

УДК 574.24

МЕТААНАЛИЗ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС ПРИ КОЛЕБАНИЯХ ТЕМПЕРАТУРЫ

© 2021 г. Н.В. Кузьменко*, **, Н.С. Щербак**, М.Г. Плисс*, **, В.А. Цырлин*, М.М. Галагудза*

*Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.01.2020 г.

После доработки 11.02.2021 г.

Принята к публикации 31.08.2021 г.

Представлен метаанализ результатов проведенных на крысах исследований влияния гипо- и гипертермии на функционирование сердечно-сосудистой системы. Для метаанализа были отобраны 25 публикаций из базы PubMed, в которых исследовалось влияние нагревания и охлаждения всего тела бодрствующих нормотензивных взрослых крыс на параметры гемодинамики (артериальное давление и частоту сердечных сокращений). Было исследовано влияние кратковременной существенной гипертермии (40–43°C), продолжительной умеренной гипертермии (32–34°C), кратковременной и продолжительной гипотермии (4–9°C, внезапной и постепенной, с изменением и без изменения фотопериода). Показано, что характер изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений у нормотензивных бодрствующих крыс при колебаниях температуры окружающей среды будет определяться не только вектором изменения температуры, но также амплитудой, внезапностью, продолжительностью и сопутствующими условиями (например, длительностью фотопериода).

Ключевые слова: гипертермия, гипотермия, акклиматизация, артериальное давление, сердечный ритм.

DOI: 10.31857/S0006302921060156

Теплокровные животные (птицы и млекопитающие) способны сохранять постоянную температуру тела независимо от колебаний температуры окружающей среды, что дает им возможность поддерживать высокий уровень метаболизма в широком температурном диапазоне. Морфофизиологическую основу гомойотермии обеспечило эволюционное развитие систем, связанных с циркуляцией крови, дыханием и с развитием термоизоляции покровов тела. Важное значение в процессах терморегуляции имеют вазомоторная, дыхательная, пиломоторная реакции, а также термогенез с использованием бурого жира. Терморегуляторную стратегию животных определяют такие факторы, как размер/масса тела, густота меха, наличие безволосых участков кожи, модуляция кровотока которых играет основную роль

Сокращения: АТ₁ — ангиотензиновые рецепторы первого типа, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

при колебаниях температуры, а также характер диеты и доступность пищи [1–6].

Известно, что колебания температуры окружающей среды возбуждают кожные и внутренние терморцепторы, сигналы с которых направляются к термочувствительной преоптической области гипоталамуса, где определяется величина и характер физиологических реакций [7, 8]. Отсюда вегетативная нервная система обеспечивает серию терморегуляторных и сердечно-сосудистых реакций, направленных на уменьшение скорости изменения температуры тела. Эти реакции сопровождаются изменениями активности симпатической нервной системы, параметров гемодинамики, сосудистого сопротивления во внутренних органах и коже.

Показано, что как нагревание, так и охлаждение тела крысы сопровождаются увеличением активности симпатической нервной системы и уровня норадреналина в плазме и в гипоталамусе [9–12], а также адреналина в плазме [9–11] и мас-

сы надпочечников [13, 14]. Известно, что симпатическая нервная система способна вызывать неоднородные изменения в активности периферических симпатических нервов, чтобы избирательно контролировать регионарное кровообращение [15]. Повышение активности симпатической нервной системы обеспечивает снижение кровотока во внутренних органах в условиях гипертермии и сужение сосудов кожи в условиях гипотермии. Повышение активности симпатической нервной системы при гипертермии (41°C) было установлено при регистрации на почечных, надпочечниковых, селезеночных и поясничных симпатических нервах крыс [16], в то же время активность симпатических нервов, иннервирующих хвост, уменьшалась [17]. Воздействие холода повышает у крыс активность симпатических нервов, иннервирующих сосуды хвоста и межлопаточную бурю жировую ткань, опосредуя вазоконстрикцию и теплопродукцию [3, 18]. Было установлено, что при гипотермии наблюдается повышение активности тирозингидроксилазы в норадренергических нейронах locus coeruleus (на 164%), а также в надпочечниках (на 167–330%) [19], в то время как длительное воздействие умеренного тепла (34°C) вызывает снижение на 20–37% активности этого фермента в различных регионах ствола головного мозга (в locus coeruleus, в черной субстанции, в дорсомедиальной области продолговатого мозга) и увеличение в надпочечниках (на 31%) [20]. В экспериментах показано, что как гипертермия, так и гипотермия уменьшают вазоконстрикторную реакцию аорты на агонисты адренорецепторов [21–23] и барорефлекторную чувствительность [11, 24].

Нейропептид Y, как и норадреналин, является важным симпатическим нейротрансмиттером, участвующим в нейроваскулярной регуляции [25]. Эксперименты на крысах показали, что при воздействии холода уровень нейропептида Y значительно увеличивается в плазме, надпочечниках и гипоталамусе (в медиальной преоптической области, паравентрикулярном ядре, вентромедиальном ядре, дорсомедиальном ядре и латеральной области) [26–28]. Кроме того, обнаружено, что прессорный ответ на холод частично опосредуется данным пептидом [26].

Установлено, что температурный стресс активирует ренин-ангиотензиновую систему. Так у крыс, содержащихся при низкой температуре (4–5°C), увеличивается концентрация ангиотензина II в плазме, а также уровень мРНК ангиотензиногена и ангиотензиновых рецепторов первого типа (AT₁) в крови и в головном мозге [29, 30]. Ангиотензин II способствует прессорной реакции на гипотермию, которая предотвращается или существенно ослабляется генетической делецией ангиотензиногена или гена AT₁-рецепторов [31, 32],

ингибиторами синтеза ренина [33] и ангиотензинпревращающего фермента [34], а также блокаторами AT₁-рецепторов [35, 36]. Эксперименты с антагонистом AT₁ рецепторов (лозартаном) показали, что ангиотензин II участвует в прессорной реакции и на гипертермический стресс (42°C) [37]. Кроме того, при гипертермии (41.5°C) снижается сосудистая реактивность на экзогенный ангиотензин II [21].

