

УДК 612.53

В. И. Соболев

**КАТЕХОЛАМИНЫ И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ
ПРИ АККЛИМАЦИИ К ХОЛОДУ**

Среди многочисленных гормональных факторов, принимающих участие в реакциях организма на охлаждение, важное место принадлежит катехоламинам. Этот вывод основывается на различных группах фактов.

Изучая действие низких температур на мозговой слой надпочечников, который, по [112], является главным резервуаром и местом образования катехоламинов, многие исследователи обратили внимание на морфологические изменения, наступающие в железе. Так, после 1—4 ч действия холода отмечено [57] уменьшение и даже полное исчезновение хромаффинных гранул в надпочечниках мышей. При более продолжительной холодовой экспозиции (9 дней при $+5^{\circ}\text{C}$) значительных изменений не зарегистрировано. Однако автор считает, что ускоренная секреция гормонов может наблюдаться и при нормальной морфологической картине надпочечников. Обнаружено, что после охлаждения реакция на хромаффин полностью исчезает. Заметные нарушения в хромаффинной реакции у разных животных отмечали и другие авторы [121]. Имеются данные о том, что продолжительное холодовое воздействие часто сопровождается гипертрофией медулярного вещества железы [109].

Приведенные факты дают право считать, что во время охлаждения в мозговом слое надпочечников происходят процессы, которые свидетельствуют об активизации его функции.

Вторым доказательством этого тезиса являются опыты с количественным определением секреции гормонов в различных температурных условиях [39, 92, 102, 105, 123, 125]. Так, при изучении динамики секреции адреналина и норадреналина у белых крыс во время гипотермии показано [105], что выделение адреналина увеличивается на 694%, а норадреналина — на 228%. Указывают [9, 12] на прямую зависимость между интенсивностью холодового воздействия и терморегуляторных реакций, с одной стороны, и функциональной активностью симпато-адреналовой системы, с другой. Острое действие холода ускоряет и утилизацию катехоламинов [48].

Однако, если охлаждение сопровождается значительной гипотермией, то секреция катехоламинов угнетается. Этим фактом объясняются отрицательные результаты, полученные некоторыми исследователями при регистрации активности медулярного слоя надпочечников [10, 83]. Во время многодневного охлаждения активность железы также повышается [9, 61, 98, 113, 121, 122]. При этом имеет значение продолжительность холодовой экспозиции. Кратковременное охлаждение вызывает стимулирующий эффект, а хроническое способствует восстановлению гормональной активности до исходного уровня. Таким образом, отмечается фазность в состоянии секреции катехоламинов. К этому выводу пришли и другие авторы [52, 78].

Третья группа фактов, свидетельствующая об участии гормонов мозгового слоя надпочечников в реакциях организма на охлаждение, связана с использованием метода экстирпации медулярного слоя или применения различных химических агентов, снижающих тонус симпатоадреналовой системы. При осуществлении адреналэктомии показано [56, 116], что удаление мозгового слоя надпочечников приводит к значительному снижению холодовой устойчивости как у неакклимизированных, так и акклимизированных к низким температурам крыс. Причем у последних последствия операции были менее выражены. Подобные результаты получили и другие исследователи [93, 101]. Снижение общей холодовой устойчивости авторы объясняют уменьшением уровня окислительных реакций в организме, что отражается на общем термогенезе. В доказательство этого можно привести эксперименты [104], в которых отмечено, что удаление мозгового слоя надпочечников у неакклимизированных к холоду крыс сопровождается снижением основного обмена на одну треть. Наряду с этим имеются данные, противоречащие приведенной точке зрения [63].

Использование симпатэктоми [2, 91, 93], ганглиолитиков и ганглиоблокаторов [16, 53, 70, 76, 99], резерпина [51, 110, 111] подтвердило положение об участии катехоламинов в реакциях химической терморегуляции. Так, были проведены опыты с введением ганглиоблокатора гексаметония или адrenoлитика пипероксана крысам, акклимированным к холоду, во время тестового охлаждения. При регистрации общего обмена обнаружилось [82] его уменьшение более, чем в два раза. Ректальная температура падала на 8—10° С. Если же химические агенты инъектировали до охлаждения, то потребление кислорода у животных данной группы во время действия холода не увеличивалось, хотя у intactных крыс отмечалось повышение интенсивности обмена.

Следует отметить, что применение разного рода фармакологических веществ всегда вносит трудности в интерпретацию результатов. Однако единодушные разных авторов, достаточно большое количество работ, а также четкость зафиксированных сдвигов со стороны терморегуляторных реакций при использовании химических блокаторов не вызывают сомнения по поводу достоверности приведенных данных.

Наконец, четвертая группа доказательств была получена в экспериментах с экзогенным введением катехоламинов. При изучении роли гормонов мозгового слоя надпочечников в процессах акклимации к холоду [81] выявлено, что введение адреналина или норадреналина акклимированным к холоду крысам сопровождается резким возрастанием потребления кислорода (до 300%). У неакклимированных животных такого эффекта норадреналин не оказывал. Немного позже данные результаты были подтверждены [55, 80]. Это интересное явление не осталось без внимания многих исследователей и стало предметом интенсивного изучения. При этом выявилось следующее.

а) Термогенное действие норадреналина в процессе акклимации к холоду возрастает лишь при определенном ее режиме. Согласно литературным данным [8, 26, 89, 90], существует несколько типов акклимации: кратковременная (short-term), которая развивается при повторных непродолжительных охлаждениях, и обычная (long-term), которая отмечается при продолжительной холодовой экспозиции. В первом случае повышенная чувствительность обмена к норадреналину не наступает и холодовая устойчивость объясняется так называемым процессом привыкания (habituation). В другом случае наблюдается значительное усиление метаболического действия катехоламинов.

