

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО И АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АКУПУНКТУРЫ У КРОЛИКОВ

ТРЕТЬЯКОВИЧ Е.А., ВИСМОНТ Ф.И.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
кафедра патологической физиологии*

Резюме. В опытах на кроликах показано, что акупунктурное воздействие в аналогии ряда биологически активных точек в норме может приводить как к повышению, так и к понижению температуры тела. Установлено, что иглоукалывание в аналогии биологически активных точек шао-шан (LU-11) и шан-ян (LI-1), цюй-чи (LI-11) и вай-гуань (TH-5) у экспериментальных животных приводило к понижению температуры тела как у нормальных, так и у лихорадящих кроликов.

Результаты исследования показали, что монооксид азота участвует в механизмах гипотермического действия акупунктуры в аналогии точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 и антипиретического действия иглоукалывания в аналогии точек LU-11 и LI-1.

Ключевые слова: акупунктура, антипиретическое действие, гипотермия, монооксид азота, эндотоксिनотворная лихорадка.

Abstract. Experiments on the rabbits indicated that acupuncture on some analogous bioactive points results in elevation or decreasing of body temperature. It was ascertained that manual acupuncture on shao shang (LU-11) and shang yang (LI-1), qu chi (LI-11) and wai guan (TH-5) analogous points resulted in decrease of body temperature in normal and feverish rabbits.

Research results showed that nitric oxide involves in mechanisms of hypothermic acupuncture action after stimulation of LU-11 and LI-1, LI-11 and TH-5 analogous points and in mechanisms of antipyretic effect of acupuncture on LU-11, LI-1 points.

Key words: acupuncture, antipyretic action, hypothermia, nitric oxide, endotoxin-induced fever.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220088, г. Минск, ул. Андреевская, д. 7, корп. 1, кв. 26, ; тел. +375-29-182-10-22, e-mail: egor_t@tut.by . - Третьякович Е.А.

Одной из важнейших задач современной медицины является разработка проблемы механизмов теплообмена и регуляции процессов жизнедеятельности при гипертермии различного генеза. Успешное решение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных методов ослабления гипертермии, повышения терморезистентности, оптимальной коррекции функции при лихорадочных состояниях, лечению ряда заболеваний.

Известно, что иглоукалывание (акупунктура) является одним из эффективных и доступных методов анальгезии и лечения различных заболеваний [1], [2], [3], [4], [5]. Появляются сведения о влиянии воздействия акупунктуры на иммунологические процессы и терморегуляцию [6], [7], [8], [9], [10], [11]. Однако по проблеме влияния иглоукалывания на температуру тела, по механизмам реализации его воздействия на терморегуляцию в литературе имеются лишь разрозненные, единичные сведения противоречивого характера.

В последние десятилетия в нашей стране и за рубежом большое внимание уделяется вопросам изучения роли монооксида азота (NO) в регуляции различных физиологических функций [12], [13]. Показано, что NO участвует в центральных механизмах регуляции процессов теплообмена при перегревании и действии пирогенных факторов [14], [15]. Однако возможность участия NO в механизмах реализации влияния акупунктуры на температуру тела не изучалась.

Целью настоящей работы явилось выяснение значимости NO в механизмах гипотермического и антипиретического действия иглоукалывания.

Методы

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных мягко фиксированных беспородных кроликах обоего пола массой 2,2-3,5 кг. Животные использовались после 1-2 недельной адаптации к условиям эксперимента. Температура воздуха в помещении, где содержались животные, поддерживалась на уровне 20-24°C, что находится в пределах термонеutralной зоны для кроликов.

Для создания общепринятой экспериментальной модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал (филиал «Медгамал» ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, Россия), который вводили кроликам однократно в краевую вену уха в дозе 0,5 мг/кг.

Для изменения активности NO-зависимых механизмов применяли блокатор NO-синтазы L-NAME – метиловый эфир N⁶-нитро-L-аргинина (Sigma, США), который вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг.

В опытах на кроликах изучались в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по общепринятой методике – измерению температуры кожи уха. Температуру кожи наружной поверхности ушной раковины, а также глубокую температуру тела кроликов (за которую принимали температуру в прямой кишке на глубине 7 см) измеряли электрическим термометром ТПЭМ-1 каждые 15 минут в течение 4 часов. О процессах химической терморегуляции у животных судили по частоте сердечных сокращений (ЧСС). ЧСС у кроликов определяли по ЭКГ,

которую отводили от грудной клетки экспериментальных животных игольчатыми электродами, расположенными подкожно.

