

Ф.И.ВИСМОНТ, Е.А.ТРЕТЬЯКОВИЧ
**К МЕХАНИЗМУ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
АКУПУНКТУРЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ**

В опытах на кроликах показано, что акупунктурное воздействие на аналоги ряда биологически активных точек в норме может приводить как к понижению, так и к повышению температуры тела и активности ГГНС. Установлено, что иглоукалывание точек ШАО-ШАН(LU-11) и ШАН-ЯН(LI-1), ЦЮЙ-ЧИ(LI-11) и ВАЙ-ГУАНЬ(TH-5), а также ДА-ЧЖУЙ(GV-14) и ШАО-ФУ(Ht-8) оказывает выраженный антипиретический эффект в условиях эндотоксिनотической лихорадки. Выявлено, что в механизмах антипиретического действия иглоукалывания в аналоги точек LI-11 и TH-5, LU-11 и LI-1 в условиях эндотоксिनотической лихорадки важная роль принадлежит активности ГГНС.

Ключевые слова: эндотоксिनотическая лихорадка, акупунктура, жаропонижающее действие, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС).

F. I. VISMONT, E. A. TRETYAKOVICH TO THE MECHANISM OF THE ANTIPIRETTIC EFFECT OF ACUPUNCTURE DURING THE EXPERIMENTAL ENDOTOXIN INDUCED FEVER

In experiments on rabbits it was shown that acupunctural stimulation of some analogous bioactive points results in falling or rising of body temperature and activity of HPAS. It was established that stimulation of LU-11 and LI-1, LI-11 and TH-5, GV-14 and Ht-8 analogous of acupuncture points makes expressive antipyretic effect during the endotoxin induced fever. Revealed that HPAS plays important role in mechanisms of antipyretic effect while LU-11 and LI-1, LI-11 and TH-5 analogous points are stimulated.

Key words: endotoxin induced fever, acupuncture, antipyretic effect, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HPAS).

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, 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 [2,3,6]. Появляются сведения о влиянии воздействия акупунктуры на иммунологические процессы и терморегуляцию [1,5,14,19]. Однако по проблеме влияния иглоукалывания на температуру тела, по механизмам реализации его воздействия на терморегуляцию в литературе имеются лишь разрозненные, единичные сведения противоречивого характера.

Целью настоящей работы было изучить влияние иглоукалывания ряда различных биологически активных точек (БАТ) на терморегуляцию у кроликов в норме и при эндотоксиновой лихорадке и выявить возможные эффекторные процессы и механизмы, через которые реализуется это влияние.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Для создания общепринятой экспериментальной модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) - пирогенал (производство бакпрепаратов НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, Россия), который вводили кроликам однократно в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/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 изменению 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 3-4 часов. Частоту дыхания (ЧД) у кроликов регистрировали с помощью угольной манжетки, находящейся на грудной клетке, и записывали на бумаге с помощью 4-х канального чернильнопишущего электрокардиографа в определенные интервалы времени. 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. Регистрация ЭКГ велась одновременно с регистрацией ЧД на ленте 4-х канального электрокардиографа через 5,10,15 и т.д. минут после акупунктурного воздействия.

Акупунктурное воздействие на аналоги БАТ осуществляли как у интактных кроликов в течение 45 секунд, 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 3 мм. Поиск БАТ осуществлялся по анатомо-топографическим признакам и специальным картам. В контрольных сериях животным делали иглоукалывание вне БАТ.

Кровь для исследования у контрольных и опытных групп животных бралась из краевой вены уха за максимально возможно короткое время. Содержание гормонов в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов соответствующих фирм: адренкортикотропного гормона – “Sorin Biomedica”(Италия), кортизола – наборами производства ИБОХ АН РБ. Радиоактивность проб определяли на жидкостно-сцинтилляционном счетчике LS-5500 “Beckman”(США).