Показано, что у крыс, содержащихся в холодных условиях, повышен уровень эндотелина-1 в сердце, почках, артериальной стенке, но не в плазме [38]. Кроме того, при гипотермии у крыс плотность рецепторов эндотелина типа A в сердце и почках увеличивается, а плотность рецепторов эндотелина типа B – уменьшается [38]. Сосудосуживающий эффект эндотелина-1 в основном обусловлен активацией рецепторов эндотелина типа A [39]. Также установлено, что активация рецепторов эндотелина типа A играет важную роль в патогенезе гипертрофии миокарда [40].

Оксид азота (NO) является важным сосудорасширяющим агентом, который участвует в регуляции артериального давления и функции эндотелия. Исследования показали, что уровни содержания нитритов и нитратов в плазме и моче были снижены у животных, подвергшихся воздействию холода [41]. В условиях гипертермии (41–42°C), напротив, наблюдали увеличение концентрации NO в сердце и сосудах [42, 43]. При этом предварительная адаптация к гипертермии существенно снижала рост уровня NO на тепловой стресс [44].

После острой гипертермии (42°C) наблюдали увеличение релаксации аорты, брыжеечной и коронарной артерий на обработку ацетилхолином [45]. В экспериментах было показано значительное увеличение в плазме у крыс в условиях теплового стресса такого вазодилататора, как пептид, генетически родственному кальцитонину, а также вазорелаксация на его введение [46].

Таким образом, как гипертермия, так и гипотермия сопровождаются изменением активности симпатической нервной системы, концентраций различных вазоактивных веществ, что не может не внести существенные изменения в функционирование сердечно-сосудистой системы. Установлено, что при воздействии холода увеличивается минутный объем кровообращения и ударный объем [47], а также кровотоков в висцеральных органах, скелетных мышцах и бурой жировой ткани, в то же время кровотоков в коже уменьшается [48]. При гипертермии уменьшается кровотоков в висцеральных органах и увеличивается в диафрагме и на участках повышенной теплоотдачи (непокрытые шерстью участки) без существенного изменения минутного объема кровообращения [49]. Основная цель сердечно-сосудистого ответа



Рис. 1. Стратегия и критерии при отборе публикаций, блок-схема в соответствии с Рекомендационными предписаниями для системных обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>).

при колебаниях температуры окружающей среды – это поддержание постоянной температуры ядра, которое реализуется через отдачу тепла во вне при гипертермии и через повышение скорости обмена веществ при гипотермии. В данной работе мы провели метаанализ результатов экспериментальных работ, посвященных изучению изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при гипер- и гипотермии у бодрствующих нормотензивных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск работ осуществляли в базе PubMed без ограничения по году публикации. Были использованы следующие ключевые слова: «cooling», «heating», «blood pressure», «heart rate», «rats». Всего было найдено 253 публикации, из них 3 обзора. Для метаанализа были отобраны 25 публикаций из PubMed, в которых исследовалось влияние нагревания (6 работ) и охлаждения (19 работ) всего тела крысы на параметры гемодинамики (рис. 1, табл. 1). Обязательным условием было проведение эксперимента на здоровых (нормотензивные линии), интактных (ложнооперированных), мо-

лодых или зрелых (но не старых) крысах. Для исследования кратковременного высоко- и низкотемпературного стресса отбирали работы, выполненные только на бодрствующих крысах.

В большинстве работ (за исключением работы [57]), посвященных исследованию кратковременного температурного воздействия, авторы не использовали контрольных животных, а сравнивали результаты воздействия с исходными параметрами. Также в двух работах [26, 60], изучающих влияние длительной гипотермии, оценка изменений при низкотемпературной экспозиции осуществлялась относительно исходных параметров. В остальных работах, исследующих влияние длительного температурного воздействия, животные были разделены на контрольную и опытную группы, но о рандомизации при выделении групп сообщается только в пяти публикациях [11, 25, 34, 57, 65].

Был проведен метаанализ исследований, посвященных влиянию на АД и ЧСС кратковременной гипертермии (амбиентная температура 40–43°C), а также продолжительной умеренной гипертермии (амбиентная температура 32–34°C)