б) Величина калорийного эффекта норадреналина зависит от дозы вводимого гормона [17, 18, 59, 95]: чем больше доза, тем сильнее эффект. Однако, если инфузия продолжалась довольно значительное время, то в динамике потребления кислорода можно было выделить несколько фаз [49] — быстрое нарастание, период стабилизации и постепенное снижение. Большие дозы гормона негативно влияют на терморегуляторные реакции [4, 17]. Несмотря на то, что акклимированные животные реагируют на введение норадреналина более выраженными изменениями обмена, они более устойчивы к токсическим дозам гормона.

в) Степень метаболического действия норадреналина определяется также продолжительностью и температурой акклимации [59, 73, 76]. Чем ниже температура, при которой содержались животные, тем значительнее эффект гормона.

г) Наконец, существуют видовые особенности в проявлении метаболического действия норадреналина. Так, эффект гормона четко регистрируется у акклимированных к холоду крыс [13, 56, 81], мышей [59], кроликов [55, 65, 74], золотистых хомячков [124], белок [124], лемингов [16, 76]. У поросят, голубей, кур реакция на норадреналин отсутствует [8, 84], а у ежей и собак сомнительна [84].

Таким образом, на сегодняшний день существуют убедительные доказательства, что в реакциях организма на охлаждение и процессах акклимации к холоду обязательно в той или иной мере принимают участие катехоламины, наличие которых необходимо для успешного регулирования температурного гомеостаза.

Однако механизмы термогенного действия норадреналина, несмотря на большое количество работ в этом направлении, далеко не ясны. Нет единой точки зрения даже в вопросе о месте терморегуляторного действия гормона. Согласно одним данным [1, 8, 81, 96, 117], метаболический эффект гормона главным образом связан с активацией несократительного термогенеза, согласно другим [5, 6, 20, 27, 37, 46] — сократительного

Еще в начале 50-х годов было показано, что во время акклимации к холоду терморегуляторная сократительная деятельность мышц в виде холодовой дрожи и терморегуляционного тонуса значительно уменьшается [69, 114, 115 и др.]. Позднее этот факт нашел подтверждение и в работах других исследователей [4, 25, 43, 58, 71, 117 и др.]. Используя эти данные, целый ряд авторов [60, 81, 117] сделали вывод о том, что в процессе акклимации к холоду сократительный термогенез уступает место несократительному; а так как на фоне сниженной сократительной деятельности мышц термогенный эффект норадреналина возрастает, то, по мнению авторов этого тезиса [80, 81, 87, 117], метаболическое действие гормона связано с источниками несократительного теплообразования. Этот тезис нашел свое яркое отражение в названии норадреналина «гормоном несократительного термогенеза». Подробный разбор данного вопроса сделан Ивановым [4, 5].

Другая группа фактов, которая приводится в пользу теории «неконтрактивного действия норадреналина» основывается на опытах с кураризацией. При введении ганглиоликов и ганглиоблокаторов акклимированным кураризированным крысам наблюдали [82], что, если эти вещества вводили во время охлаждения, то потребление кислорода снижалось до исходного уровня, а если до охлаждения, то величина обмена, несмотря на действие холода, не возрастала. Так как терморегуляторная сократительная деятельность мышц в виде холодовой дрожи и терморегуляционного тонуса отсутствовала, а эндогенные катехоламины (после их блокады) не могли влиять на уровень теплообразования, то авторами был сделан вывод, что термогенный эффект адреналина и норадреналина имеет неконтрактивное происхождение.

Таким образом, в вопросе о месте термогенного действия норадреналина в организме, акклимированном к холоду, сложилось представление о «неконтрактивном происхождении метаболического эффекта гормона». Однако этот взгляд в последнее время взят под сомнение. Во-первых, уже многими работами показано, что в процессе холодовой акклимации терморегуляторная эффективность контрактивного термогенеза не уменьшается, а наоборот, увеличивается [4—6, 38, 40, 42 и др.]. Эти данные впервые были получены в лаборатории Иванова К. П. Во-вторых, имеются прямые данные, позволяющие связать метаболическое действие норадреналина преимущественно с контрактивными источниками теплообразования [7, 20, 27, 42]. Так, при определении температурного эффекта мышечного сокращения во время введения норадреналина акклимированным к холоду животным наблюдали [5] повышение термогенной эффективности сократительного акта. Эти факты согласуются с результатами наших исследований [27], в которых показано, что калоригенный эффект норадреналина у акклимированных крыс на фоне выраженной холодовой дрожи и терморегуляционного тонуса в 3,5 раза выше, чем при их отсутствии (после введения миорелаксанта). Контрактивной теории метаболического действия катехоламинов придерживаются и другие авторы [54, 97].

Таким образом, есть основания полагать, что основной точкой приложения термогенного эффекта норадреналина является сократительная деятельность мышц. Количественное соотношение в распределении этого эффекта между контрактивным и неконтрактивным теплообразованием требует дальнейшего уточнения.

Механизм действия норадреналина на скелетные мышцы, очевидно, связан с так называемым терморегуляторным разобщением дыхания и фосфорилирования. В конце 50-х годов работами ряда исследователей [66, 103 и др.] было установлено, что во время холодовой акклимации наблюдается активация свободного окисления. Позднее этот факт нашел свое подтверждение и в работах других авторов [11, 14, 24, 45].

Изменения коэффициента R/O отмечались как в отдельных тканях (печень, мышцы, бурая жировая ткань), так и в целом организме (по данным прямой и непрямой калориметрии). В настоящее время терморегуляторное разобщение относят к одному из основных биохимических механизмов холодовой акклимации [45].