Акупунктурное воздействие на аналоги БАТ осуществляли билатерально (кроме аналога БАТ жень-чжун (GV-26), которая относится к непарному заднесрединному меридиану) в течение 45 с как у интактных кроликов, так и у животных на 60-й и 120-й минутах пирогеналовой лихорадки после предварительного выстригания шерсти, через акупунктурные иглы диаметром 0,25 мм. Глубина введения иглы составляла 3 мм. Поиск аналогов БАТ осуществлялся по анатомо-топографическим признакам и специальным атласам, а также с помощью электрического прибора, предназначенного для индикации «активных» точек. В контрольных сериях животным делали иглоукалывание вне аналогов БАТ.

Весь цифровой материал статистически обработан по общепринятым методам вариационной статистики. Достоверными результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В опытах на кроликах нами было установлено влияние иглоукалывания аналогов БАТ шао-шан (LU-11), шан-ян (LI-1), цюй-чи (LI-11), вай-гуань (TH-5), цзу-сань-ли (St-36), ней-гуань (HC-6), а также жень-чжун (GV-26) на температуру тела. При выборе БАТ для иглоукалывания мы исходили из данных литературы, которые свидетельствовали о влиянии стимуляции указанных точек на температуру тела у здоровых и больных людей [1], [2], [3].

Опыты показали, что акупунктурное воздействие способно приводить как к понижению, так и к повышению температуры тела у экспериментальных животных в норме. Направленность и выраженность изменений зависит от «активных точек», подвергшихся иглоукалыванию, их сочетания.

Установлено, что понижение температуры тела отмечается после акупунктурного воздействия на аналоги БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5, а возникновение слабовыраженной и кратковременной гипертермии после иглоукалывания в точках St-36 и HC-6, а также GV-26. Так однократное акупунктурное воздействие на аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 через 15 минут после окончания иглоукалывания приводило к снижению ректальной температуры у кроликов на $0,4 \pm 0,041^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) и $0,6 \pm 0,05^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) соответственно. Действие акупунктуры на БАТ LI-11 и TH-5, LU-11 и LI-1 через 15 минут после иглоукалывания проявлялось снижением ЧСС на 39 ± 3 уд/мин ($p < 0,05$, $n=7$) и на 30 ± 2 уд/мин ($p < 0,05$, $n=8$) соответственно. Длительность гипотермии составляла 20–30 минут. Акупунктурное воздействие на аналоги точек St-36 и HC-6 повышало температуру тела на $0,5 \pm 0,061^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$ через 15 минут) и ЧСС на 35 ± 3 ударов в минуту ($p < 0,05$, $n=7$ через 15 минут). Через 15 мин после иглоукалывания в аналог точки GV-26 температура тела у животных повышалась на $0,5 \pm 0,067^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=7$), а ЧСС на 36 ± 2 уд/мин ($p < 0,05$, $n=7$). Через 40-60 минут после акупунктурного воздействия на аналоги БАТ температура тела и ЧСС нормализовались.

Одной из главных причин быстрого снижения температуры тела под влиянием иглоукалывания в аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 было

усиление теплоотдачи. Уже через 15 минут акупунктурного воздействия возникает вазодилатация (температура кожи уха повышалась более чем на 2°C). На рис. 1 показано изменение ректальной температуры (ΔT_p), температуры кожи ушной раковины (T_y) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у кроликов под влиянием иглоукалывания в исследуемые БАТ.