Таблица 1. Публикации, отобранные для метаанализа

Публикация	ИФ	Воздействие	Линия крыс, пол, средняя масса	Способ регистрации параметров гемодинамики	Параметры	n_0/n_k
Кратковременная сильная гипертермия без акклиматизации						
K.C. Kregel et al., 1990 [50]	6.3	42°C, 100 мин	Sprague Dawley, самцы, 290 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС	12/12
M. Kuwahara et al., 1991 [51]	1.2	40°C, 20 мин	Wistar, самцы, 250 г	Хвостовая манжетка	АД, ЧСС	15/15
M.P. Massett et al., 2000 [24]	3.2	43°C, 60 мин	Sprague Dawley, самцы, 310 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС	6/6
C.B. Matthew, 1997 [52]	2.4	41.5°C, 30 мин	Sprague Dawley, самцы, 450 г	Телеметрия	АД, ЧСС	6/6
Длительная умеренная гипертермия без акклиматизации						
M. Horowitz and U. Meiri, 1993 [53]	3.0	34°C, 30 суток	Rattus norvegicus, самцы, 250 г	Электрокардиограф	ЧСС	25/25
C.B. Matthew, 1997 [52]	2.4	32.5°C, 14 суток	Sprague Dawley, самцы, 450 г	Телеметрия	АД, ЧСС, М	6/6
H. Nakagawa et al., 2016 [54]	2.4	33°C, 28 суток	Wistar, самцы, 345 г	Телеметрия	ЧСС	7/7
Кратковременная гипотермия без акклиматизации						
T. Ishiwata et al., 2017 [55]	2.3	5°C, 30 мин	Wistar, самцы, 330 г	Телеметрия	ЧСС	7/7
O. Kashimura, 1993 [56]	0.2	4°C, 20 мин	Wistar, самцы, 290 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС	7/7
Y.P. Liu et al., 2015 [57]	3.4	4°C, 30 мин	Sprague Dawley, самцы, 325 г	Телеметрия	АД, ЧСС	8/8
D.M. Vianna and P. Carrive, 2009 [58]	3.2	4°C, 30 мин	Wistar, самцы, 475 г	Телеметрия	АД, ЧСС	8/8
Длительная гипотермия без акклиматизации						
G.F. Chen and Z. Sun, 2006 [38]	3.3	7°C, 35 суток	Sprague Dawley, самцы, 190 г	Хвостовая манжетка	САД	7/7
M.J. Fregly et al., 1989 [59]	3.0	6°C, 28 суток	Sprague Dawley, самцы, 300 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС, М	22/24
S. Han et al., 1998 [26]	2.7	4°C, 28 суток	Sprague Dawley, самцы, 315 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС	8/8
P.E. Papanek et al., 1991 [11]	3.3	6°C, 40 суток	Sprague Dawley, самцы, 175 г	Артериальный катетер	АД, САД, ЧСС	10/10
N. Roukoyatkina et al., 1999 [60]	3.0	6°C, 56 суток	Wistar, самцы, 610 г	Хвостовая манжетка	САД, М	24/24
O. Shechtman et al., 1991 [34]	6.3	5°C, 112 суток	Sprague Dawley, самцы, 330 г	Хвостовая манжетка	САД, М	6/6
J.A. Straw and M.J. Fregly, 1967 [14]	3.0	6°C, 52 суток	Wistar, самцы, 215 г	Нет информации	ЧСС, М	7/7
Z. Sun et al., 1997 [25]	2.7	5°C, 112 суток	Sprague Dawley, самцы, 350 г	Хвостовая манжетка	САД, М	6/6
Z. Sun et al., 1999 [61]	2.7	5°C, 35 суток	Sprague Dawley, самцы, 285 г	Артериальный катетер	АД, САД	6/6
Z. Sun, 2006 [62]	3.2	5°C, 35 суток	Long-Evans, самцы, 220 г	Хвостовая манжетка	САД, М	6/6
Z. Zhu et al., 2002 [63]	3.0	5°C, 56 суток	Wistar, самцы, 225 г	Артериальный катетер	АД, САД, ЧСС	10/10
Длительная гипотермия с постепенным уменьшением температуры и длины дня						
Y. Cheng and D. Hauton, 2008 [64]	4.5	4°C, 28 суток	Wistar, самцы, 275 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС, М	6/6
D. Deveci and S. Egginton, 2007 [2]	2.5	9°C, 56 суток	Wistar, самцы, 302 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС, М	5/5
D. Hauton et al., 2011 [65]	3.0	4°C, 28 суток	Wistar, самцы, 325 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС, М	11/12
R. Sabharwal et al., 2004 [66]	2.7	5°C, 56 суток	Wistar, самцы, 300 г	Артериальный катетер	АД, ЧСС	12/14

Примечание. ИФ – импакт-фактор журнала (<https://www.scimagojr.com/>), АД – среднее артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, М – масса тела, n_0 – количество животных в опытной группе, n_k – количество животных в контрольной группе.

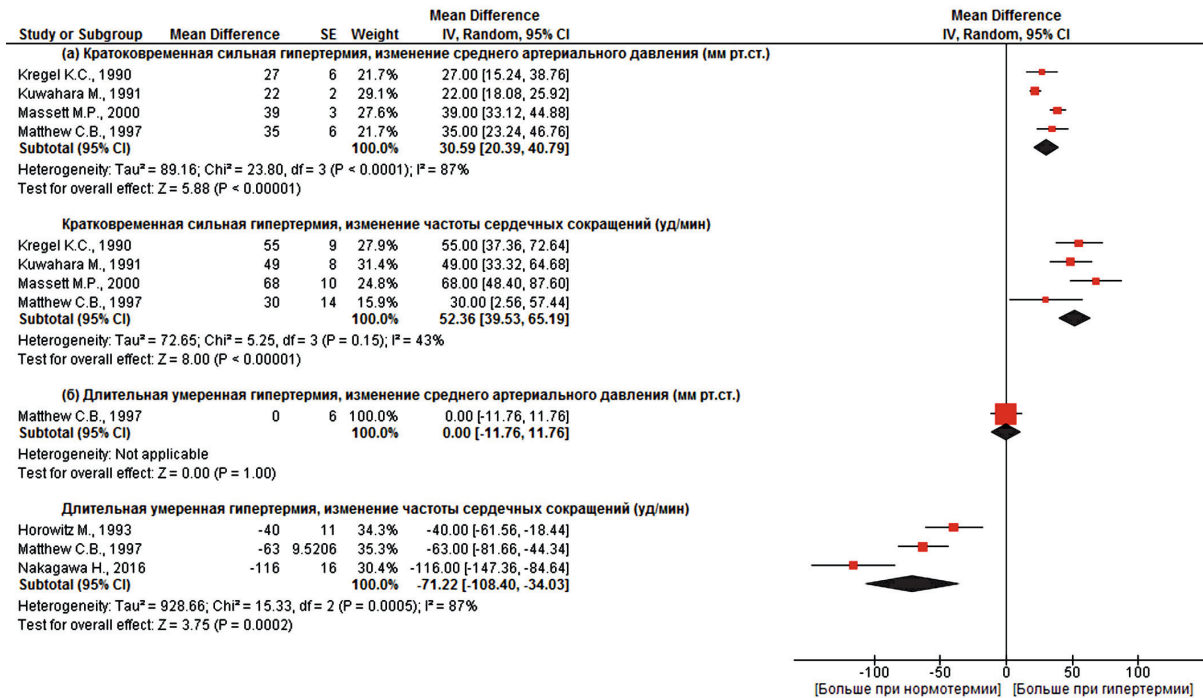


Рис. 2. Влияние гипертермии на параметры гемодинамики.