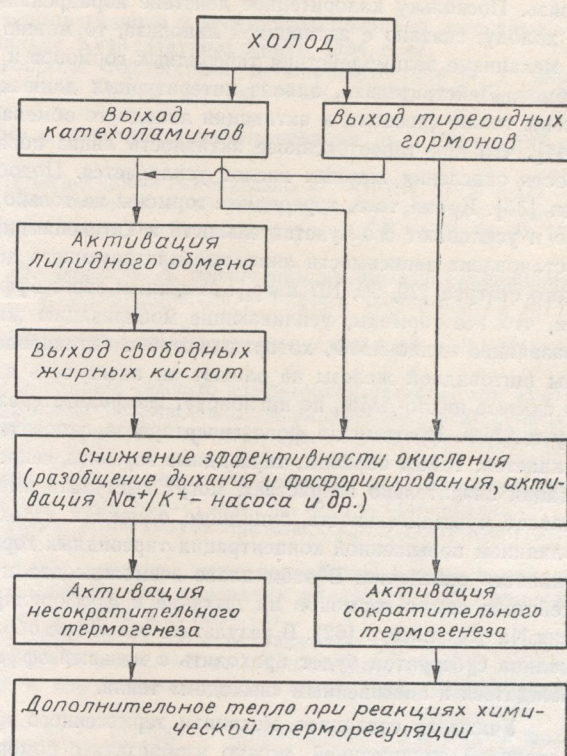
В условиях пониженного коэффициента R/O (то есть в условиях разобщения дыхания и фосфорилирования) любая биологическая работа будет выполняться с меньшим КПД, потому что ресинтез АТФ, которая постоянно расходуется на нужды организма, проходит с большими затратами энергии, часть которой рассеивается в тканях

организма в виде тепла. Учитывая это, следует ожидать, что сокращение мышц также будет сопровождаться увеличением «выхода» тепла. Действительно, в лаборатории К. П. Иванова [6, 7] было показано, что тепловой эффект мышечного сокращения у акклиматизированных к холоду крыс и кроликов выше, чем у интактных. Было также установлено, что увеличение теплового «выхода» сократительного акта наблюдается после введения норадреналина и 2,4-динитрофенола — типичного агента, разобщающего дыхание и фосфорилирование. С другой стороны, нами зарегистрированы изменения в энергетике мышечного сокращения у гипертиреоидных крыс [20, 36]. Как известно, гормоны щитовидной железы в определенной концентрации также вызывают разобщение дыхания и фосфорилирования [21]. Таким образом, при использовании ДНФ, трийодтиронина, а также норадреналина отмечался один и тот же факт — усиление теплового «выхода» мышечного сокращения. Причем, во всех трех случаях возрастание теплового «выхода» осуществлялось преимущественно за счет фазы вторичного теплообразования, обусловленной ресинтезом АТФ. Поэтому понятно, что каждый фактор, уменьшающий степень энергетического сопряжения (или вообще эффективность окисления), будет влиять и на уровень теплообразования, а следовательно, и на тепловой «выход» мышечного сокращения. Именно таким фактором в акклиматизированном к холоду организме и может выступать норадреналин [5]. В пользу гипотезы о способности норадреналина вызывать терморегуляторное разобщение свидетельствует и тот факт, что предварительное введение гормона крысам уменьшает действие динитрофенола и амитала (разобщающие факторы) на потребление кислорода диафрагмой в полярографической камере [15]. Этот результат легко можно объяснить, если допустить, что норадреналин уже вызвал в организме некоторое разобщение дыхания и фосфорилирования.

Как видно, в литературе есть определенные данные, позволяющие объяснить термогенный эффект норадреналина в акклиматизированном к холоду организме действием его на систему сопряжения дыхания и фосфорилирования. Однако не совсем ясен вопрос об интимном механизме этого действия. В этом плане возможны некоторые предположения: а) норадреналин непосредственно влияет на уровень энергетического сопряжения или б) выступает в роли пускового фактора этой реакции. Что касается первой возможности, то в литературе еще нет убедительных доказательств в ее пользу; что же касается второй, то в ряде публикаций [19, 20, 22 и др.] предположено, что в роли интермедиатора этого эффекта катехоламинов могут выступать жирные кислоты. Это предположение основывается на следующих данных. Известно, что в процессе акклиматизации к холоду наступает усиление жирового обмена [3, 94]. Существует ряд хорошо известных причин, обуславливающих важную роль липидов в акклиматизированном к холоду организме [45]. Во-первых, нейтральные жиры являются наиболее калорийным субстратом окисления. При их использовании не нарушаются главные константы гомеостаза и не образуются токсические вещества. Во-вторых, окисление жиров сопровождается образованием ацил-КоА, который очень быстро используется терминальным участком дыхательной цепи при уменьшенном коэффициенте фосфорилирования. В-третьих, циклы гидролиза-реэстерификации триглицеридов и окисления-ресинтеза жирных кислот функционируют как АТФазы и могут способствовать высвобождению дополнительной энергии из макроэргических соединений. Наконец, жирные кислоты являются хорошими факторами, разобщающими дыхание и фосфорилирование [106]. Эта особенность высокомолекулярных жирных кислот впервые *in vitro* была показана [106]. Для активации терморегуляторного разобщения достаточно повысить в мышечных клетках концентрацию жирных кислот [22]. После этого все остальное будет развиваться автоматически. Если принять эту точку зрения за основу, то следует ожидать, что любой фактор, активирующий липолиз, будет вызывать и терморегуляторное разобщение. В акклиматизированном к холоду организме таким фактором может выступать норадреналин. Липолитический эффект катехоламинов хорошо известен [68, 75, 100 и др.]. Согласно нашим данным [28], экзогенное введение 0,5 мг/кг норадреналина вызывает значительное уменьшение дыхательного коэффициента у крыс, акклиматизированных к холоду, а блокада выхода эндогенных катехоламинов уменьшает степень его снижения. У крыс контрольной группы норадреналин такого эффекта не оказывал.

Таким образом, катехоламины являются очень хорошими активаторами липолиза в акклимированном организме. Если учесть способность жирных кислот нарушать энергетическое сопряжение, то можно предположить, что катехоламины через посредничество жирных кислот могут вызывать процесс разобщения дыхания и фосфорилирования [22] с повышением термогенной эффективности мышечного сокращения. Этот тезис нашел свое подтверждение в одной из наших работ [19], где было показано, что экзогенное введение эмульсии олеиновой кислоты крысам, акклимированным к холоду, сопровождается возрастанием термогенного эффекта мышечного сокращения. Как уже упоминалось, подобный результат можно получить и после введения динитрофенола, норадреналина и трийодтиронина. Все сказанное можно проиллюстрировать следующей схемой: холод — выход эндогенных катехоламинов — активация липолиза — мобилизация жирных кислот — терморегуляторное разобщение — повышение теплового эффекта контрактильного термогенеза — дополнительное тепло. Понятно, что часть дополнительного тепла будет связана и с источниками неконтрактильного теплообразования, но количественное значение его невелико [5, 27]. Следует подчеркнуть, что могут существовать и другие механизмы термогенного действия норадреналина. В последнее время обсуж-

Один из возможных механизмов терморегуляторного действия катехоламинов при акклимации к холоду.



