

# **Изменения гормонально-метаболических показателей плазмы крови крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии как проявление синдрома гиперметаболизма**

*Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Мичурина С.В., Пахомов Е.А.*

## **Hormonal-metabolic changes in blood serum of rats in acute period after general controlled hyperthermia as a manifestation of hypermetabolism syndrome**

*Yefremov A.V., Pakhomova Yu.V., Michourina S.V., Pakhomov Ye.A.*

*Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск*

© Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Мичурина С.В., Пахомов Е.А.

Проведено изучение гормонально-метаболического профиля плазмы крови крыс через 5 ч, на первые и на третьи сутки после перегревания, проводимого в водной среде при температуре 45 °С до достижения ректальной температуры 43,5 °С. В ходе исследования выявлены гиперкортикостеронемиа, гиперинсулинемиа, гипогликемия, гипохолестеринемиа, гипотриглицеридемиа, гиперпротеинемиа, возрастание уровня метаболитов протеинов, что свидетельствует о развитии в остром периоде после общей управляемой гипертермии синдрома гиперметаболизма.

**Ключевые слова:** общая управляемая гипертермия, синдром гиперметаболизма, гормонально-метаболический профиль.

Hormonal-metabolic profile of blood serum of rats in 5 hours, on the first and third day after hyperthermia in water medium at the temperature of 45 °C till rectal temperature rose to 43.5 °C was studied. Hypercorticosteronaemia, hyperinsulinemia, hypoglycemia, hypocholesterolemia, hypotriglyceridaemia, hyperproteinemia and increase of protein metabolites level were revealed which was the evidence of hypermetabolism syndrome development during acute period after controlled hyperthermia.

Key words: general controlled hyperthermia, hypermetabolism syndrome, hormonal-metabolic profile.

УДК 591.111.1:612.57

### **Введение**

Известно, что тяжелому стрессу сопутствуют значительные метаболические сдвиги и нарушения нейроэндокринной регуляции [2]. Наличие выраженного катаболического эффекта сильного теплового воздействия, сопровождающегося стрессорным голоданием, дает основание предполагать наличие при общей управляемой гипертермии (ОУГ) синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканибализма) [1, 3], который представляет собой суммарный метаболический ответ организма на развивающийся при критическом состоянии любой этиологии синдром системной воспалительной реакции [9].

Синдром гиперметаболизма проявляется увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, росте реальной энергопотребности с одновременным развитием патологической толерантности к «обычным» нутриентам. Данный синдром характеризуется гиперпотребностью организма в различных субстратах для адаптации к повышенным энергозатратам, толерантностью тканей к ним, увеличением скорости обмена веществ в 2 и более раза по сравнению с основным обменом, значительным увеличением потребления O<sub>2</sub>, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO<sub>2</sub>, что является неотъемлемой составляющей критических состояний, в том числе и ОУГ [6].

Руководствуясь системным подходом к оценке гормональных и метаболических изменений, возникающих в организме при действии высоких внешних температур, попробуем объяснить патогенез гормонально-метаболических нарушений при ОУГ с позиции развития критического состояния и оценить их направленность с точки зрения адаптационных процессов. Рассмотрим суммарный метаболический ответ организма на действие высокой внешней температуры с позиции развития синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканибализма).

Цель исследования — изучить гормональные и метаболические изменения плазмы крови крыс в остром периоде после ОУГ.

## Материал и методы

Исследования проведены на 169 крысах-самцах линии Wistar (возраст 2,5 мес) массой (258,58 ± ± 14,06) г.

С целью изучения гормонально-метаболического профиля плазмы крови в остром периоде после действия ОУГ экспериментальные животные были разделены на четыре группы в зависимости от сроков с момента воздействия: 1-я группа — контроль ( $n = 41$ ); 2-я группа — 5 ч с момента перегревания ( $n = 50$ ); 3-я группа — 1-е сут с момента перегревания ( $n = 37$ ); 4-я группа — 3-и сут с момента перегревания ( $n = 41$ ).

Разогревание крыс производилось в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [4], согласно которому объект исследования погружали до уровня шеи в резервуар стандартной термобани ТБ-110. Температурный режим нагрева горячей воды — теплоносителя составил 45 °С. Уровень ОУГ, при котором прекращали нагревание, определялся ректальной температурой 43,5 °С (стадия теплового удара). Термометрия осуществлялась с помощью дифференциальной термопары (медь-константан), подключенной к высокочувствительному микровольтметру-микроамперметру постоянного тока, что позволяло с высокой точностью измерять даже небольшие перепады температур. При измерении ректальной температуры нагреваемых животных один из спаев дифференциальной термопары вводили в прямую кишку на глубину 3—4 см, а второй опускали в тающий лед (сосуд Дьюара).