(табл. 1). Для создания гипертермии использовали инкубатор, инфракрасную лампу или климатическую камеру.

Также был проведен метаанализ экспериментальных работ, в которых изучалось кратковременное (20–30 мин) и продолжительное непрерывное воздействие (4–16 недель) охлаждения всего тела на параметры гемодинамики без предварительной акклиматизации и при постепенной, но непрерывной акклиматизации к холоду, сопровождающейся уменьшением длины дня. Гипотермические условия моделировали с помощью помещения животных в специальные климатические камеры или помещения, в которых постоянно поддерживалась температура 4–10°C. Из работ извлекали данные по АД (в мм рт. ст.) и ЧСС (уд/мин), регистрируемые в условиях нормотермии и при температурном воздействии. Также исследовалось изменение массы крыс (в граммах) после продолжительного воздействия холода в зависимости от наличия/отсутствия акклиматизации (табл. 1).

Метаанализ проводили при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), результаты представлены в виде «forest»-диаграмм. Для анализа изменений был использован тест Inverse Variance. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или случайных эффектов осуществлялся

согласно рекомендациям, данным в работе [67]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применяли Z -тест. Доверительный интервал составлял 95%. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$. В тексте данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам метаанализа и нагревание, и охлаждение вызывают существенные сдвиги параметров гемодинамики у нормотензивных крыс.

При кратковременном нагревании до 40–43°C наблюдалось увеличение АД и ЧСС (рис. 2). При нормотермии АД и ЧСС составляли в среднем соответственно 110 мм рт. ст. и 370 уд/мин, при гипертермии – 139 мм рт. ст. и 421 уд/мин.

Непродолжительное умеренное нагревание (30–38°C) вызывало у крыс уменьшение АД и ЧСС [55, 68, 69], продолжительная экспозиция (несколько недель) при температуре 32–34°C не изменяла АД [52], но по результатам трех исследований уменьшала ЧСС в среднем с 380 до 307 уд/мин (рис. 2).

Установлено, что уже приблизительно через 30 мин после экспозиции при 41–43°C в миокарде повышается экспрессия мРНК белка теплового шока типа 72, несущего цитопротективную функцию. При длительном умеренном нагревании (34°C) уровень мРНК этого белка повышает-

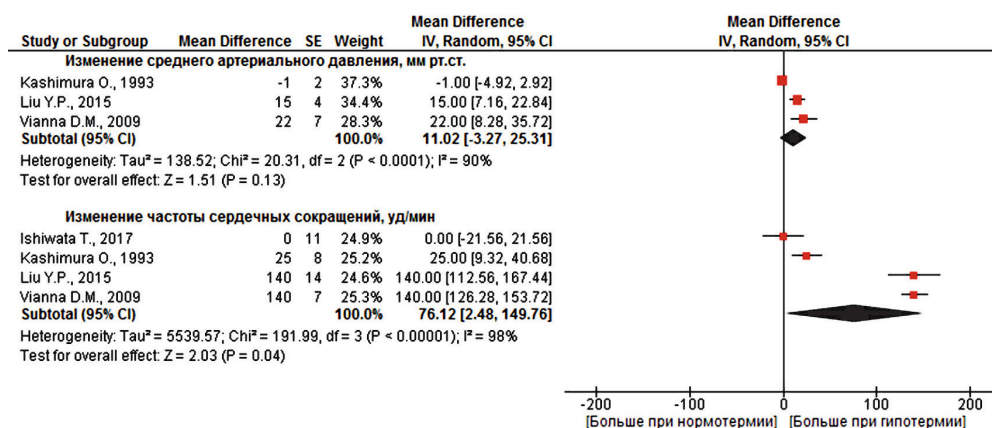


Рис. 3. Влияние кратковременной гипотермии на параметры гемодинамики.

ся в течение двух суток и затем снижается к 30-м суткам экспозиции [70]. Обширные исследования на крысах показывают, что акклиматизация к гипертермии является двухфазным процессом. Начальная фаза характеризуется усилением активности симпатической нервной системы для быстрого рассеивания тепла. В экспериментах на крысах увеличение концентрации норадреналина отмечалось не только на сильную [9], но и на умеренную гипертермию [54]. Затем возникает очевидное акклиматизированное состояние – снижение частоты сердечных сокращений, увеличение ударного объема сердца, усиление испарительного охлаждения (слюноотделение) и повышение термической выносливости, при этом симпатическая активность снижается [71]. При длительной тепловой адаптации (32–34°C) потребление пищи и масса тела уменьшались, добровольная локомоторная активность снижалась или не изменялась, а потребление воды увеличивалось [52, 54, 72].

Кратковременное охлаждение крыс (4–5°C, 20–30 мин) по результатам одних исследований не оказывало существенного влияния на уровень АД и ЧСС [61, 62], по результатам других – вызывало повышение АД и тахикардию [57, 58] (рис. 3). В работе [56] существенный подъем АД наблюдали только после понижения температуры до 0°C, а в работе [55] выраженная тахикардия развивалась только после 80 мин экспозиции при 5°C. Сдвиги параметров гемодинамики, вызванные кратковременным воздействием холода, нормализовались в течение часа после возвращения в нормотермические условия [58]. Ежедневное кратковременное охлаждение в течение продолжительного времени (четыре недели) не вызывало устойчивого изменения параметров гемодинамики, но способствовало увеличению массы тела крыс [73].