дается гипотеза, согласно которой калоригенный эффект норадреналина объясняется действием его на Na^+/K^+ насос [77].

Из приведенной схемы следует, что для реализации эффекта катехоламинов в организме, акклимированном к холоду, необходимы, по крайней мере, два условия. Первое — повышение чувствительности липидного обмена к норадреналину и второе — ускоренная утилизация образующихся субстратов. К сожалению, литературных данных, касающихся причин повышения чувствительности жирового обмена к катехоламинам при холодовой акклимации, практически нет. Однако можно сделать некоторые предположения относительно поставленного вопроса. Известно, что холодовая акклимация сопровождается активацией функции практически всех эндокринных желез, в том числе и щитовидной [33, 79]. Секреция тиреоидных гормонов во время длительной холодовой экспозиции повышается в 5—10 раз [33, 79], что приводит к развитию легкого тиреотоксикоза. Наши данные [17, 18, 29, 30, 36], так же как и данные других авторов [119] свидетельствуют о том, что в условиях гипертиреоза разной степени тяжести калоригенное действие катехоламинов усиливается. Это явление в литературе получило название «потенцирующего эффекта тиреоидных гормонов». В химической терморегуляции организма, акклимированного к холоду, этому эффекту принадлежит важное место.

Так, если у акклимированных крыс искусственно вызвать гипотиреоз, то калоригенный эффект катехоламинов в значительной степени ослабевает [31]. С другой стороны, если во время холодовой акклимации крысам дополнительно вводить небольшие количества трийодтиронина, то холодовая устойчивость быстро повышается за счет усиления норадреналинового термогенеза [18].

Таким образом, тиреоидный статус прямо влияет на чувствительность общего обмена к катехоламинам. Приведенные данные свидетельствуют о том, что между тиреоидными гормонами и катехоламинами в реакциях терморегуляции существует тесная связь. Поскольку калоригенное действие норадреналина в организме, акклимированном к холоду, связано с активацией липолиза, то можно предположить, что общим звеном в механизме взаимодействия тиреоидных гормонов и норадреналина является липидный обмен. Действительно, анализ литературных данных показывает, что тиреоидные гормоны также способны к активации липидного обмена. В литературе есть указания на то [44], что при тиреотоксикозе активность липаз повышается на 67—127%, и интенсивность окисления жирных кислот усиливается. Подобные данные были получены и нами [35]. Кроме того, тиреоидные гормоны не только сами по себе активируют липолиз, но и усиливают его чувствительность к катехоламинам. Работами ряда авторов твердо установлена зависимость липидомобилизирующего действия катехоламинов от тиреоидного статуса [29, 50, 107 и др.]. Механизм этого эффекта не совсем ясен. Предполагается, что все гормоны, усиливающие мобилизацию жирных кислот, действуют через образование цикло-АМФ, которая способна активировать липазы жировой ткани. Гормоны щитовидной железы не влияют на активность аденилатциклазы, которая участвует в синтезе цикло-АМФ, но ингибирует фосфодиэстеразу, препятствуя тем самым гидролизу ц-АМФ. Поэтому на фоне гипертиреоза липолитический эффект катехоламинов усиливается. Таким образом, тиреоидные гормоны, секреция которых при холодовой акклимации значительно возрастает, могут выступать именно тем фактором, который и усиливает чувствительность липидного обмена к катехоламинам. С другой стороны, под влиянием повышенной концентрации тиреоидных гормонов происходит снижение эффективности окисления. В этом плане возможны два механизма: во-первых, разобщающее действие самих гормонов на дыхание и фосфорилирование [21] и, во-вторых, активация Na^+/K^+ насоса [62]. В результате окисление образовавшихся под влиянием норадреналина субстратов будет проходить с меньшей эффективностью, а значит, будет сопровождаться и повышенным «выходом» тепла.

Учитывая сказанное, механизм термогенного эффекта катехоламинов, связанный с холодовой акклимацией, можно изобразить с помощью схемы (см. рисунок), согласно которой холодовое воздействие стимулирует выход эндогенных катехоламинов и тиреоидных гормонов. Катехоламины действуют на липидный обмен и мобилизуют свободные жирные кислоты. Мощность этого эффекта значительно увеличена благодаря гиперфункции щитовидной железы в акклимированном организме. Свободные жирные кислоты вызывают разобщение дыхания и фосфорилирования, что приводит к активации как сократительного, так и несократительного термогенеза. Утилизация образовавшихся из жиров свободных жирных кислот облегчена и ускорена, поскольку происходит на фоне сниженной эффективности окисления. Снижение эффективности окисления происходит как за счет разобщающего действия самих жирных кислот, так и за счет действия на эту систему тиреоидных гормонов. В результате этих процессов высвобождается дополнительное тепло, которое и обуславливает калоригенный эффект катехоламинов.

Таким образом, в предложенной схеме калоригенного эффекта норадреналина важное место отводится гормонам щитовидной железы, которые, во-первых, усиливают липидоактивирующее действие катехоламинов и, во-вторых, снижают эффективность окисления мобилизованных субстратов путем воздействия на систему сопряжения дыхания и фосфорилирования и в результате активации Na^+/K^+ — насоса.

Описанному механизму принадлежит, по-видимому, одно из основных мест в норадреналин-зависимом термогенезе. Однако очевидно и то, что он не является единственным. Например, в последнее время выдвигается гипотеза, связывающая калоригенный эффект норадреналина с Na^+/K^+ насосом [77].