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), ДА-ЧЖУЙ(GV-14), ЦЗУ-САН-ЛИ(St-36), ШАН-ЯН(LI-1), ЦОЙ-ЧИ(LI-11), ВАНЬ-ГУАНЬ(TH-5), НЕЙ-ГУАНЬ(HC-6), ШАО-ФУ(Ht-8), ХЭ-ГУ(LI-4), ГУАНЬ-ЧУН(TH-1), ФУ-ЯН(BI-59), САНЬ-ИНЬ-ЦЗЯО(SP-6), БАЙ-ХУЭЙ(GV-20), ЧЖЭ-ЦЗИНЬ(GV-23) на температуру тела. При выборе БАТ для иглоукалывания мы исходили из данных литературы, которые свидетельствовали о влиянии стимуляции указанных точек на температуру кожных покровов, сосудистые и иммунные реакции здоровых и больных людей[3,5,16,21].

Опыты показали, что акупунктурное воздействие способно приводить как к понижению, так и к повышению температуры тела, активности ГНС у экспериментальных животных в норме. Направленность и выраженность изменений зависит от «активных точек», подвергшихся иглоукалыванию, их сочетания. Выявлено, что наиболее выраженное влияние на температуру тела оказывает стимуляция иглоукалыванием следующих комбинаций БАТ: LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5, St-36 и HC-6, а также GV-14 и Ht-8.

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. 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. 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 40 – 50 минут после воздействия на аналоги БАТ температура тела и ЧСС нормализовались. 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.

