

ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОБЩЕЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ, КАК ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ЖИВОТНОГО НА ЭКСТРЕМАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

[А. В. Ефремов, Ю. В. Пахомова, А. Е. Масютенко, А. Е. Пахомова, В. С. Сазонов,
Н. Е. Естифеев, А. Д. Лайвин](#)

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

Цель исследования: изучить динамику изменений параметров оси «кортикостерон-инсулин» с помощью интегрального показателя — индекса гормональной адаптации в остром периоде после общей управляемой гипертермии (ОУГ). *Заключение.* Результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о нарушении соотношения кортикостерона и инсулина в остром периоде после ОУГ, что приводит к преобладанию катаболических процессов над анаболическими, снижению адаптивности, развитию синдрома гиперметаболизма, с другой стороны, об одновременном запуске при ОУГ анаболических процессов, конечной целью которых является восстановление нарушенного гомеостаза.

Ключевые слова: общая управляемая гипертермия, индекс гормональной адаптации, восстановление гомеостаза.

Ефремов Анатолий Васильевич — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-39-78, e-mail: eav48@yandex.ru

Пахомова Юлия Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры

патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-10-82, e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Масютенко Александр Евгеньевич — студент 2-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Пахомова Ангелина Евгеньевна — член студенческого научного общества кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Сазонов Вячеслав Сергеевич — член студенческого научного общества кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Естифеев Никита Евгеньевич — студент 2-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Лайвин Андрей Дмитриевич — студент 2-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Введение. Даже кратковременное пребывание человека и животных в условиях экстремально высокой внешней температуры приводит к метаболическим и функциональным изменениям на трех уровнях многоклеточного организма: молекулярном, клеточном и тканевом [1, 8, 15]. Метаболические характеристики реакций системного воспалительного ответа сегодня объединяют в синдром гиперметаболизма, который представляет собой суммарный ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию и характеризуется увеличением потребности в донаторах энергии и пластического материала, росте реальной энергопотребности с параллельным развитием патологической толерантности к «обычным» нутриентам. Общеизвестным фактом является ведущая роль реакций системного воспалительного ответа в формировании критических состояний любой этиологии [5, 11]. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность — крайняя степень проявлений синдрома системного воспалительного ответа — может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора, в том числе и при общей управляемой гипертермии (ОУГ). 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 раз по сравнению с основным обменом, значительным увеличением потребления O₂, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO₂, что является неотъемлемой составляющей критических состояний [9]. Рассмотрим суммарный метаболический ответ организма на действие высокой внешней температуры с позиции развития синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканибализма).

В периоде срочной адаптации (до 3–4-х суток) максимально проявляются последствия общего функционального ущерба, который понесен организмом в связи с реализацией срочной неспецифической адаптационной реакции [3]. Автор предложил для оценки метаболизма экстремальных состояний концепцию «функционального профиля», т. е.

«...несколько функциональных алгоритмов, которые оцениваются как наиболее репрезентативные для воспроизведения объемного состояния данного организма». Получаемое плоскостное изображение — «профиль» — дает цельное представление, так сказать, «моментальную фотографию» функционального профиля.

Цель исследования: изучить динамику изменений параметров оси «кортикостерон-инсулин» с помощью интегрального показателя — индекса гормональной адаптации (ИГА) в остром периоде после общей управляемой гипертермии (ОУГ).

Материалы и методы. Исследования проведены на 169 крысах-самцах линии Wistar. Экспериментальных животных разделили на несколько групп: 1-я группа — контроль (n = 41); 2-я группа — 5 часов с момента перегревания (n = 50); 3-я группа — 1-е сутки с момента перегревания (n = 37); 4-я группа — 3-и суток с момента перегревания (n = 41).

Экспериментальная модель. Разогревание крыс производилось в полном соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [4], в водной среде при температуре теплоносителя 45 °С, до достижения ректальной температуры 43,5 °С (стадия теплового удара). Животных в ходе эксперимента фиксировали с помощью авторского «Станка для фиксации мелких лабораторных животных» [6]. 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.

Биохимические методы исследования. Уровни кортикостерона и инсулина определяли методом радиоиммунного анализа с помощью наборов «Immunotech» на установке «Гамма-12». ИГА выражается в условные единицах (усл. ед.). Уровень ИГА в плазме крови и лимфе у контрольной группы животных принимался за 100 %, что соответствовало $30,32 \pm 3,07$ и $38,99 \pm 3,99$ усл. ед.