Уровни кортикостерона и инсулина определяли с использованием стандартных коммерческих наборов производства «Immunotech» (Чехия) радиоиммунологическим методом [7]. Уровень кортикостерона выражали в мкг%, уровень инсулина — в мкЕД/мл. Индекс гормональной адаптации (ИГА) как отношение концентрации кортикостерона к концентрации инсулина в плазме крови выражали в условных единицах (усл. ед.) [8]. Концентрацию общего белка (ОБ) в плазме крови определяли спектрофотометрически с помощью стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия) при длине волны 660 нм на основе биуретовой реакции, результаты выражали в г/л. Концентрацию мочевины (М) в плазме крови также определяли спектрофотометрически с помощью стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия) при длине волны 490—540 нм, результаты выражали в ммоль/л. Концентрацию креатинина (К) в плазме крови определяли спектрофотометрически с помощью стандартных наборов химических реактивов фирмы «Лахема» (Чехия) при длине волны 500—510 нм, результат выражали в мкмоль/л.

Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли спектрофотометрически при длине волны 510 нм глюкозооксидазным методом. В ходе определения использовались стандартные наборы реактивов «Новоглюк-К» производства ЗАО «Вектор-Бест», результаты выражали в ммоль/л. Концентрацию триглицеридов (ТГ) в плазме крови определяли спектрофотометрически с помощью стандартных наборов фирмы «Лахема» (Чехия) при длине волны 410 нм, результаты выражали в ммоль/л. Концентрацию общего холестерина (ОХ) в плазме крови также определяли спектрофотометрически с помощью наборов фирмы «Лахема» (Чехия) при длине волны 630 нм, результаты выражали в ммоль/л. Концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) определяли спектрофотометрически при длине волны 515 нм, результаты выражали в ммоль/л.

Анализ данных осуществляли с использованием прикладной программы SPSS 12.0 и Microsoft Excel версии 1998. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. При работе с базой данных определялись среднее арифметическое значение  $M$  и стандартная ошибка среднего  $m$ . По каждому показателю проводи-

лось сравнение среднего арифметического значения для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев  $t$  Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты и обсуждение

В основе последующих рассуждений лежит концепция нарушений метаболизма при ОУГ с позиции развития критического состояния в ответ на действие экстремального фактора (высокая внешняя температура), которое сопровождается развитием неспецифической стрессовой реакции [5] как составной части срочных компенсаторных процессов, что направлено в данном случае на перераспределение энергопластических резервов организма [3].

В исследовании было показано, что в остром периоде после ОУГ содержание кортикостерона в плазме крови крыс значительно превышает контрольные значения показателя, равные  $(29,85 \pm 1,05)$  мкг%. Достоверное увеличение уровня гормона в 2,96 раза, что составляет  $(118,21 \pm 2,99)$  мкг% ( $p < 0,05$ ), происходило в первые часы после окончания перегревания и соответствовало общепринятым понятиям об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) в условиях стресса. Динамика кортикостерона плазмы крови у крыс на протяжении острого периода после ОУГ носила волнообразный характер. Отмечен резкий подъем значения показателя к 1-м сут постгипертермического периода, когда его концентрация достигла своего максимума, превысив базальный уровень на 320,77%, и равнялась  $(125,60 \pm 4,41)$  мкг%. К 3-м сут содержание кортикостерона несколько снизилось, но по-прежнему значительно превышало контрольные значения — на 237,02% ( $(100,60 \pm 3,21)$  мкг%) (рис. 1).