Продолжительная непрерывная экспозиция при низких температурах (без предварительной акклиматизации) сопровождалась значительным увеличением АД (в среднем с 103 до 128 мм рт. ст.) и ЧСС (в среднем с 374 до 419 уд/мин) (рис. 4, табл. 2), которые наблюдались уже через одну неделю после экспозиции, достигали максимальных значений к пятой неделе (систолическое АД – с 119 до 146 мм рт. ст.) и сохранялись в течение всего периода экспозиции (максимальный период наблюдений – один год при 15°C [6]), а также в течение по крайней мере четырех недель после окончания экспозиции [60, 74]. Если снижение температуры происходило постепенно (в течение нескольких недель) и сопровождалось постепенным уменьшением длины дня, гипертензивная реакция сохранялась, а выраженная тахикардия отсутствовала (табл. 2). Продолжительная гипотермия без предварительной акклиматизации вызывала развитие гипертрофии миокарда [25, 34, 59, 61]. В случае постепенного уменьшения температуры и фотопериода гипертрофия миокарда могла и не развиваться [2].

При длительной гипотермической экспозиции без предварительной акклиматизации у животных существенно уменьшалась масса тела по сравнению с животными, находящимися в нормотермических условиях (табл. 2). Это, вероятно, связано с ускоренным метаболизмом, направленным на поддержание температуры ядра, которая при гипотермии может даже увеличиваться [60]. В работе [60] питание было нормировано, в исследовании [34] – не нормировано, а в работах [14, 25, 59] информация о питании отсутствовала. В противоположность этому, при постепенном уменьшении температуры и длины дня масса тела крыс не изменялась по сравнению с животными, содержащимися при нормальной температуре (табл. 2). При этом в работе [2] сообщалось о нормированном питании, в экспериментах, описан-

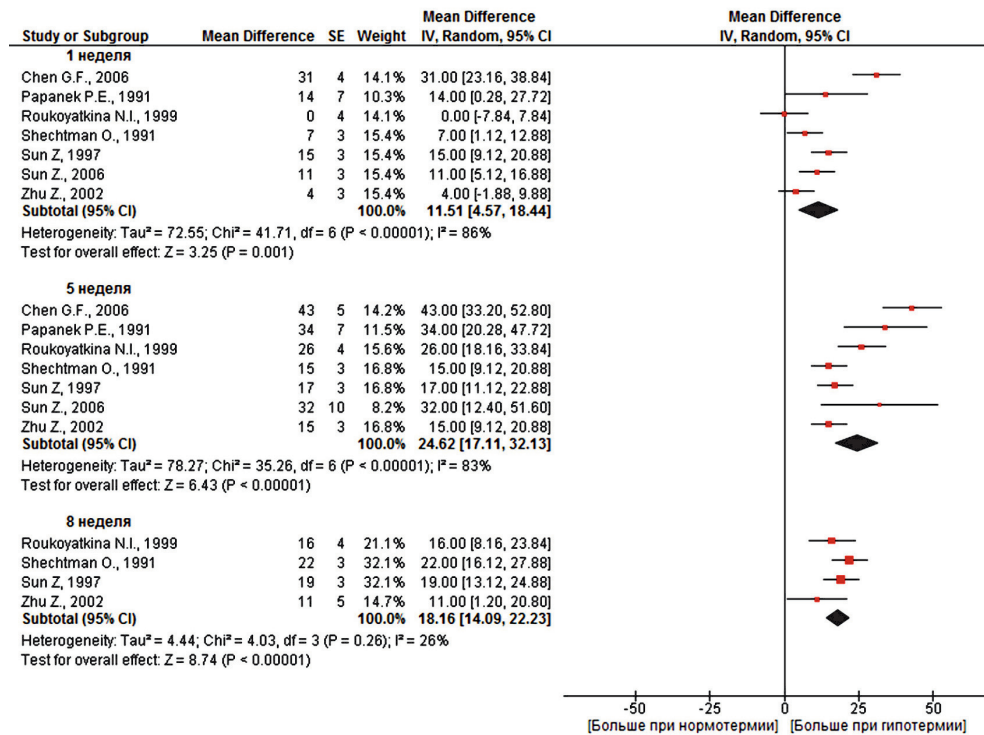


Рис. 4. Влияние длительной гипотермии без предварительной акклиматизации на уровень систолического артериального давления (мм рт. ст.).

ных в работах [64–66], питание было не ограничено. Воздействие холода вызывает у крыс повышенное потребление пищи, воды и кислорода, а также увеличивает диурез и локомоторную активность [5, 34, 62, 75]. Исследования показали, что у животных массой 100–500 г постепенная непрерывная акклиматизация к холодным условиям и короткой длине дня сопровождается увеличением массы бурого жира, общего метаболизма, недражащего термогенеза, а также уменьшением теплопроводности [1, 2]. Длительная гипотермия без предварительной акклиматизации также вызывала у крыс увеличение массы бурого жира [34].

Адаптация к существенным колебаниям температуры окружающей среды является обычным явлением для животных, живущих в естественных условиях в климатических зонах с выраженной сезонной динамикой температуры воздуха. Эта адаптация ассоциирована с цирканнуальными колебаниями уровня тиреоидных гормонов, чувствительных к изменению концентрации мелатонина и метеорологическим условиям. Сезонные изменения длины дня и температуры воздуха являются двумя наиболее надежными сигналами для синхронизации цирканнуальных ритмов для всех живых организмов на Земле. В природе уменьшение длины дня сопровождается снижением температуры воздуха. Тем не менее дей-

ствие этих двух факторов на уровень тиреоидных гормонов будет противоположным.

