможности за прилагане в клиничната практика на индуцирана хипотермия при пациенти с мозъчна или сърдечна исхе-

This is a review dedicated to the innovations in the field of thermoregulation, the role of brown adipose tissue and its regulation, and the application of this knowledge in treating some diseases.

Under the influence of environmental factors mechanisms, which ensure optimal adaptation of the organism to various circumstances, are created. Thermoregulation is a significant moment in adaptation reactions and includes different processes for preserving and sustaining normal body temperature. In low temperatures thermogenesis is activated. The application of modern scientific methods expands our knowledge of the functioning of brown adipose tissue and its role in thermoregulatory and metaboloregulatory thermogenesis. New data define the role of adrenergic control in the regulation of brown adipose tissue. The purposeful control of thermoregulation responses is a challenge to researchers. The results of experiments with rodents suggest possibilities to apply in clinical practice induced hypothermia in patients with brain or cardiac ischemia, as an antipyretic. It is considered even in the metabolic regulation of humans during prolonged space flights.

Interesting are also the results from the application of a healing approach, which includes extreme cold and breathing techniques. The willful activation of the

мия, като антипиретик, или дори в регулацията на метаболизма на хората при продължителни космически полети.

Интерес предизвикват и резултатите от прилагането на оздравителна система, включваща силно охлаждане и дихателни техники. Волево-то активиране на симпатиковата нервна система влияе положително върху факторите на възпалението и имунния отговор и може да бъде полезно при пациенти с аутоимунни заболявания.

Ключови думи: терморегулация, кафява мастна тъкан, термогенеза

sympathetic nervous system affects in a positive way the inflammatory factors and immune response and can be beneficial for patients with autoimmune diseases.

Keywords: *thermoregulation, brown adipose tissue, thermogenesis*

Възможността за приспособяване е едно от основните свойства на живите системи. Приспособяването е необходимо и условие за устойчиво съществуване в сложна и динамична среда. Въздействието на факторите на околната среда води до формиране на регулаторни отговори, които осигуряват запазване на хомеостазата и оптимално адаптиране на организма в различни условия. Биологичните ритми, терморегулацията, вегетативните реакции, метаболизма и други са обект на сериозни проучвания. Същевременно през последните години се наблюдава повишен интерес и към отговорите на организма в екстремни условия. Съвременните високотехнологични изследвания разкриват нови механизми, както и връзки с различни патологични състояния. Целенасоченото активиране и повлияване на тези отговори може да има клинично приложение като нов, нетрадиционен елемент в лечението на някои заболявания.

Терморегулацията включва широк кръг от процеси, имащи за цел да запазят и поддържат нормалната телесна температура. Хора живеят и работят във всички климатични зони, в много широки температурни граници. Особено предизвикателство представляват ниските температури. Влиянието им върху организма далеч не е напълно проучено. Новите изследва-

ния предоставят данни и хипотези, които очакват своето обяснение и потвърждение.

Под въздействие на студовия фактор (ниски температури, охлаждане) се активират различните механизми за термогенеза.

Част от терморегулацията ни са механизмите на температурната сетивност. Важна стъпка в началото на новия век е идентифицирането на йонния канал TRPM8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8), наричан още CMR1 (cold and menthol receptor 1) или рецептор за студено. Разположен е главно по мембраната на сетивни неврони и се активира при въздействие на ниски температури и охлаждащи агенти като ментол. Свързва се с усещането за студено, както и за болка при охлаждане. Рецепторът е установен и в простатата, пикочния мехур и белите дробове, като функцията му там не е напълно уточнена. Тези резултати имат пряко практическо значение, като предлагат например обяснение на механизма на наблюдаваната при охлаждане аналгезия. Това стимулира търсенето на възможности за фармакологично въздействие върху тези рецептори чрез специфични лиганди, което означава и възможност за повлияване и контрол върху усета за болка (1,2,3,4,5).

Известна е важната роля на кафявата мастна тъкан (КМТ) за запазване на телесната температура, например при новородени деца, както и при някои малки опит-

ни животни, като гризачите. Това е основен механизъм за производство на топлина „без треперене“. Смяташе се, че с израстването на децата КМТ се редуцира.

Към края на първото десетилетие на двадесет и първи век обаче се доказва наличието на КМТ и при здрави възрастни (6). Чрез позитронно-емисионна и компютърна томография и имунологични, морфологични и молекулярни изследвания се локализира главно парацервикално и супраклавикуларно функционално активна КМТ при възрастни индивиди. Установява се отговор при студово повлияване, както и връзка с метаболизма и регулирането на телесната маса. Натрупаните данни за функцията на КМТ в терморегулаторната и метаболорегулаторната термогенеза, както и за адренергичния контрол и симпатиковата роля в регулацията на КМТ, стават база за нови задълбочени проучвания (7).