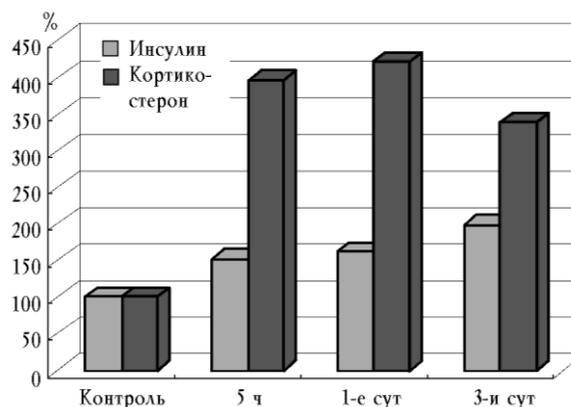


Рис. 1. Содержание кортикостерона и инсулина в плазме крови в остром периоде после ОУГ

Стабильно высокие цифры уровня кортикостерона в плазме крови крыс в остром периоде после ОУГ можно объяснить с позиции возникающего при действии экстремальных температур эмоционально-болевого стресса, для которого свойственно развитие гиперкортицизма, индуцирующего мобилизацию энергетического и пластического материала за счет активации процессов глюконеогенеза и катаболизма белка, что характерно для развития синдрома гиперметаболизма.

Значительный подъем концентрации кортикостерона в остром периоде после ОУГ является показателем масштаба метаболических нарушений, при котором нейроэндокринная система функционирует на пределе своих адаптационных возможностей. Снижение концентрации кортикостерона в плазме крови крыс на 3-и сут постгипертермического периода можно объяснить, во-первых, активацией отрицательной обратной связи и снижением синтеза АКТГ; во-вторых, повышенным расходом гормона в условиях гиперметаболизма; в-третьих, повышением его метаболизма в печени.

Одновременно с процессами катаболизма в организме запускаются и анаболические процессы, конечной целью которых является восстановление нарушенного гомеостаза. Именно от времени наступления и интенсивности анаболических реакций во многом зависит исход стрессового воздействия. К основным анаболическим гормонам относится инсулин, концентрация которого в плазме крови крыс возрастала на протяжении всего острого постгипертермического периода и достигла своего максимума на 3-и сут, когда наблюдалось превышение базального уровня, рав-

ного ( $0,95 \pm 0,15$ ) мкЕД/мл на 98,95%, что составило ( $1,89 \pm 0,39$ ) мкЕД/мл (рис. 1).

Реципрокность взаимоотношений кортикостерона и инсулина является основой долговременного энергетического баланса организма, поскольку эти гормоны являются антагонистами (буферными гормонами). Повышенный уровень кортикостерона при экстремальных состояниях вызывает относительную инсулярную недостаточность, способствующую увеличению адаптационного действия глюкокортикоидов.

На протяжении всего острого периода после ОУГ наблюдается значительное возрастание концентраций обоих гормонов в плазме крови (рис. 1), что вполне объяснимо. Известно, что в «стадию тревоги» любого стресса происходит активация симпатико-адреналовой системы (САС) и выброс в кровь большого количества катехоламинов, что ведет к активации процессов гликогенолиза в печени и развитию гипергликемии. Гипергликемия через активацию глюкорецепторов  $\beta$ -клеток островков Лангерганса стимулирует синтез и секрецию инсулина, что может привести к развитию транзиторной или перманентно существующей инсулинорезистентности.

Обнаруженное увеличение инсулина на протяжении всего острого постгипертермического периода свидетельствует о запуске репаративных реакций одновременно с катаболическими, так как этот гормон обладает выраженным анаболическим эффектом. Таким образом, можно предположить, что на фоне развивающегося синдрома гиперметаболизма происходит торможение процессов глюконеогенеза и липолиза в тканях, уменьшается глюкокортикоидиндуцированная потеря белков организмом.

На фоне гиперинсулинемии в остром периоде после ОУГ наблюдалось нормальное или незначительно сниженное содержание глюкозы. В первые часы после ОУГ отмечено снижение уровня глюкозы на 25,53% ( $5,25 \pm 0,49$ ) ммоль/л относительно базальных значений ( $7,05 \pm 0,75$ ) ммоль/л), что можно расценивать как одно из проявлений синдрома гиперметаболизма, развивающегося при ОУГ (рис. 2).