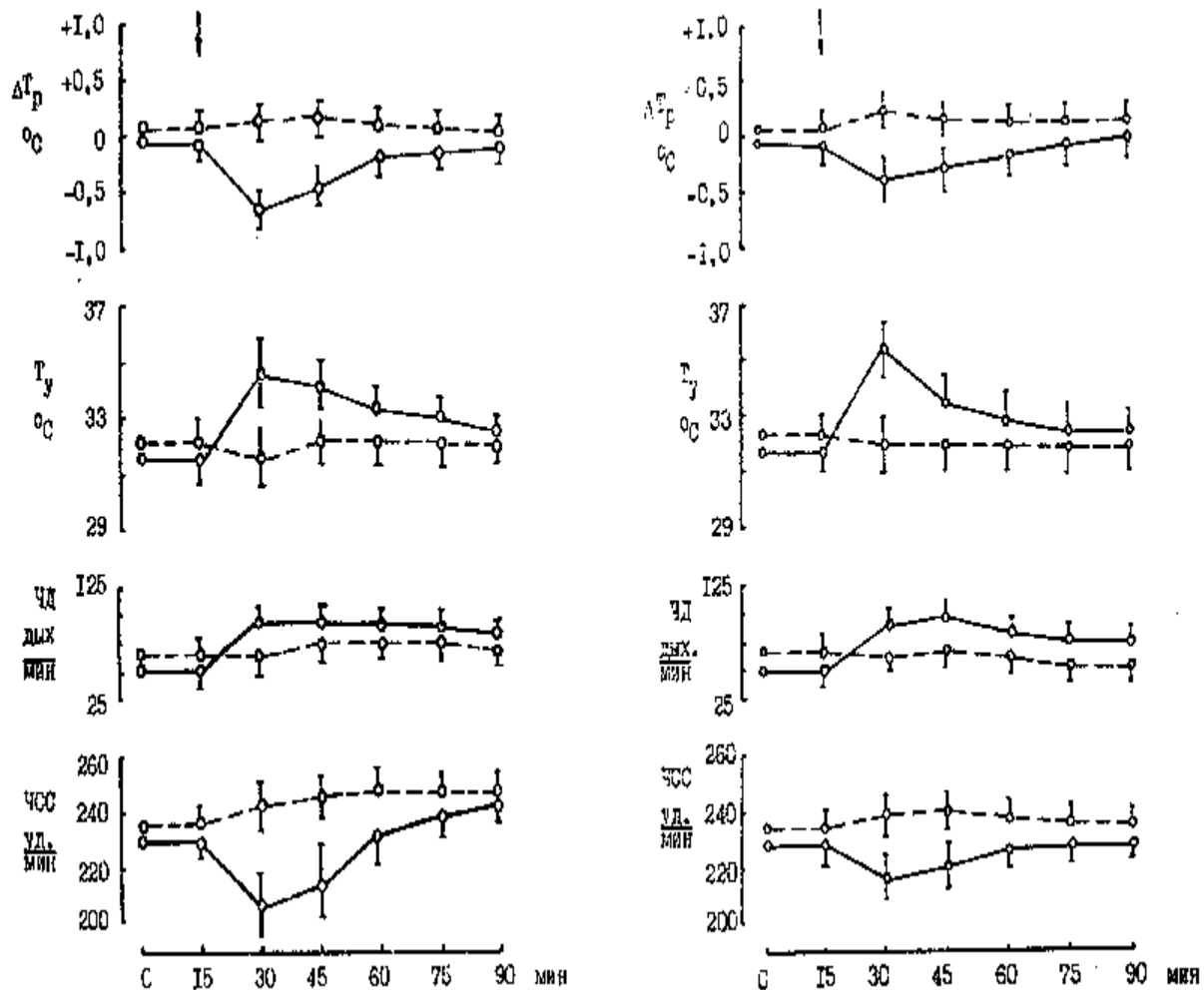


Рис. 1. Изменение температуры тела (ΔT_p), температуры кожи ушной раковины (T_y), частоты дыхания (ЧД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у кроликов после акупунктурного воздействия на аналоги точек LI-11 и TH-5 (А), LU-11 и LI-1 (Б).

Пунктирная линия – динамика изменений у контрольной группы животных. Сплошная линия – динамика изменений у опытной группы животных. Стрелкой указан момент начала акупунктурного воздействия.

Одной из главных причин быстрого снижения температуры тела под влиянием иглоукалывания в аналоги точек LI-11 и TH-5, LU-11 и LI-1 было усиление теплоотдачи. Уже через 15 минут акупунктурного воздействия возникает вазодилатация (температура кожи уха повышалась более чем на 2°C) и некоторое повышение частоты дыхания. На рис.1 показано изменение температуры тела (ΔT_p), температуры кожи ушной раковины (T_y), частоты дыхания (ЧД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у кроликов под влиянием иглоукалывания в исследуемые БАТ.

Развитие терморегуляторных реакций на иглоукалывание у кроликов сопровождалось изменением активности ГНС. Концентрация АКТГ и кортизола в плазме крови у кроликов через 15 минут после акупунктурного воздействия на аналоги точек LI-11 и TH-5, LU-11 и LI-1 повышалась до 170,6% ($p < 0,05$, $n = 7$) и 149,1% ($p < 0,05$, $n = 6$), 148,7% ($p < 0,05$, $n = 6$) и 153,3% ($p < 0,05$, $n = 7$), соответственно, по сравнению с уровнем контрольной группы (иглоукалывание вне точек акупунктурного воздействия).

Воздействие акупунктуры на аналоги БАТ St-36 и HC-6 приводило через 15 минут после иглоукалывания к понижению уровня АКТГ и кортизола в крови на 30,1% ($p < 0,05$, $n=7$) и 23,2% ($p < 0,05$, $n=7$) по сравнению с уровнем гормонов в плазме крови у контрольных животных (иглоукалывание вне точек акупунктурного воздействия), который составлял $870 \pm 73,6$ нг/л и $79,5 \pm 7,81$ мкг/л соответственно.

Введение в кровотоки кроликам ($n = 10$) бактериального эндотоксина пирогенала (ЛПС) в дозе 0,5 мкг/кг приводило к быстрому нарастанию ректальной температуры. Температура повышалась на $0,6^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$), $1,1^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$), $1,5^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$) через 30, 60 и 120 минут после введения препарата и достигала $39,2 \pm 0,12^\circ\text{C}$, $40,0 \pm 0,11^\circ\text{C}$, $40,4 \pm 0,11^\circ\text{C}$ соответственно. Температура кожи уха у кроликов при этом повышалась 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 точек БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5, а также GV-14 и Ht-8 в условиях пирогеналовой лихорадки приводило через 15 минут от момента начала иглоукалывания к понижению ректальной температуры на $0,7^\circ\text{C}$, $0,8^\circ\text{C}$ и на $0,5^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$), соответственно (рис. 2). Иглоукалывание в аналогах БАТ St-36 и HC-6 не отражалось на развитии гипертермии, вызываемой пирогеналом.