Подводя итоги обзора в целом, можно сказать, что к настоящему времени известно лишь важное место катехоламинов в химической терморегуляции при холодовой акклимации. Что же касается интимных механизмов их термогенного действия, то в этом направлении предстоит еще многое изучить.

Л и т е р а т у р а

1. Бартон А., Эдхолм О. Человек в условиях холода. М.: Изд-во иностр. лит. 1957.— 333 с.
2. Быстрова Л. Н. О химической терморегуляции у десимпатизированных животных.— В кн.: Теплообразование в организме. Киев: Наукова думка, 1964, с. 47.
3. Васильева Е. Д. Некоторые вопросы термогенеза и жирового обмена у млекопитающих при действии холода.— Успехи соврем. биол., 1974, 78, вып. 1, с. 139—156.
4. Иванов К. П. Мышечная система и химическая терморегуляция. Л.: Наука, 127 с. 1965.
5. Иванов К. П. Биоэнергетика и температурный гомеостазис. Л.: Наука, 1972.— 171 с.
6. Иванов К. П., Ткаченко Е. Я., Якименко М. А. О температурном эффекте мышечных сокращений после адаптации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1970, 56, № 10, с. 1438—1443.
7. Иванов К. П., Ткаченко Е. Я., Якименко М. А. Энергетика мышечного сокращения под влиянием норадреналина и 2,4-динитрофенола.— Физиол. журн. СССР, 1974, 60, № 2, с. 206—211.
8. Исаакян Л. А. Метаболическая структура температурных адаптаций.— Л.: Наука, 1972.— 135 с.
9. Коровин К. Ф. Функциональное состояние симпато-адреналовой системы при кратковременном и длительном воздушном охлаждении ненаркотизированных крыс. Науч. тр. Ленинградского ин-та усовершенств. врачей. им. С. М. Кирова, 1973, вып. 121, с. 27—32.
10. Коростовцева Н. В. Об изменении функции мозгового вещества надпочечников при искусственной гипотермии.— Физиол. журн. СССР, 1959, 45, № 9, с. 1118—1123.
11. Левачев М. М. и др. Энергетический обмен голубя при самосогревании после гипотермии.— Биохимия, 1965, 30, с. 864—873.
12. Лях Л. О. Зміни показників вуглеводного та жирового обміну, стану симпато-адреналової системи та окисних процесів при холодових впливах різної інтенсивності.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1973, 19, № 4, с. 503—517.
13. Масленникова Л. С. Влияние норадреналина на метаболические реакции у животных, акклиматизированных к холоду и теплу.— В кн.: Теплообразование и терморегуляция в организме в норме и при патологических состояниях. Тезисы докл. Киев, 1971, с. 97.
14. Маслов С. П., Скулачев В. П. Сезонные изменения сопряженности дыхания и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц белых мышей.— В кн.: Труды конф. Центр. ин-та физкультуры. М., 1965, с. 37—40.
15. Мохова Е. Н., Зоров Д. Б. Влияние охлаждения адаптированных к холоду крыс на дыхание диафрагмы.— В кн.: Теплообразование и терморегуляция. Адаптация к холоду. Новосибирск, 1970, с. 217—224.
16. Пастухов Ю. Ф. β -адренергические реакции холодовой адаптации.— В кн.: Физиологические исследования адаптаций к природным факторам высоких широт. Владивосток, 1974, с. 39—53.
17. Певный С. А., Соболев В. И. О роли гормонов щитовидной железы и мозгового слоя надпочечников в реакциях терморегуляции.— Физиол. журн. СССР, 1973, 59, № 4, с. 600—605.
18. Певный С. О., Соболев В. И. Вплив трийодтироніну на розвиток адаптації до холоду та калоригенну дію катехоламінів.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, 20, № 1, с. 83—86.
19. Певный С. А., Соболев В. И., Брюссоз Клаус-П. Действие олеиновой кислоты на мышечное сокращение у крыс, адаптированных холоду. Физиол. журн. СССР, 1975, 61, № 12, с. 1852—1857.
20. Певный С. А., Соболев В. И., Самусенко Л. Д. О механизмах теплообразования при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе.— Физиол. журн. СССР, 1974, 60, № 5, с. 818—822.
21. Рачев Р. Р. Митохондрии и тиреоидные гормоны.— Л.: Наука, 1969.— 223 с.
22. Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах.— М.: Наука, 1972.— 203 с.
23. Скулачев В. П., Маслов С. П. Роль нефосфорилирующего окисления в терморегуляции.— Биохимия, 1960, 25, № 6, с. 1055—1065.
24. Скулачев В. П. и др. Холодовое разобщение окисления и фосфорилирования в мышцах белых мышей.— Биохимия, 1963, 28, № 1, с. 70—79.