Освен физиологичната роля на КМТ при възрастните, се търсят и възможности за фармакологично повлияване - стимулиране или потискане на термогенезата в КМТ (8).

КМТ е инервирана от симпатикови неврони. Промените в термогенезата в КМТ са рефлексни реакции в отговор на аферентни сигнали от терморептори от повърхността и вътрешността на тялото, както и на сигнали от термочувствителни неврони. Централната нервна система регулира тези реакции с участието на неврони от редица ядра и структури чрез различни медиатори. Активирането на не-температурни сигнали и прилагането на фармакологични агенти биха могли да променят термогенезата в КМТ. Проучванията са в няколко насоки. Разбирането в дълбочина на симпатиковата регулация на КМТ може да помогне в борбата против някои видове затлъстяване. Увеличаване на активността на КМТ стимулира метаболизма и повишава енергоразхода, което да доведе до намаляването на телесната маса (9).

Известно е, че при гризачите КМТ участва в термогенезата и при охлаждане, и при фебрилни състояния. Редица изсле-

дователи смятат, че вероятно и при хората е така. Има експериментални резултати от стимулирането на рецептори, като А1 аденозиновия рецептор, които инхибират термогенезата в КМТ и по този начин се овладяват потенциално летални фебрилни отговори при заболявания, като малария, менингит и др. (8,10). Инхибирането на КМТ и термогенезата може да помогне за по-бързото и добре контролирано въвеждане на пациента в терапевтична хипотермия, т.е. да се създаде медикамент, чието приложение да предизвиква хипотермия. Опити с плъхове показват, че след подобна индуцирана хипотермия и хипометаболитно състояние, опитните животни се възстановяват без увреждане на физиологичните функции. Такова фармакологично потискане на термогенезата в КМТ и бързо настъпване на хипотермия може да бъде много полезно при пациенти с мозъчна или сърдечна исхемия (инфаркт, инсулт), а също и като антипиретик (11,12). Подобни механизми за контрол биха могли да бъдат обсъждани дори и при условията за намаляване на телесната температура и метаболизма на хората при продължителните космически полети (13).

Съвсем нови изследвания на регулацията на активността на КМТ при хора представят много интересни резултати. При въздействие на студ (охлаждане на тялото) се установява, че КМТ при различните индивиди реагира в различна степен, като това е изразено и в субективните разлики в усещането за студено. Индивидите с ниско и с високо ниво на симпатикова инервация на супраклавикуларната КМТ показват различен отговор и имат различна активност в интероцептивните и регулаторните области на централната нервна система. Авторите предполагат, че тези различия може би са свързани с различната чувствителност на по-високо разположените интероцептивни мозъчни области спрямо промените в кожната температура (охлаждането). Причините за тези разлики все още не са изяснени, но засягат разбирането на механизмите на действие на невроните, участващи в терморегулацията и на-

чините на взаимодействието между мозъка и периферията (14).

Терморегулаторните отговори спрямо въздействието на ниските температури върху организма са формирани и закрепени по време на дългия еволюционен път на развитие, като важна роля играе симпатиковата нервна система. През последните няколко години обаче се увеличава броят на учените, които представят нов поглед към тези процеси. Те предлагат чрез целенасочено, волево активиране на симпатиковата инервация да се стимулират отговори в организма, които имат благоприятен ефект при определени патологични състояния. Особено внимание се отделя на автоимунните заболявания, при които трайно се увеличава производството на проинфламаторни цитокини. Активирането на симпатиковата нервна система отслабва имунния отговор. Разработена е специална програма за тренировка на симпатиковата нервна система и имунния отговор на организма, въпреки общоприетото мнение, че автономната нервна система и имунната система не подлежат на волево повлияване. Важен стимул за тези проучвания се оказва разработената и популяризирана от Вим Хоф (датчанин с изключителен толеранс към излагане на екстремно ниски температури) система за оздравяване на тялото и справяне с различни заболявания чрез медитиране, дихателни техники и силно охлаждане. Той се подлага на експериментална ендотоксемия, проведена предварително и на група доброволци, при които е проследена реакцията. Прилагайки своя метод, Вим Хоф активира волево симпатиковата нервна система, повишава се производството на катехоламини и кортизол, последвано от повишаване на синтеза на антиинфламаторни медиатори, и същевременно се наблюдава отслабване на производството на проинфламаторни цитокини в отговор на интравенозното въвеждане на бактериални липополиззахариди. Експериментът се провежда и с обучени по методиката доброволци, като охлаждането се осъществява чрез плуване в ледена вода, ходене боси в снега за 30 минути