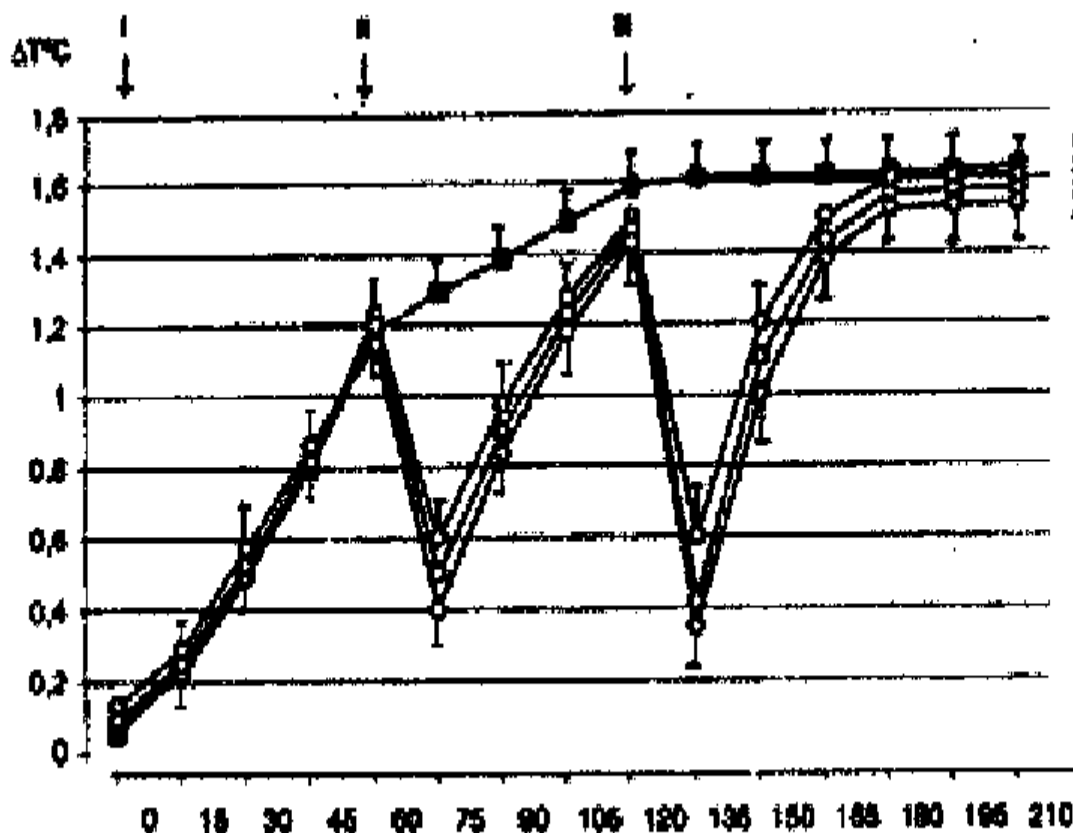


Рис.2 Изменение температуры тела у кроликов после акупунктурного воздействия в условиях пирогеналовой лихорадки
1 – контроль (ЛПС+иглоукалывание вне точек акупунктуры, n=10);
2 – ЛПС+иглоукалывание в аналогах точек GV-14 и Ht-8 (n=8);
3 – ЛПС+ иглоукалывание в аналогах точек LI-11 и TH-5 (n=8);
4 – ЛПС+ иглоукалывание в аналогах точек LU-11 и LI-1 (n=8);
I - (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг);
II - (стрелка) – момент первого акупунктурного воздействия;
III - (стрелка) – момент повторного акупунктурного воздействия

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 пирогенала на аналоги точек LU-11 и LI-1, LI-11 и TH-5 (рис.2) приводило к более выраженному снижению температуры тела (на 1,0 – 1,2°C, n=8, p<0,05) по сравнению с однократным. 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) и ЧД. Так, температура кожи уха через 15 минут после однократного иглоукалывания в точках LU-11 и LI-1 повышалась на 3,0±0,4°C (p<0,05, n=9) и на 5,0±0,4°C (p<0,05, n=10) после повторного иглоукалывания.