25. Слоним А. Д., Тумакова Н. М. Терморегуляторная электрическая активность разных типов мышечных волокон у белых крыс, адаптированных к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1973, 59, № 4, с. 590—594.
26. Слоним А. Д., Швецова Е. И. Химическая терморегуляция после «ускоренной» адаптации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1973, 59, № 8, с. 1262—1267.
27. Соболев В. И. О физиологических механизмах теплообразования при адаптации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1974, 60, № 8, с. 1267—1271.
28. Соболев В. И., Певный С. А. О механизмах термогенного действия норадреналина при адаптации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1975, 61, № 11, с. 1709—1714.
29. Соболев В. И. Некоторые особенности калоригенного действия катехоламинов у крыс с экспериментальным гипер- и гипотиреозом.— Пробл. эндокрин., 1976, 22, № 1, с. 67—71.
30. Соболев В. И., Певный С. О. Роль гормонів щитовидної залози та мозкового шару надниркових залоз у реакціях терморегуляції.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, 22, № 2, с. 188—195.
31. Соболев В. И. О терморегуляторном значении гормонов щитовидной железы у крыс, адаптированных к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1976, 62, № 5, с. 745—749.
32. Соболев В. И. и др. О температурном эффекте мышечного сокращения у белых крыс после однократной гипотермии.— Физиол. журн. СССР, 1976, 62, № 10, с. 1514—1517.
33. Соболев В. И. О количественной оценке тиреоидной секреции у белых крыс при акклимации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1977, 63, № 11, с. 1589—1597.
34. Соболев В. И. Калоригенный эффект катехоламинов на фоне динитрофеноловой интоксикации.— Пробл. эндокринол., 1977, 23, № 3, с. 111—117.
35. Соболев В. И. Дыхательный коэффициент и метаболический эффект эмульсии олеиновой кислоты у белых крыс в процессе развития экспериментального гипертиреоза.— Пробл. эндокринол., 1977, 23, № 6, с. 52—56.
36. Соболев В. И. Теплопродукция изолированной скелетной мышцы белой крысы при экспериментальном гипер- и гипотиреозе.— Физиол. журн. СССР, 1978, 64, № 2, с. 177—183.
37. Соболев В. И. Теплопродукция изолированных мышц белых крыс при акклимации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1978, 64, № 4, с. 543—549.
38. Соболев В. И. О механизмах теплообразования при акклимации к холоду.— Физиол. журн., 1978, 24, № 4, с. 493—499.
39. Стабровский Е. М. и др. Терморегуляторные и стрессорные (эндокринные) сдвиги при воздушном охлаждении.— В кн.: Теплообразование и терморегуляция организма в норме и при патологических состояниях. Материалы республ. научн. конф., Киев, 1971, с. 164—166.
40. Ткаченко Е. Я. О сократительном и несократительном термогенезе в скелетных мышцах.— Физиол. журн. СССР, 1968, 54, № 2, с. 1475—1480.
41. Ткаченко Е. Я., Иванов К. П. О физиологических механизмах химической терморегуляции после адаптации к холоду.— Физиол. журн. СССР, 1971, 57, № 1, с. 111—115.
42. Ткаченко Е. Я., Якименко М. А. Влияние блокады β -адренореактивных структур на калоригенный эффект норадреналина в скелетных мышцах.— Бюл. exper. биол. и мед., 1974, 77, № 2, с. 8—11.
43. Тумакова Н. М., Хаскин В. В. Влияние холодовой адаптации на «экономичность» терморегуляторной реакции.— В кн.: Теплообразование и терморегуляция организма в норме и при патологических состояниях. Материалы республ. научн. конф., Киев, 1971, с. 190—191.
44. Туракулов Я. Х., Саатов Т., Исаев Э. И. Действие тиреоидных гормонов на активность липазы жировой ткани и печени крыс.— Доклады АН УзбССР, 1976, № 6, с. 72—73.
45. Хаскин В. В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду.— Новосибирск: Наука, 1975.— 200 с.
46. Якименко М. А. Сократительная активность мышц и температура «ядра» тела.— Физиол. журн. СССР, 1971, 57, № 11, с. 1713—1718.
47. Bartuncova R., Jansky L. The significance of adrenaline in temperature regulation of the rat.— Proc. of the Czechosl. Physiol. Soc., junuary, 1969.
48. Beanvallet M., Legrant M., Solier M. Etude des teneurs en catecholamines de differents tissue du rat expose heures a la chaleur et au froid.— J. Physiol. (France), 1972, 65, N 2, p. 196 A.
49. Bertin R. e. a. Effects de perfusion prolongees de noradrenaline ches le rat adapte au froid.— J. Physiol. (France), 1969, 61, suppl. 2, p. 219—226.
50. Bray G. A., Goodman H. M. Studies on the effects of thyroid hormones.— Endocrinol., 1965, 76, N 2, p. 323—330.
51. Ca'nanac M., Granier M., Chatonnet J. Influence de la reserpine sur les seuils des reactions thermoregularice obtenuls en fonction de T_s et T_c .— J. Physiol. (France), 1966, 58, N 5, p. 482—483.