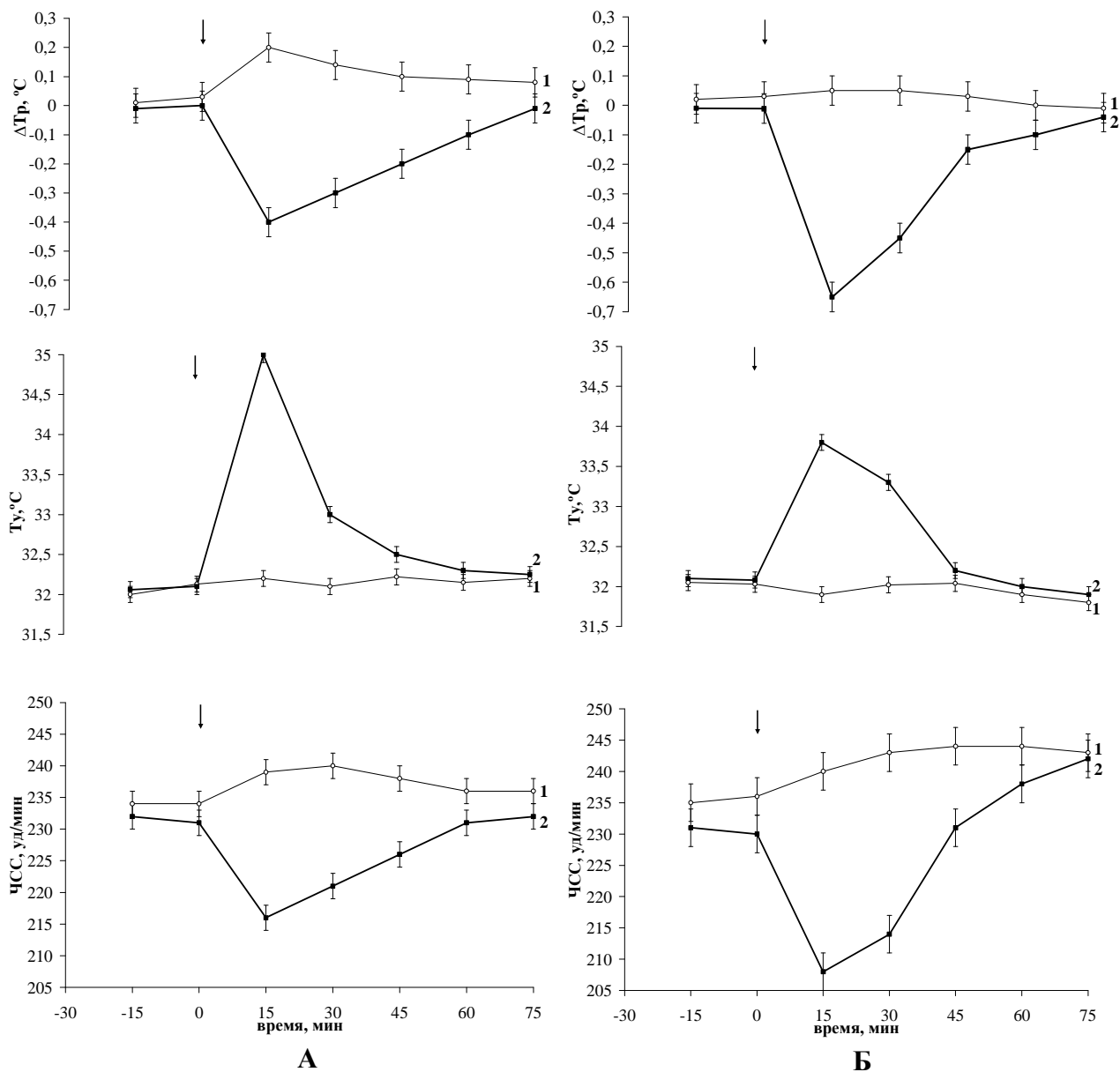


Рис.1. Изменение ректальной температуры (ΔT_p), температура кожи ушной раковины (T_y) и частота сердечных сокращений (ЧСС) у кроликов после акупунктурного воздействия на аналоги точек LU-11 и LI-1 (А), LI-11 и TH-5 (Б): 1 – контроль (АП воздействие вне аналогов БАТ); 2 – опыт (АП воздействие в аналогии БАТ). Стрелка – момент акупунктурного воздействия.

Введение в кровоток кроликам ($n=10$) ЛПС в дозе $0,5$ мкг/кг приводило к быстрому нарастанию ректальной температуры. Температура повышалась на $0,6^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$), $1,1^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$), $1,5^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) через 30, 60 и 120 минут после введения препарата соответственно. Температура кожи уха у кроликов при этом понижалась более чем на 2°C .

В опытах на кроликах показано, что акупунктурное воздействие на аналоги БАТ способно приводить к изменению процессов теплообмена и температуры тела, как у интактных, так и у лихорадящих животных. Направленность и выраженность изменений зависит от «активных точек», подвергшихся иглоукалыванию, их сочетания.

Акупунктурное воздействие на аналоги БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 в условиях пирогеналовой лихорадки приводило через 15 минут от момента начала иглоукалывания к понижению ректальной температуры на $0,7^{\circ}\text{C}$ и $0,8^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=8$) соответственно.