В специальной серии опытов установлено, что у животных, подвергшихся предварительному (за 30 минут до инъекции пирогенала) троекратному акупунктурному воздействию на аналоги точек LU-11 и LI-1 достоверно ослабляется гипертермический эффект вводимого внутривенно экзогенного пирогена – бактериального липополисахарида пирогенала. Предварительное иглоукалывание сокращало как длительность пирогеналовой лихорадки (с 4-5 часов до 3 часов), так и ее выраженность. Установлено, что животные, подвергшиеся акупунктурному воздействию на аналоги точек LU-11 и LI-1 до инъекции ЛПС, отвечают на внутривенное введение экзогенного пирогена не только менее выраженной гипертермией, но и более значительным повышением уровня АКТГ и кортизола в крови, чем животные контрольной группы. Введение в кровотоки кроликам бактериального эндотоксина через 120 минут после инъекции, в условиях предварительного иглоукалывания вне точек акупунктуры, приводило к повышению уровня АКТГ и кортизола в плазме крови на 141,2% (p<0,05, n=7) и 93,1% (p<0,05, n=7), соответственно. Действие ЛПС через 120 минут после введения препарата в условиях предварительного воздействия акупунктуры на аналоги точек LU-11 и LI-1 сопровождалось у животных возрастанием концентрации АКТГ и кортизола в плазме крови на 312,8% (p<0,05, n=6) и 290,5% (p<0,05, n=6). Концентрация АКТГ и кортизола в плазме крови животных контрольной группы (через 120 минут после внутривенного введения бидистиллированной воды в условиях иглоукалывания вне точек акупунктуры составляла 780±71,5 нг/л (n=7) и 66,5±3,78 мкг/л (n=7).

Следовательно, полученные данные дают основания заключить, что акупунктурное воздействие на БАТ у кроликов способно приводить к изменению показателей теплообмена и активности ГГНС как в норме, так и в условиях эндотоксиновой лихорадки. Под влиянием иглоукалывания аналогов БАТ LU-11 и LI-1, LI-11 и ТН-5 у кроликов усиливаются процессы, приводящие к снижению температуры тела и к повышению уровня АКТГ и кортизола в крови. Воздействие акупунктуры на аналоги БАТ St-36 и HC-6 приводит к повышению температуры тела и снижению уровня АКТГ и кортизола в крови.

Известно, что гормоны ГГНС АКТГ и кортизол, наряду с выполнением своих специфических функций, участвуют в терморегуляции в норме [11,15,18], а также препятствуют быстрому подъему температуры тела при лихорадочных состояниях [12], угнетают активность центральных механизмов, регулирующих термогенез и консервацию тепла [10,17].

Следовательно, на основании этих данных можно предположить важное значение гормонов ГГНС АКТГ и кортизола в механизмах реализации антипиретического действия иглоукалывания в аналогах БАТ LU-11 и LI-1 на терморегуляцию в условиях лихорадки, вызываемой бактериальным эндотоксином. Полученные результаты и сделанные на их основе предположения согласуются с данными литературы, в которых указывается, что в механизмах реализации акупунктурного воздействия на организм, в частности, в механизмах противовоспалительного действия важную роль играет активация ГГНС [3,20]. Такая возможность вероятна потому, что АКТГ и глюкокортикоиды способны оказывать влияние на пептидгидролазную активность [7]. А, как известно, протеолитические ферменты играют важную роль в активации фосфолипазы А₂ и, как следствие, в процессах образования простагландинов [8,9] – потенциальных «медиаторах» лихорадочной реакции [4,13].

Таким образом, как следует из результатов исследований, полученных на кроликах, есть основания заключить, что акупунктурное воздействие на аналоги ряда БАТ у кроликов может приводить как к понижению, так и к повышению температуры тела, а также оказывать выраженный антипиретический эффект в условиях гипертермии, вызываемой бактериальным эндотоксином (пирогеналом). По-видимому, активность ГГНС играет важную роль в механизмах реализации антипиретического действия акупунктуры при стимуляции аналогов точек LI-11 и ТН-5, LU-11 и LI-1 в условиях эндотоксиновой лихорадки, а иглоукалывание может быть использовано в качестве одного из эффективных методов регуляции теплообмена и понижения температуры тела при лихорадочных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт Ч.И., Гурин В.Н. Влияние салицилата натрия на антипиретический эффект акупунктуры у кроликов // Докл. АН Беларуси. – 1993. – Т.37, №3. – с. 82-84.
2. Вогралик В.Г., Вогралик М.В. Иглоукалывание. Горький, 1988. – 235с.