52. *Cangnilem B., Malan. A.* Modification de la thermoregulation chez des hamsters d'Europe thyroïdectomisés et adaptés froid.— *J. Physiol. (France)*; 1969, **61**, suppl. 2, p. 237—238.
53. *Carlson L. D.* Nonshivering thermogenesis and its endocrine control.— *Fed. Proc.*, 1960, **19**, part 2, N 4, p. 25—30.
54. *Chatonnet J., Minaire. Y.* Facteurs hormonaux agissant sur la marge de thermogenèse de régulation au froid chez le chat.— *Arch. sci. Physiol.*, 1967, **21**, N 3, p. 235—260.
55. *Cottle W. H.* Calorigenic response of cold-adapted rabbits to adrenaline and noradrenaline.— *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1963, **41**, N 5, p. 1334—1337.
56. *Cottle W. H., Carlson L. D.* Regulation of heat production in cold-adapted rats.— *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1956, **92**, N 6, p. 845—849.
57. *Cramer W.* Observation on the functional activity of the suprarenal gland in health and disease.— *Sixth Sci. Report on the Invest. of the Cancer Research Fund. London*, 1919 [цит. по 121].
58. *Depocas F.* Calorigenesis from various organ systems in the whole animals.— *Fed. Proc.*, 1960, **19**, N 4, part. 2, p. 19—24.
59. *Depocas F.* The calorigenic response of cold-acclimated white rats to infused noradrenaline.— *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1960, **38**, N 2, p. 107—114.
60. *Davis T. P. A.* Contribution of the skeletal muscle to nonshivering thermogenesis in the dog.— *Amer. J. Physiol.*, 1967, **213**, N 6, p. 1423—1426.
61. *DesMarais A.* Relation thyroid surrenales dans l'adaptation au froid. *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1955, **33**, N 6, p. 1018—1032.
62. *Edelman I. M.* Thyroid thermogenesis.— *N. Engl. J. Med.*, 1974, **290**, N 23, p. 1303—1308.
63. *Evans E. S., Contopoulos A. N., Simpson M. E.* Hormonal factors influencing calorigenesis.— *Endocrinol.*, 1957, **60**, N 3, p. 403—419.
64. *Gale C. C. e. a.* Endocrine thermoregulatory responses to local hypothalamic cooling in unanesthetized baboons.— *Amer. J. Physiol.*, 1970, **219**, N 1, p. 193—201.
65. *Gonzales R. R.* Thermoregulatory responses to norepinephrine after inhibition of its synthesis in rabbits.— *J. Appl. Physiol.*, 1972, **33**, N 3, p. 341—345.
66. *Hannon J. P.* Effects of prolonged cold exposure on oxidative phosphorylation and adenosintriphosphatase of rat liver tissue.— *Amer. J. Physiol.*, 1959, **196**, N 4, p. 890—892.
67. *Hannon J. P.* Effect of prolonged cold exposure on components of the electron transport system.— *Amer. J. Physiol.*, 1960, **198**, N 4, p. 740—744.
68. *Hannon J. P., Evonuk E., Larson A.* Some physiological and biochemical effects of noradrenaline in the cold acclimatized rat.— *Fed. Proc.*, 1963, **22**, N 3, part 1, p. 783—787.
69. *Hart J. S.* Energy metabolism during exposure to cold.— *Fed. Proc.*, 1960, **19**, N 4, part 2, p. 15—19.
70. *Heim T., Hull D.* The effect of propranolol on the calorigenic response in brown adipose tissue of new-born rabbits to catecholamines, glucagon, corticotropin and cold-exposure.— *J. Physiol.*, 1966, **187**, N 2, p. 271—283.
71. *Hemingway A.* Shivering.— *Physiol. Rev.*, 1963, **43**, N 2, p. 397—422.
72. *Heroux O.* Adjustments of the adrenal cortex and thyroid during cold acclimation.— *Fed. Proc.*, 1960, **19**, N 4, part 2, p. 82—85.
73. *Heroux O.* Comparison between seasonal and thermal acclimation in white rats. Metabolic and cardiovascular response to noradrenaline.— *Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1961, **39**, N 12, p. 1829—1836.
74. *Heroux O.* Metabolic adjustments to low temperature in new-Zealand white rabbits.— *Canad. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1967, **45**, N 3, p. 451—461.
75. *Himms—Hagen J.* Interscapular localisation of brown adipose tissue: role in noradrenaline-induced calorigenesis in cold-acclimated rats.— *Canad. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1974, **52**, N 2, p. 225—229.
76. *Hissa R.* Calorigenic of noradrenaline in the Norwegiann Lemming «*Lemmus lemmus*» (L).— *Experimentia*, 1970, **26**, N 3, p. 266—267.
77. *Horwitz B. A.* Pathways underlying non-shivering thermogenesis in peripheral tissue.— *XXVI Int. Congr. «Depressed metabolism and cold thermogenesis»* / Ed. Jansky L., Prague, 1975, p. 127—132.
78. *Honda N., William V., Carlson L. D.* Effects of adrenaline and noradrenaline on ear vessels in cold- and warm-adapted rabbits.— *J. Appl. Physiol.*, 1962, **17**, N 5, p. 754—758.
79. *Hsieh A. C. L.* The role of the thyroid in rats exposed to cold.— *J. Physiol. (Engl.)*, 1962, **161**, N 1; p. 175—188.
80. *Hsieh A. C. L., Carlson L. D.* Role of adrenaline and noradrenaline in chemical regulation of heat production.— *Amer. J. Physiol.*, 1957, **190**, N 2, p. 243—246.
81. *Hsieh A. C. L., Carlson L. D.* Role of the thyroid in metabolic response to low temperature.— *Amer. J. Physiol.*, 1957, **188**, N 1, p. 40—44.
82. *Hsieh A. C. L., Carlson L. D., Gray G.* Role of the sympathetic nervous system in the