Так, низкие температуры стимулируют выработку тиролиберина нейросекреторными клетками гипоталамуса, что повышает синтез тиреотропного гормона передней долей гипофиза, который стимулирует секрецию тироксина щитовидной железой [76]. Тиреотропный гормон, связываясь со своими рецепторами в эпендимных клетках медиобазального гипоталамуса, стимулирует экспрессию гена DIO2 [77]. Эксперименты показали, что содержание крыс при низкой температуре (4°C кратковременное и длительное) вызывает повышение концентрации циркулирующего трийодтиронина [78, 79]. С другой стороны, уменьшение фотопериода ассоциировано с уменьшением уровня тиреотропного гормона и экспрессии DIO2, а также увеличением экспрессии DIO3, в результате чего активность тиреоидных гормонов снижается. Такая адаптационная стратегия позволяет животным снижать метаболизм для экономного использования ресурсов организма в условиях холода и дефицита кормов. В противоположность этому, увеличение фотопериода сопровождается повышением уровня тиреотропного гормона, экспрессии DIO2 и концентрации тиреоидных гормонов [80, 81]. В то же время продолжительное воздействие умеренного тепла сопряжено с уменьшени-

Таблица 2. Влияние длительной гипотермии (4–8 недель) без и с предварительной акклиматизацией на уровень среднего артериального давления, частоту сердечных сокращений и массу тела крыс

Субгруппы	Публикации	Среднее изменение при гипотермии 4–9°C	P^2 , %	Z	P	Различия между субгруппами, P
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)						
Без акклиматизации	M.J. Fregly et al., 1989 [59]; S. Han et al., 1998 [26]; P.E. Papanek et al., 1991 [11]; Z. Sun et al., 1999 [61]; Z. Zhu et al., 2002 [63]	25.76 [12.84, 38.67]	94	3.91	< 0.0001	0.29
С акклиматизацией и уменьшением фотопериода	Y. Cheng and D. Hauton, 2008 [64]; D. Deveci and S. Egginton, 2007 [2]; D. Hauton et al., 2011 [65]; R. Sabharwal et al., 2004 [66]	15.62 [1.74, 29.51]	82	2.21	0.03	
Частота сердечных сокращений, уд/мин						
Без акклиматизации	M.J. Fregly et al., 1989 [59]; S. Han et al., 1998 [26]; P.E. Papanek et al., 1991 [11]; J.A. Straw and M.J. Fregly, 1967 [14]; Z. Zhu et al., 2002 [63]	45.71 [23.61, 67.81]	89	4.05	< 0.0001	0.01
С акклиматизацией и уменьшением фотопериода	Y. Cheng and D. Hauton, 2008 [64]; D. Deveci and S. Egginton, 2007 [2]; D. Hauton et al., 2011 [65]; R. Sabharwal et al., 2004 [66]	10.17 [–6.75, 27.10]	0	1.18	0.24	
Масса тела, г						
Без акклиматизации	M.J. Fregly et al., 1989 [59]; N. Roukoyatkina et al., 1999 [60]; O. Shechtman et al., 1991 [34]; J.A. Straw and M.J. Fregly, 1967 [14]; Z. Sun et al., 1997 [25]; Z. Sun, 2006 [62]	–40.88 [–47.41, –34.36]	31	12.28	< 0.00001	< 0.00001
С акклиматизацией и уменьшением фотопериода	Y. Cheng and D. Hauton, 2008 [64]; D. Deveci and S. Egginton, 2007 [2]; D. Hauton et al., 2011 [65];	–3.49 [–15.69, 8.70]	23	0.56	0.57	

ем концентраций циркулирующих тиреоидных гормонов [82, 83]. Следует отметить, что сильная кратковременная гипертермия (40–42°C) не оказывает существенного влияния на уровень гормонов щитовидной железы [84].

Хотя крысы обычных нормотензивных линий не проявляют выраженной сезонности, в экспериментах у крыс линии Wistar наблюдали увеличение трийодтиронина в условиях длинного дня и снижение тиреоидных гормонов, АД, ЧСС и локомоторной активности при содержании в условиях короткого дня [85, 86]. Следовательно, в то время как гипотермия повышает уровень гормонов щитовидной железы и увеличивает метабо-

лизм, уменьшение фотопериода может нивелировать индуцированную холодом активность гормонов щитовидной железы. Это подтверждают результаты нашего метаанализа. При продолжительной непрерывной гипотермии без предварительной акклиматизации и изменения фотопериода наблюдается увеличение АД, тахикардия и снижение массы тела, а при постепенном уменьшении температуры и длины дня ЧСС и масса тела существенно не изменяются, однако гипертензивная реакция сохраняется.

Следует отметить, что в отдельных работах, в которых исследовалось влияние диеты на развитие вызванной холодом гипертензии, наблюдали

меньшее увеличение АД и ЧСС при содержании крыс на низкокалорийной диете [5, 6]. Результаты другого исследования показали, что воздействие холода приводит к повышению уровня ангиотензина II в плазме через механизмы, связанные с увеличением потребления пищи [29]. Кроме того, уменьшение калорийности питания ассоциировано со снижением уровня трийодтиронина [87].

Таким образом, проведенный нами анализ литературных данных показал, что характер изменения АД и ЧСС у нормотензивных бодрствующих крыс при колебаниях температуры окружающей среды будет определяться не только вектором изменения температуры, но также амплитудой, внезапностью, продолжительностью и сопутствующими условиями (например, фотопериодом, диетой).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гипертермический стресс (40–43°C) сопровождается у крыс гипертензией и тахикардией; при длительном воздействии умеренного тепла (32–34°C) наблюдается брадикардия.

2. Воздействие холода (4–5°C) в течение 20–30 мин может не вызвать изменения АД, но обычно вызывает тахикардию.

3. При длительном непрерывном воздействии низких температур (4–7°C) без предварительной акклиматизации наблюдается устойчивая гипертензия, тахикардия и уменьшение массы тела.