3. Гаваа Лувсан Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. Информационно-коммерческая вирма "Вариант". 1991. – Часть I – III. – 576 с.
4. Гурин В. Н. Центральные механизмы терморегуляции. – Мн.: Беларусь, 1980. – 122с.
5. Неженцев М.В., Александров С.И. Жаропонижающая активность акупунктуры и ее усиление под влиянием анаприлина //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – Т.113, N 3. – С 288-290.
6. Овечкин А.М. Основы чжен-цзю терапии.Саранский филиал СП "Норд"Саранск,1991. - 417с.-
7. Таратута О. В., Сигидин Я. А., Азизов Ю. М., Хургин У. И. Взаимодействие антиревматических препаратов с протеолитическими ферментами//Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т.19, Вып.4. – с. 394-396.
8. Шварц Г. Я., Пасхина Т. С., Якубовская Р. И. Сравнительная оценка действия нестероидных противовоспалительных препаратов на калликреин плазмы крови и биохимические эффекты брадикинина//Фармакология и токсикология. – 1984. – Т.47, N4. – с.74-81.
9. Шереметьев Ю. А., Левин Г. Я., Штыхно Ю. М., Удовиченко В. И. Влияние трипсина на внутрисосудистую агрегацию эритроцитов// Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т.89, N6. – с.671-673.
10. Clark W. G., Lipton J. M. Brain and pituitary peptides in thermoregulation//Pharmacol. and Ther. – 1983. – Vol.22, N2. – P. 249-297.
11. Cooper K. E. Endogenous Antipyresis (A Review)//Neuroscience. – 1987. – Suppl. to Vol. 22. - P.571.
12. Douglas W. W., Paton W. D. The hypothermic and antipyretic effect of preparations of ACTH//Lancet. – 1952.-Vol.134. – P. 342-345.
13. Feldberg W., Milton A. S. Prostaglandins and body temperature//Handbook of experimental pharmacology. – Berlin – Heidelberg – New York. – 1978. – P.-617-656.
14. Gang-Sun Son, Hi-Joon Park, Oh-Bin Kwon, Sung-Cherl Jung, Hyung-Cheul Shin, Sabina Lim. Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 mRNAs in the hypothalamus of rats // Neuroscience Letters. – 2002. - Vol. 819.-P.45-48.
15. Glyn J. R., Lipton J. H. Hypothermic and antipyretic effects of centrally administered ACTH (1-24) and β -melanotropin//Peptides. – 1981. – Vol.2. – P.177-187.
16. Kolodziejczyk J. Reakcje naczynioruchowe wywołane akupunkturą//Akupunktura Polska. – 1990. – Vol.7, N1-2. – P.58-77.
17. Lipton J. M., Glyn J. R. Central administration of peptides alter's thermoregulation in the rabbit//Peptides. – 1990. – Vol.1, N1. – P.15-18.
18. Lipton J. M., Glyn J. R., Zimmer J. A. ACTH and β -melanotropin in central temperature control//Feder. Proc. – 1981. – Vol. 40, N13. – P.2760-2764.
19. Lin MT,Chandra A, Chen-Yen SW. Effects of needle stimulation of acupuncture loci Nei-Knan(EH-6), Tsu-San-Li (St-36), San-Yin-Chiao (Sp-6) and Chu-Chin (Li-11) on cutaneous temperature and pain threshold in normal adults // Am.J.Clin.Med. – 1981. – Vol.9, N4.- P.305-314.

20. Sciesinski K. Wplyw akupunktury na układ adpornosciowy organsimow swierzecych//Akupunktura Polska. – 1990. – Vol.7, N1-2. – P.26-35.
21. Wu C. C., Houg Y. H. Preliminary observations on the antipyretic effect of acupuncture point Ta Chuei (VG-14) on experimentally induced fever in rabbits//Bull. Tapei med. Coll. – 1977. – P.1-10.