- control of chemical regulation of heat production.—*Amer. J. Physiol.*, 1957, **190**, N 2, p. 247—251.
83. Hume D. M., Egdahl R. H. Effect of hypothermia and of cold exposure on adrenal cortical and medullary secretion.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, N 2, p. 435—444.
 84. Jansky L. Comparative aspects of cold acclimation and nonshivering thermogenesis in homeotherms.—*Int. J. Biometeorol.*, 1969, **13**, N 3—4, p. 199—209.
 85. Jansky L. Participation of body organs during nonshivering heat production.—*Acta Univ. carolin. Biol.*, 1973, N 5, p. 325—337.
 86. Jansky L. Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance.—*Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc.*, 1973, **48**, N 1, p. 85—132.
 87. Jansky L., Hart H. S. Participation of skeletal muscle and kidney during non-shivering thermogenesis in cold-acclimated rats.—*Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1963, **41**, N 4, p. 953—964.
 88. Lamke L. O., Lennquist S. The influence of cold stress on catecholamine excretion and oxygen uptake of normal person.—*Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, 1972, **30**, N 1, p. 57—62.
 89. LeBlanc J. D. e. a. Catecholamines and short-term adaptation to cold in mice.—*Amer. J. Physiol.*, 1967, **213**, N 6, p. 1419—1422.
 90. LeBlanc J. D. e. a. The sympathetic nervous system in short-term adaptation to cold.—*Canad. J. Physiol. and Pharmacol.*, 1971, **49**, N 1, p. 96—101.
 91. Maickel R. P., Stern D. N., Blodie B. B. The role of autonomic nervous function in mammalian thermoregulation.—*Proc. of the Second inter. pharmacol. meeting*, 1963, **2**, p. 225—237.
 92. Malmjac J., Neverre G., Malmjac B. Sur les modifications qualitatives de l'activité medullo-surrenale en hypothermie.—*J. Physiol. (France)*, 1958, **50**, N 2, p. 387—389.
 93. Manara L. e. a. Effect of chemical sympathectomy on oxygen consumption by the cold exposed rats.—*Inter. J. Neuropharmacol.*, 1965, **4**, N 5, p. 301—307.
 94. Masoro E. Effect of cold on metabolic use of lipids.—*Physiol. Rev.*, 1966, **46**, N 1, p. 67—101.
 95. Mejsnar J., Gregorova S., Jansky L. Interaction of calorogenesis due to exogenous and endogenous noradrenaline in cold-acclimated rats.—*Physiol. bochemosl.*, 1972, **21**, N 2, p. 153—161.
 96. Mejsnar J., Jansky L. Methods for estimating nonshivering thermogenesis.—*Acta Univer. carolin. Biol.*, 1971, N 5, p. 349—358.
 97. Minaire Y., Chatonnet J. L'effet glycogénolytique pentil a lui seul expliquer l'action calorigénique tres intense que l'adrenaline exerce lors du frisson thermique maximum.—*Arch. Sci. Physiol.*, 1966, **20**, N 1, p. 21—41.
 98. Moore R. E., Calvert D. N., Brody T. M. Tissue catecholamine content of cold-acclimated rats.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 1961, **106**, N 4, p. 816—818.
 99. Moore R. E., Underwood M. The thermogenic effects of noradrenaline in new-born and infant kittens and other small mammals. A possible hormonal mechanism in the control of heat production.—*J. Physiol. (Engl.)*, 1963, **168**, p. 290—317.
 100. Moria Kiyoshi, Maekubo Hiroshi, Itoh Shinji. Turnover rate of plasma free fatty acids in cold-acclimated rats.—*Jap. J. Physiol.*, 1974, **24**, N 4, p. 419—431.
 101. Mukojima M. The role of the adrenals in resistance to cold.—*J. Physiol. Soc. Japan*, 1956, **18**, N 10, p. 775—779.
 102. Osada J. e. a. Role of adrenal in cold acclimatization.—*Japan. J. Med. Progr.*, 1958, **45**, N 10, p. 571—577.
 103. Panagos S. L., Beyer R. E., Masoro E. J. Oxidative phosphorylation in liver mitochondria prepared from cold-exposed rats.—*Biochim. et biophys. acta*, 1958, **29**, p. 204—210.
 104. Petrovic V. M., Andjus R. K. Metabolisme de base et adaptation thermique du rat. Role de la thyroïde et des surrenales.—*J. Physiol. (France)*, 1960, **52**, N 1, p. 191—192.
 105. Petrovic V. M., Davidovic V. Excretion urinaire des catecholamines apres hypothermie prolongee chez le rat.—*J. Physiol. (France)*, 1972, **65**, N 3, p. 474—483.
 106. Pressman B. C., Lardy H. A. Effect of surface active agents on the latent ATP-ase of mitochondria.—*Biochem. et biophys. acta*, 1956, **21**, N 3, p. 458.
 107. Rosenqvist U. Inhibition of noradrenaline-induced lipolysis in hypothyroid subjects by increased β -adrenergic responsiveness.—*Acta med. scand.*, 1972, **192**, N 5, p. 353—359.
 108. Ring G. G. The importance of the thyroid in maintaining an adequate production of heat during exposure to cold.—*Amer. J. Physiol.*, 1942, **137**, p. 582—593.
 109. Schaeffer G. Bull. acad. med. and (Paris), 1946, **130**, p. 587. [цит. по 121].
 110. Schonbaum E., Sellers E. A., Johnson G. G. Heat production and noradrenaline.—*Fed. Proc.*, 1963, **22**, N 4, part 1, p. 917—921.
 111. Schonbaum E., Sellers E. A., Johnson G. G. Noradrenaline and survival of rats in cold environment.—*Canad. J. Biochem. and Physiol.*, 1963, **41**, N 6, p. 975—983.
 112. Shaepdryver A. F., Stricht J. Urinary output adrenaline and noradrenaline after

- medullo-adrenalectomy in dogs.—Arch. Internat. Pharmacol., 1959, 119, N 3—4, p. 519—523.
113. *Sellers E. A. e. a.* Thyroid status in relation to catecholamines in cold and warm environment.—Canad. J. Physiol. and Pharmacol., 1971, 49, N 4, p. 268—275.
114. *Sellers E. A. e. a.* Acclimatisation to cold in rats. Metabolic rates.—Amer. J. Physiol., 1951, 167, N 4, p. 651—655.
115. *Sellers E. A., Scott, J. Thomas N.* Electrical activity of skeletal muscle of normal and acclimatized rats on exposure to cold.—Amer. J. Physiol., 1954, 177, p. 372—376.
116. *Sellers E. A., Von S. S., Thomas N.* Acclimatisation and survival of rats in the cold: effect of clipping, adrenalectomy and thyroidectomy.—Amer. J. Physiol., 1951, 165, May, p. 481—485.
117. *Smith R. E., Hoijer, D.* Metabolism and cellular function in cold.—Physiol. Rev., 1962, 42, N 1, p. 60—142.
118. *Smith R. E., Horwits B. A.* Brown fat and thermogenesis.—Physiol. Rev., 1969, 49, N 2, p. 330—425.
119. *Swanson H. E.* Interrelation between thyroxine and adrenaline in the regulation of oxygen consumption in the albino rat.—Endocrinol., 1956, N 2, p. 217—225.
120. *Vincent S. Quart. J. Exper. Physiol.*, 1925, 15, p. 319. [цит. по 121].
121. *Von Euler U. S.* Exposure to cold and catecholamines.—Fed. Proc., 1960, 19, N 4, part 2, p. 79—81.
122. *Von Euler U. S.* The physiology and pharmacology of temperature regulation with particular reference to the chemical mediators.—Proc. of the Second. internat. pharmacol. meeting, 1963, 2, p. 135—144.
123. *Wennmalm A.* Catecholaminergic defense against hypothermia during brief cold exposure.—Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1973, 32, N 4, p. 305—308.
124. *Williams D.* The effects of cold exposure and guanine-thidine on noradrenaline thermogenesis in the golden hamster.—Compar. Biochem. and Physiol., 1968, 27, N 2, p. 567—573.
125. *Wilson O. e. a.* Thyroid and adrenal response to acute cold exposure in man.—J. Appl. Physiol., 1970, 28, N 5, p. 543—548.

Кафедра физиологии человека
и животных Донецкого университета

Поступила в редакцию
11.XII 1977 г.