4. Постепенная непрерывная акклиматизация к гипотермии (4–9°C), сопровождающаяся уменьшением длины дня, не вызывает выраженной тахикардии и снижения массы тела.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо собственных исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. G. Lovegrove, *J. Comp. Physiol. B* **175** (4), 231 (2005).
2. D. Deveci and S. Egginton, *J. Physiol. Sci.* **57** (1), 73 (2007).
3. M. Tanaka, Y. Ootsuka, M. J. McKinley, and R. M. McAllen, *J. Physiol.* **582** (Pt 1), 421 (2007).
4. K.L. Marlatt and E. Ravussin, *Curr. Obes. Rep.* **6** (4), 389 (2017).
5. S. A. Evans, A. D. Parsons, and J. M. Overton, *J. Appl. Physiol.* **99** (4), 1336 (2005).
6. W. D. Knight, M. M. Witte, A. D. Parsons, et al., *Mech. Ageing Dev.* **132** (5), 220 (2011).
7. J. A. Boulant and K. E. Bignall, *Am. J. Physiol.* **225** (6), 1371 (1973).
8. M. J. Angilletta, J. P. Youngblood, L. K. Neel, and J. M. VandenBrooks, *Neurosci. Lett.* **692**, 127 (2019).
9. K. C. Kregel, J. M. Overton, D. G. Johnson, et al., *J. Appl. Physiol.* **71** (1), 192 (1991).
10. C.V. Gisolfi, R.D. Matthes, K.C. Kregel and R. Oppliger, *J Appl Physiol* **70** (4), 1821 (1991).
11. P. E. Papanek, C. E. Wood, and M. J. Fregly, *J. Appl. Physiol.* **71** (1), 300 (1991).
12. Z. Hahn and Z. Szelényi, *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **54** (3), 245 (1979).
13. L. I. Wang, F. Liu, Y. Luo, et al., *Biomed. Rep.* **3** (3), 425 (2015).
14. J. A. Straw and M. J. Fregly, *J. Appl. Physiol.* **23** (6), 825 (1967).
15. S. M. Barman, G. L. Gebber, and F. R. Calaresu, *Am. J. Physiol.* **247** (3, Pt 2), R513 (1984).
16. M. J. Kenney, D. E. Claassen, M. R. Bishop, and R. J. Fels, *Am. J. Physiol.* **275** (6, Pt 2), R1992 (1998).
17. D. S. O'Leary, J. M. Johnson, and W. F. Taylor, *J. Appl. Physiol.* (1985). **59** (5), 1533 (1985).
18. Y. Ootsuka and R. M. McAllen, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **291** (3), R589 (2006).
19. F. Richard, N. Faucon-Bigué, R. Labatut, et al., *J. Neurosci. Res.* **20** (1), 32 (1988).
20. C. Garcia, P. Schmitt, P. D'Aléo, et al., *J. Neurochem.* **62** (3), 1172 (1994).
21. M. P. Massett, S. J. Lewis, and K. C. Kregel, *Am. J. Physiol.* **275** (3, Pt 2), R844 (1998).
22. B. A. Bryar, M. J. Fregly, and F. P. Field, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* **55** (3), 823 (1983).
23. Л. Н. Маслов и Н. В. Нарыжная, *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* **101** (5), 525 (2015).
24. M. P. Massett, S. J. Lewis, H. M. Stauss, and K. C. Kregel, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279** (4), R1282 (2000).
25. Z. Sun, J. R. Cade, M. J. Fregly, and N. E. Rowland, *Physiol. Behav.* **62** (2), 379 (1997).
26. S. Han, X. Chen, B. Cox, et al., *Peptides* **19** (2), 351 (1998).
27. Z. Zukowska-Grojec and A. C. Vaz, *Synapse* **2** (3), 293 (1988).
28. H. D. McCarthy, A. P. Kilpatrick, P. Trayhurn, and G. Williams, *Neuroscience* **54** (1), 127 (1993).
29. L. Cassis, A. Laughter, M. Fetting, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **286** (2), 718 (1998).
30. J. F. Peng, B. Kimura, M. J. Fregly, and M. I. Phillips, *Hypertension* **31** (6), 1317 (1998).
31. Z. Sun, R. Cade, Z. Zhang, et al., *Hypertension* **41** (2), 322 (2003).