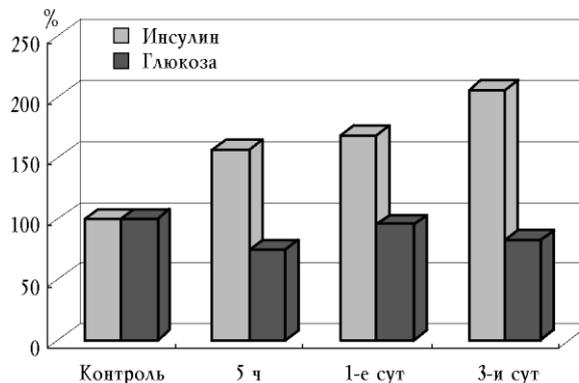


Рис. 2. Содержание инсулина и глюкозы в плазме крови в остром периоде после ОУГ

Очевидно, что наблюдаемая динамика содержания инсулина и глюкозы связана с увеличением в крови катаболических гормонов, в частности кортикостерона, которые, с одной стороны, обладают гипергликемическим действием, а с другой — вызывают периферическую инсулинорезистентность тканей, о чем говорилось выше. Снижение толерантности тканей (главным образом, жировой) к биологическому действию инсулина сопровождается сокращением потребления ими глюкозы, что и приводит к гиперинсулинемии.

Анализ динамики изменений параметров оси кортикостерон — инсулин с помощью интегрального показателя — индекса гормональной адаптации (ИГА) — в остром периоде после ОУГ свидетельствует о нарушении соотношения этих гормонов при стрессе, вызванном действием экстремально высоких температур, приводящих к преобладанию катаболических процессов над анаболическими, снижению адаптивности и развитию синдрома гиперметаболизма (рис. 3).

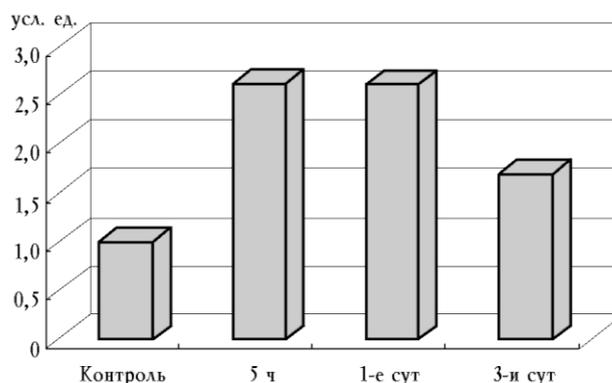


Рис. 3. Динамика ИГА в плазме крови в остром периоде после ОУГ

Резкое повышение ИГА через 5 ч и на протяжении первых суток после ОУГ (на 161,27 и 159,58% относительно контрольных значений соответственно) сменялось значительным снижением показателя к 3-м сут, когда превышение относительно исходного уровня составило 69,41%. Это, вероятно, свидетельствует о том, что высокие концентрации кортикостерона нивелируют влияние инсулина на организм, проявляющееся в стимуляции сосудистого тонуса через симпатическую нервную систему, в прямом повреждающем действии на сосудистую стенку и в натрийзадерживающем эффекте на уровне почечных канальцев.

Общеизвестно, что адаптивные перестройки энергообеспечивающих механизмов при воздействии экстремальных факторов на организм в значительной степени реализуются за счет активации процессов липолиза.

Стабильно низкие уровни ОХ, ТГ в плазме крови в остром периоде после ОУГ можно объяснить с позиции развивающегося эмоционально-болевого стресса: активация САС и ГГНС в условиях стресса приводит к липолизу, который стимулируют путем активации тканевой липазы высокие концентрации в плазме крови катехоламинов и глюкокортикоидов (рис. 4).

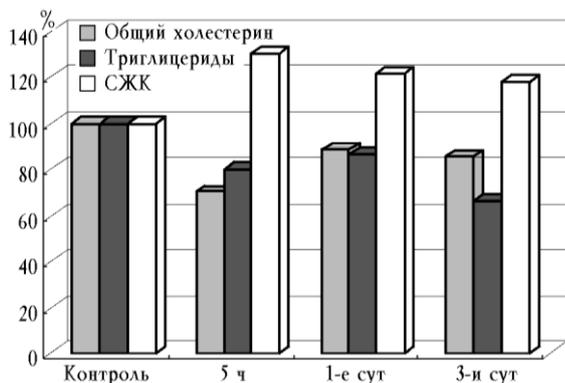


Рис. 4. Содержание общего холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот в плазме крови крыс в остром периоде после ОУГ

Обнаруженная умеренно выраженная отрицательная корреляция  $r = -0,9$  между уровнем кортикостерона и ОХ в остром периоде после ОУГ указывала на интенсивное расходование последнего, в первую очередь, на синтез стероидных гормонов и, прежде всего, кортикостерона.