Иглоукалывание в аналогах БАТ St-36 и HC-6 не отражалось на развитии гипертермии, вызываемой пирогеналом. Антипиретический эффект акупунктуры сохранялся в течение 40–50 минут. Понижение температуры тела у лихорадящих животных отмечалось и при повторном иглоукалывании. Повторное акупунктурное воздействие через 120 минут после введения ЛПС на аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 приводило к более выраженному, по сравнению с однократным, снижению температуры тела на $1,0\pm 0,09^{\circ}\text{C}$ ($n=10$, $p<0,05$) и $0,9\pm 0,08^{\circ}\text{C}$ ($n=10$, $p<0,05$) соответственно. Антипиретический эффект как однократного, так и повторного акупунктурного воздействия в значительной мере был обусловлен усилением процессов теплоотдачи. Признаком усиления теплоотдачи было повышение температуры кожи уха (вследствие расширения кровеносных сосудов). Так, температура кожи уха через 15 минут после однократного иглоукалывания в точках LU-11 и LI-1 повышалась на $3,0\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=9$) и на $5,0\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=10$) после повторного иглоукалывания.

Внутривенное введение кроликам ($n=8$) ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг (препарат в данной дозе не влияет на температуру тела в нормальных условиях) за 30 мин до иглоукалывания препятствовало снижению ректальной температуры после акупунктурного воздействия в аналогах БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5.

В другой серии опытов ингибитор NO-синтазы L-NAME вводили внутривенно за 30 мин до внутривенной инъекции ЛПС и на 60-й мин развития лихорадки осуществляли иглоукалывание в аналогах БАТ LU-11 и LI-1 (рис. 2). Через 15 мин после акупунктурного воздействия ректальная температура у опытных кроликов снижалась на $0,2^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=7$), у животных контрольной группы, получивших внутривенно за 30 мин до введения ЛПС бидистиллированную воду, аналогичное воздействие через 15 мин после иглоукалывания вызывало снижение температуры тела на $0,7^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=8$). Температура кожи уха у лихорадящих животных, предварительно получивших до инъекции ЛПС L-NAME повышалась на $0,8^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$, $n=7$) после

иглоукалывания в аналоги БАТ LU-11 и LI-1, а у кроликов в контроле – на $3,1^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$).