32. Z. Sun, X. Wang, C. E. Wood, and J. R. Cade, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **288** (2), R433 (2005).
33. X. Wang, Z. Sun, and R. Cade, *Kidney Int.* **68** (2), 680 (2005).
34. O. Shechtman, M. J. Fregly, P. van Bergen, and P. E. Papanek, *Hypertension* **17** (6, Pt 1), 763 (1991).
35. M. J. Fregly, F. Rossi, Van Bergen, et al., *Pharmacology* **46** (4), 198 (1993).
36. Z. Sun., R. Cade, and C. Morales, *Am. J. Hypertens.* **15** (1, Pt 1), 85 (2002).
37. K. C. Kregel, H. Stauss, and T. Unger, *Am. J. Physiol.* **266** (6, Pt 2), R1985 (1994).
38. G. F. Chen and Z. Sun, *J. Appl. Physiol.* **100** (5), 1719 (2006).
39. A. Ortega Mateo and A. A. de Artiñano, *Pharmacol. Res.* **36** (5), 339 (1997).
40. Y. Matsumura, N. Hashimoto, S. Taira, et al., *Hypertension* **33** (2), 759 (1999).
41. Z. Sun, *Front. Biosci. (Elite Ed.)* **2**, 495 (2010).
42. G. Ilievska, S. Dinevska-Kjovkarovska, and B. Miova, *Cell Stress Chaperones* **23** (4), 561 (2018).
43. M. B. Harris, M. A. Blackstone, H. Ju, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285** (1), H333 (2003).
44. E. B. Manukhina, D. A. Pokidyshchev, I. I. Malyshev, et al., *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* **2**, 300 (1998).
45. V. Richard, K. Laude, C. Artigues, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **29** (11), 956 (2002).
46. J. Li, Y. X. Cao, L. Cao, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **588** (2–3), 280 (2008).
47. D. T. Chiu and K. K. Cheng, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **3** (5), 449 (1976).
48. C. Adán, A. Ardévol, X. Remesar, et al., *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.* **102** (1), 55 (1994).
49. Г. Ф. Султанов, К. С. Аманпесов, С. Ф. Дугин и др., *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* **77** (4), 34 (1991).
50. K. C. Kregel, D. G. Johnson, C. M. Tipton, and D. R. Seals, *Hypertension* **15** (5), 497 (1990).
51. M. Kuwahara, S. Sugano, K. Yayou, et al., *Jikken Dobutsu* **40** (3), 331 (1991).
52. C. B. Matthew, *J. Therm. Biol.* **22** (4–5), 275 (1997).
53. M. Horowitz and U. Meiri, *Pflugers Arch.* **422** (4), 386 (1993).
54. H. Nakagawa, T. Matsumura, K. Suzuki, et al., *J. Therm. Biol.* **58**, 15 (2016).
55. T. Ishiwata, H. Hasegawa, and B. N. Greenwood, *Neurosci. Lett.* **653**, 71 (2017).
56. O. Kashimura, *Nihon Eiseigaku Zasshi* **48** (4), 859 (1993).
57. Y. P. Liu, Y. H. Lin, Y. C. Chen, et al., *Life Sci.* **136**, 19 (2015).
58. D. M. Vianna and P. Carrive, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **297** (2), R495 (2009).
59. M. J. Fregly, D. C. Kikta, R. M. Threatte, et al., *J. Appl. Physiol.* **66** (2), 741 (1989).
60. N. I. Roukoyatkina, S. I. Chefer, J. Rifkind, et al., *Am. J. Hypertens.* **12** (1, Pt 1), 54 (1999).
61. Z. Sun, R. Cade, M. J. Katovich, and M. J. Fregly, *Physiol. Behav.* **65** (4–5), 879 (1999).
62. Z. Sun, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **290** (6), F1472 (2006).
63. Z. Zhu, S. Zhu, J. Zhu, et al., *Am. J. Hypertens.* **15** (2, Pt 1), 176 (2002).
64. Y. Cheng and D. Hauton, *Biochim. Biophys. Acta* **1781** (10), 618 (2008).
65. D. Hauton, S. May, R. Sabharwal, et al., *J. Exp. Biol.* **214** (Pt 18), 3021 (2011).
66. R. Sabharwal, E. J. Johns, and S. Egginton, *Exp. Physiol.* **89** (4), 455 (2004).
67. M. Borenstein, L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, and H. R. Rothstein. *Introduction to Meta-analysis* (Wiley, Chichester, 2009).
68. H. S. Sharma, J. Westman, F. Nyberg, et al., *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* **60**, 65 (1994).
69. S. J. Swoap, J. M. Overton, and G. E. Garber, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287** (2), R391 (2004).
70. A. Maloyan, A. Palmon, and M. Horowitz, *Am. J. Physiol.* **276** (5), R1506 (1999).
71. J. S. Kerr, R. L. Squibb, and H. M. Frankel, *Int. J. Biochem.* **6** (3), 191 (1975).
72. M. Horowitz, *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **131** (3), 475 (2002).
73. С. Ю. Цибульнико, Л. Н. Маслов, Н. В. Нарыжная и В. В. Иванов, *Патол. физиол. и эксперим. терапия* **62** (1), 17 (2018).
74. O. Shechtman, P. E. Papanek, and M. J. Fregly, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **68** (7), 830 (1990).
75. J. B. Chambers, T. D. Williams, A. Nakamura, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279** (4), R1486 (2000).
76. S. Arancibia, F. Rage, H. Astier, and L. Tapia-Arancibia, *Neuroendocrinology* **64** (4), 257 (1996).
77. Y. Nakane and T. Yoshimura, *Front. Neurosci.* **8**, 115 (2014).
78. R. A. Louzada, M. C. Santos, J. P. Cavalcanti-de-Albuquerque, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **307** (11), E1020 (2014).
79. E. R. Kühn, K. Bellon, L. Huybrechts, and W. Heyns, *Horm. Metab. Res.* **15** (10), 491 (1983).
80. H. Dardente, C. A. Wyse, M. J. Birnie, et al., *Curr. Biol.* **20** (24), 2193 (2010).
81. H. Dardente, D. G. Hazlerigg, and F. J. Ebling, *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **5**, 19 (2014).
82. M. Horowitz, *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **131** (3), 475 (2002).
83. E. Mirit, A. Palmon, Y. Hasin, and M. Horowitz, *Am. J. Physiol.* **276** (2), R550 (1999).
84. С. В. Глинник, О. Н. Ринейская, И. В. Романовский и Т. П. Красненкова, *Вестн. ВГМУ* **2**, 13 (2007).
85. Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, and D. Kajdaniuk, *Endocr. Regul.* **37** (3), 163 (2003).
86. B. L. Zhang, E. Zannou, and F. Sannajust, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **279** (1), 169 (2000).
87. D. Sarne, *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2016 Sep 27.

Meta-Analysis of Cardiovascular Adaptive Responses to Temperature Variations in Normotensive Rats

N.V. Kuzmenko^{*, **}, N.S. Shcherbak^{**}, M.G. Pliss^{*, **}, V.A. Tsyrlin^{*}, and M.M. Galagudza^{*}

**Almazov National Medical Research Centre, ul. Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341 Russia*

***Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ul. Lva Tolstogo 6-8, St. Petersburg, 197022 Russia*

In this paper, we focus on meta-analysis, in which data from studies using rat models are combined to evaluate the effects of hypothermia and hyperthermia on the cardiovascular function. For meta-analysis, 25 articles from the PubMed database were selected. The research aim of these reports was to investigate how whole-body hypothermia and hyperthermia in normotensive conscious adult rats affect hemodynamic parameters (systemic blood pressure and heart rate). The effects of short-term severe hyperthermia (40–43°C), prolonged moderate hyperthermia (32–34°C), and short-term and prolonged hypothermia (4–9°C, sudden and gradual, with and without any changes in photoperiod) were investigated. It is shown that the blood pressure and heart rate patterns in normotensive conscious rats in response to a change in the ambient temperature are determined according not only to the vector field showing the direction of the temperature change, but also to the amplitude, suddenness, duration of the change, and concomitant conditions (for instance, the duration of photoperiod).

Keywords: hyperthermia, hypothermia, acclimatization, blood pressure, heart rhythm