В исследовании было показано, что на протяжении всего острого периода после ОУГ содержание ОХ в плазме крови крыс было существенно ниже, чем у

животных контрольной группы ( $2,61 \pm 0,28$  ммоль/л). Минимальная концентрация ОХ, зафиксированная в первые часы после воздействия, составила ( $1,84 \pm 0,13$ ) ммоль/л, что на 29,66% ниже базисной величины. Аналогичные изменения отмечены и относительно уровня ТГ в плазме крови крыс, который также был ниже значения показателя в контрольной группе животных ( $1,03 \pm 0,04$  ммоль/л). Минимальная концентрация ТГ зафиксирована на 3-и сут после ОУГ. В этом сроке постгипертермического периода отмечено снижение ТГ на 33,37% от базального уровня, что составило ( $0,65 \pm 0,02$ ) ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Снижение концентрации ОХ в плазме крови крыс в первые часы после ОУГ может быть следствием уменьшения активности синтеза ОХ печенью и повышенного расходования его на уплотнение клеточных мембран, проницаемость которых нарушается под действием продуктов перекисного окисления липидов.

Гипохолестеринемия в остром постгипертермическом периоде имеет ряд положительных моментов. Во-первых, снижение содержания ОХ приводит к понижению чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам. Во-вторых, дефицит ОХ приводит к уменьшению его накопления в клетках, при этом меняется соотношение холестерин — фосфолипиды, повышается содержание воды и уменьшается микровязкость мембран клеток, что важно для поддержания функции всех интегральных мембранных белков: ионных каналов, рецепторов к инсулину, переносчиков глюкозы, сигнальных систем.

При воздействии высокой внешней температуры наблюдается постепенное истощение ресурсов важнейших субстратов метаболизма и энергетики при нарастающей в тот же момент потребности в энергии. Процесс окисления СЖК выгоден тем, что идет до конца, т.е. до образования  $CO_2$  и  $H_2O$ , а быстрая мобилизация СЖК при повышенной потребности в энергии — жизненно важная защитная реакция организма, так как энергетическая ценность жиров намного больше, чем углеводов и белков. При этом из каждой молекулы ТГ образует три молекулы СЖК, которые при комплексировании с альбуминами плазмы поступают в кровоток как источник энергии, что является также проявлением синдрома гиперкатаболизма.

Снижение уровней ОХ и ТГ при активации липолиза на фоне высоких концентраций кортикостерона в остром постгипертермическом периоде способствует

усилению глюконеогенеза, что может привести к торможению утилизации глюкозы, синтеза гликогена и усилению его распада в печени.

Известно, что концентрация ОХ и ТГ в плазме крови определяется скоростью синтеза этих соединений в печени, который регулируется концентрацией инсулина в плазме крови и наличием субстрата — СЖК и глюкозы. Выявленная ранее гиперинсулинемия способствует синтезу ОХ и ТГ печенью. Элиминация ОХ и ТГ регулируется ферментом липопротеинлипазой, активность которого контролируется уровнем инсулина в плазме крови. Таким образом, снижение концентраций ОХ и ТГ в плазме крови при ОУГ объясняется усилением элиминации этих соединений на фоне высокой активности липопротеинлипазы вследствие гиперинсулинемии и снижением количества субстрата для синтеза глюкозы (гипогликемия наблюдалась ранее).

Усиленный липолиз ТГ жировой ткани приводит в усиленному поступлению СЖК в печень, влечет за собой увеличение продукции глюкозы (глюконеогенез) и тормозит утилизацию глюкозы печенью, а также ее накопление в виде гликогена. Параллельно возрастает секреция инсулина, его связывание и деградация тормозятся, что приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии. Обнаруженное снижение уровня ТГ и рост концентрации СЖК в крови в ближайшем постгипертермическом периоде может быть обусловлено активацией гормональных систем, стимулирующих липолиз.

Наличие спустя 5 ч после ОУГ синдрома стрессорного голодания, характеризующегося выраженным катаболизмом белков и накоплением вследствие этого избыточного количества метаболитов, подтверждается достоверной гипопроотеинемией: уровень общего белка снижался на 13,7% ( $p < 0,05$ ) и составлял  $(15,52 \pm 0,65)$  г/л при контрольных значениях показателя  $(17,89 \pm 1,06)$  г/л. Также отмечено повышение содержания в плазме крови уровней мочевины на 75,3% ( $(13,99 \pm 0,61)$  ммоль/л), при контрольном значении показателя  $(7,97 \pm 0,52)$  ммоль/л и креатинина на 40,3% ( $(112,78 \pm 8,34)$  ммоль/л при контрольном значении показателя  $(80,38 \pm 8,22)$  мкмоль/л (рис. 5). Возрастание концентраций метаболитов белкового обмена в плазме крови крыс в данном сроке наблюдения не может быть следствием активации глюконеогенеза, так как резервных запасов гликогена в печени хватает для

покрытия повышающихся энергетических затрат в течение 10—14 ч после действия стрессора.