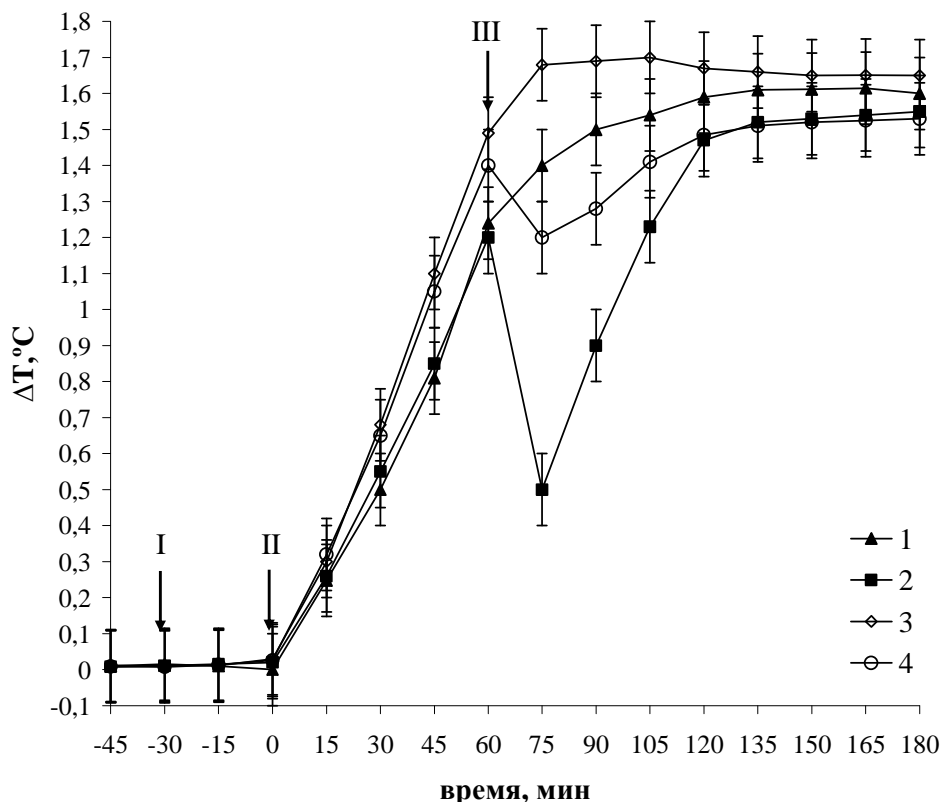


Рис.2. Влияние акупунктуры на температуру тела у кроликов с эндотоксиновой лихорадкой в условиях действия в организме L-NAME (25 мг/кг): 1 – бидист. вода + ЛПС + АП вне БАТ ($n=8$); 2 – бидист. вода + ЛПС + АП в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 ($n=8$); 3 – L-NAME + ЛПС + АП вне БАТ ($n=7$); 4 – L-NAME + ЛПС + АП в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 ($n=7$). I (стрелка) – момент внутривенного введения L-NAME или бидист. воды в контроле; II (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг); III (стрелка) – момент акупунктурного воздействия в аналоги БАТ LU-11 и LI-1 или вне аналогов БАТ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что NO может принимать участие в механизмах реализации воздействия акупунктуры на температуру тела, на процессы теплообмена и сосудистые терморегуляторные реакции. Результаты выполненных опытов позволяют заключить, что в механизме гипотермического и антипиретического действия акупунктуры, в развитии эффекторных терморегуляторных реакций организма на иглоукалывание в аналоги БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 важная роль принадлежит активности NO-синтазы, процессу образования в организме NO. Очевидно, что иглоукалывание может быть использовано в качестве одного из эффективных методов регуляции теплообмена.

Заключение

1. Воздействие акупунктуры на аналоги биологически активных точек шао-шан (LU-11) и шан-ян (LI-1), цюй-чи (LI-11) и вай-гуань (TH-5), цзу-сань-ли (St-36), ней-гуань (HC-6), а также жень-чжун (GV-26) у кроликов приводит к изменениям показателей теплообмена. Иглоукалывание в аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 у экспериментальных животных сопровождается понижением, а в аналоги точек St-36 и HC-6, GV-26 – повышением температуры тела.

2. Воздействие иглоукалывания на аналоги БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 в условиях эндотоксической лихорадки оказывает выраженный антипиретический эффект у кроликов.

3. Активность синтазы монооксида азота имеет важное значение для формирования терморегуляторных реакций на акупунктурное воздействие в аналогах биологически активных точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 у кроликов. Угнетение образования в организме монооксида азота метиловым эфиром N⁶-нитро-L-аргинина устраняет гипотермический эффект иглоукалывания в аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 и ослабляет антипиретический эффект акупунктуры в аналоги точек LU-11 и LI-1.

4. Иглоукалывание может быть использовано в качестве одного из эффективных способов регуляции теплообмена и понижения температуры тела при лихорадочных состояниях.

Литература

1. Линь, Ч. Клиническая акупунктура: Практ. рук. / Ч. Линь, М. Штереншис. – Ростов н/Д: Феникс, 2004. – 272 с.

2. Лувсан, Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Г. Лувсан. – М.: Вариант, 1991. – Часть I – 192 с.

3. Табеева, Д.М. Иглоукалывание / Д.М. Табеева. – М.: Ратмос, 1994. – 469 с.

4. Lee, A., Chan, S. Acupuncture and anaesthesia / A. Lee, S. Chan // Best Practice And Research Clinical Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 303-314.

5. Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labour: a randomized double-blind placebo-controlled trial / A.S. Chao [et al.] // Pain. – 2007. – Vol. 127, № 3. – P. 214-220.

6. Antipyretic action of peripheral stimulation with electroacupuncture in rats / J.Q. Fang [et al.] // In Vivo. – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 503-510.

7. 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.

8. Electroacupuncture up-regulates natural killer cell activity. Identification of genes altering their expressions in electroacupuncture induced up-regulation of natural killer cell activity / C.K. Kim [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2005. – Vol. 168, № 1-2. – P. 125-131.

9. Modulation of natural killer cell activity affected by electroacupuncture through lateral hypothalamic area in rats / G.S. Choi [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2002. – Vol. 329, № 1. – P. 1-4.
10. Repeated acupuncture treatment affects leukocyte circulation in healthy young male subjects: a randomized single-blind two-period crossover study / A. Kou [et al.] // *Brain behav. immun.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 318-324.
11. The effect of acupuncture on natural killer cell activity / T. Hisamitsu [et al.] // *International Congress Series.* – 2002. – Vol. 1238. – P. 125-131.
12. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В.П. [и др.] – М.: Наука. 1998. – 159 с.
13. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // *News Physiol. Sci.* – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 30-36.
14. Гурин, А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе / А.В. Гурин // *Успехи физиол. наук.* – 1997. – Т.28, №1. – С. 53-60.
15. Степанова, Н.А. О роли монооксида азота в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Н.А. Степанова, Ф.И. Висмонт // *Белорусский медицинский журнал.* – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 94-96.