или обтриване със сняг за 20 минути. Дихателните техники включват хипервентилация и последващо задържане на дишането след издишване. След изпълнение на упражненията и стандартизирано прилагането на ендотоксин от *E. coli* се наблюдава повишаване на нивата на адреналин и антиинфламаторен цитокин IL-10. Нивата на проинфламаторните цитокини TNF- α , IL-6 и IL-8 са по-ниски в сравнение с контролната група. Така изследователите показват волево активиране на симпатиковата нервна система и потискане на имунния отговор у хора *in vivo*. Подобни иновативни методи могат да имат голямо значение при лечението на състояния, свързани с персистиращо възпаление, като ревматоиден артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и други автоимунни заболявания, при които прилаганите медикаменти често имат сериозни странични ефекти. Проведените нови изследвания с позитронно-емисионна и компютърна томография на мозъка и периферията показват превалирането на централната нервна система (мозъка) при формиране на отговора спрямо студовото дразнене. Според авторите резултатите потвърждават възможността практикуващите метода да постигнат по-високи нива на контрол над автономната нервна система. Изследвани са и психологическите механизми, свързани с положителни и оптимистични нагласи за позитивни резултати вследствие на тренировките при пациенти с имунно-медиирани ревматоидни заболявания (15,16,17).

Всички изследователи в областта на терморегулацията са единодушни, че проучванията трябва да продължат. Новите методи на изследване позволяват все по-дълбоко навлизане в механизмите и регулаторните процеси и показват възможности за клиничното значение и прилагане на достигнатите резултати при лечението на редица патологични състояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. McKemy, W. Neuhusser. Identification of a cold receptor reveals a general role for

- TPR channels in thermosensation. *Nature*, 2002;416(6876):52-8.
2. D. Bautista, J. Siemens, J. Glazer et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 2007; 448(7150):204-8.
 3. C. Proudfoot, E. Garry, D. Cottrel et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol*, 2006; 16(16):1591-605.
 4. H. Andersen, G. Moeller, R. Winter et al. A review of topical high-concentration L-menthol as a translational model of cold allodynia and hyperalgesia. *Eur J Pain*, 2013; 18(3):315-25.
 5. R. Olsen, H. Andersen, H. Moeller et al. Somatosensory and vasomotor manifestations of individual and combined stimulation of TRPM8 and TRP1 using topical L-menthol and trans-cinnamaldehyde in healthy volunteers. *Eur J Pain*, 2014; 18(9):1333-42.
 6. K. Virtanen, M. Lidell, J. Orava et al. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J M*, 2009; 360:1518-25.
 7. B. Cannon, J. Nidergaard. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev*, 2004; 84:277-359.
 8. D. Tupone, C. Madden, S. Morrison. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Front Neurosci*. 2014;8:14.
 9. K. Stanford, R. Middelbeek, K. Townsend et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest*, 2013; 123(1):215-223.
 10. C. Madden, D. Tupone, G. Cano et al. Alpha2 Adrenergic receptor-mediated inhibition of thermogenesis. *J Neurosci*, 2013; 33:2017-28.
 11. M. Cerri, M. Mastrotto, D. Tupone et al. The inhibition of neurons in the central nervous pathways for thermoregulatory cold defense induces a suspended animation state in the rat. *J Neurosci*, 2013; 33:2984-2993.
 12. D. Tupone, C. Madden, S. Morrison. Highlights in basic autonomic neuroscience: central adenosine A1 receptor – the key to a hypometabolic state and therapeutic hypothermia? *Auton Neurosci*, 2013; 176:1-2.
 13. D. Tupone, G. Cano, S. Morrison. Thermoregulatory inversion: a novel thermoregulatory paradigm. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017; 312(5):R779-R786.
 14. O. Muzik, V. Diwadkar. Regulation of Brown Adipose Tissue Activity by Interoceptive CNS Pathways: The Interaction between Brain and Periphery. *Front Neurosci*, 2017;11:640. doi: 10.3389/fnins.2017.00640.
 15. M. Kox, L. van Eijk, J. Zwaag et al. Voluntary activation of the sympathetic nervous system and attenuation of the innate immune response in humans. *PNAS*, 2014; vol.111, no.20:7379-7384.
 16. O. Muzik, K. Rejlly, V. Diwadkar. “Brain over body” – A study on the willful regulation of autonomic function during cold exposure. *Neuroimage*, 2018; 172:632-641.
 17. H. van Middendorp, M. Kox, P. Pickkers et al. The role of outcome expectancies for a training program consisting of meditation, breathing exercises, and cold exposure on the response to endotoxin administration: a proof-of-principle study. *Clin Rheumatol*, 2016; 35:1081-1085.

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Любка Дечева, д.м.
 Медицински университет - Варна
 ул. Марин Дринов 55
 9002 Варна
 e-mail: Liubka.Decheva@mu-varna.bg