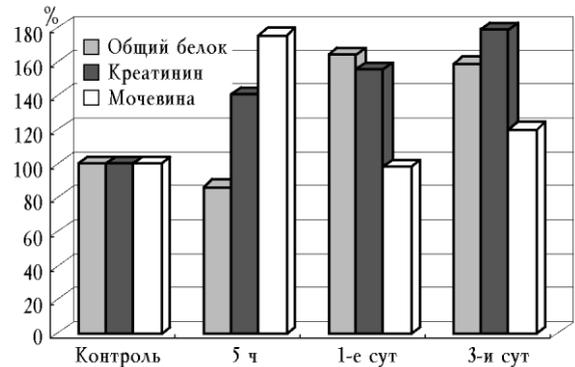


Рис. 5. Содержание общего белка, мочевины и креатинина в плазме крови в остром периоде после ОУГ

Анализ содержания общего белка и метаболитов протеинов в плазме крови на первые сутки после ОУГ свидетельствует, что проявления синдрома стрессорного голодания в этом сроке наблюдения менее выражены, подтверждением чему служит достоверная стойкая гиперпротеинемия, сменяющая гипопроотеинемию, отмечавшуюся через 5 ч после ОУГ. Повышение уровня общего белка на 63% в этом сроке постгипертермического периода, когда значение показателя

равнялось ( $29,33 \pm 2,07$ ) г/л ( $p < 0,05$ ), является, бесспорно, позитивным моментом и может быть расценено как системный элемент защитно-приспособительных реакций в ответ на экстремальное воздействие. Ускорение белкового метаболизма в этом сроке постгипертермического периода происходило под влиянием активации резервных механизмов энергетического обмена, в частности глюконеогенеза, и сопровождалось интенсивным гидролизом мышечных белков, на что указывает повышение уровней метаболитов обмена протеинов. Так, концентрация креатинина в плазме крови на первые сутки после ОУГ возрастала в 1,5 раза и составляла ( $125,00 \pm 12,12$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ суммарного метаболического ответа организма на действие высокой внешней температуры дает основание расценивать гормонально-метаболические изменения в плазме крови крыс в остром периоде после ОУГ как проявление синдрома гиперметаболизма.

#### Литература

1. *Андреева Л.И., Горанчук В.В., Столярова Н.А. и др.* Метаболические и функциональные особенности срочной реакции организма человека на перегревание // Бюл.

- эксперим. биологии и медицины. 1999. № 1. С. 19—23.
2. *Борисенко А.П.* Поражения сердца при травматической болезни. М.: Медицина, 1990. 192 с.
  3. *Горанчук В.В., Шустов Е.Б.* Биохимические показатели при развитии экстремальной гипертермии // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 4. С. 98—105.
  4. *Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А. и др.* Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных: Пат. № 2165105. РФ. Бюл. № 10. 2001.
  5. *Свирид В.Д.* Роль аденилатциклазной системы в регуляции фосфорилирования белков гипоталамуса, гипофиза и надпочечников при острой гипертермии // VII Всесоюз. конф. по эколог. физиологии: Тез. докл. Ашхабад, 1989. С. 273—274.
  6. *Ушаков Д.В., Кишинт Д.Н.* Анестезиологические аспекты проведения общей управляемой гипертермии. 43 с.
  7. *Чард Т.* Радиоиммунологические методы: Пер. с англ. М., 1981. 248 с.
  8. *Штеренталь И.Ш., Мерзиевская В.М., Николаев К.Ю. и др.* Ранняя диагностика нарушений сосудистой реактивности и ее гормональной регуляции с помощью комплекса радионуклидных методов // Мед. радиология. 1990. № 8. С. 48—49.
  9. *Ono S., Ichikura T., Mochizuki H.* The pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome and compensatory antiinflammatory response syndrome following surgical stress // Nippon Geka Gakkai Zasshi. 2003. V. 104. № 7. P. 499—505.

Поступила в редакцию 11.02.2006 г.