Статистические методы исследования. Анализ данных осуществлялся на PC CPU Intel P-II 750 МГц Celeron в среде Windows 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 проводилось определение средних арифметических величин и стандартных ошибок средних арифметических ($M \pm m$). По каждому показателю проводилось сравнение средних арифметических значений для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев t-Стьюдента, Пирсона.

Результаты и обсуждение. В ходе течения постгипертермического периода выделили две фазы: «катаболическую» (острый период после ОУГ — с первых часов до 3-х суток) и «анаболическую» (восстановительный период — с 7-х по 21-е сутки). Высокое содержание кортикостерона в плазме крови в остром периоде после ОУГ обеспечивает его высокий уровень в лимфатическом русле. Достоверное повышение ($p < 0,001$) значения гормона в лимфе в первые часы после перегревания (+253,35 %) можно объяснить активацией катаболических процессов в лимфоидной ткани с целью обеспечения наиболее «жизненно важных» органов и систем глюкозой в результате активации глюконеогенеза. Концентрация инсулина в плазме крови у крыс возрастала на протяжении всего острого постгипертермического периода и достигала своего максимума на 3-и сутки (+98,95 %). Анализ динамики ИГА показал значительное повышение показателя на всем протяжении острого периода после ОУГ. Уровень ИГА

в плазме крови в первые часы после ОУГ достоверно ($p < 0,01$) возрастал — на 209,01 % и составил $93,63 \pm 9,20$ усл. ед. В последующие сроки постгипертермического периода происходило постепенное снижение значений показателя, но его уровень оставался по-прежнему повышенным. На 1-е сутки было отмечено превышение на 158,28 % ($78,71 \pm 9,61$ усл. ед.), на 3-и сутки — на 149,31 % ($75,59 \pm 9,75$ усл. ед., $p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что высокие концентрации глюкокортикоида нивелируют отрицательное влияние инсулина на организм.

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.

Резкое повышение ИГА на протяжении 1-х суток после ОУГ на 159,58 % относительно контрольных значений сменялось значительным снижением показателя к 3-м суткам, когда превышение относительно исходного уровня составило 69,41 %. Это свидетельствует, на наш взгляд, 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.

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о нарушении соотношения кортикостерона и инсулина в остром периоде после ОУГ, что приводит к преобладанию катаболических процессов над анаболическими, снижению адаптивности, развитию синдрома гиперметаболизма, с другой стороны, об одновременном запуске при ОУГ анаболических процессов, конечной целью которых является восстановление нарушенного гомеостаза.

Список литературы

1. Баллюзек Ф. В. Управляемая гипертермия / Ф. В. Баллюзек, М. Ф. Баллюзек, В. И. Виленский. — СПб. : Невский Диалект, 2001. — 123 с.
2. Горанчук В. В. Биохимические показатели при развитии экстремальной гипертермии / В. В. Горанчук, Е. Б. Шустов // Физиология человека. — 1997. — Т. 23, № 4. — С. 98-105.
3. Ерюхин И. А. Концепции «функциональных профилей» в методологии прогнозирования последствий экстремального состояния организма / И. А. Ерюхин // Клин. медицина и патофизиология. — 1995. — № 2. — С. 12-17.
4. Патент № 2165105 Российская Федерация. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / Ефремов А. В., Пахомова Ю. В., Пахомов Е. А., Ибрагимов Р. Ш., Шорина Г. Н. — Бюл. № 10. — 2001.
5. Зильбер А. П. Медицина критических состояний / А. П. Зильбер. — Петрозаводск : Изд-во Петрозаводского ун-та, 1995. — 360 с.
6. Патент № 73778 Российская Федерация. Станок для фиксации мелких лабораторных животных / Самохин А. Г., Пахомова Ю. В., Кузьмин А. В., Ефремов А. В., Овсянко Е. В., Игнатова А. В., Игнатов А. А., Юркин А. В., Мичурина С. В., Козырева Л. А., Зюбина Е. И. — Изобретения. Полезные модели. — 2008. — № 16.
7. Свирид В. Д. Роль аденилатциклазной системы в регуляции фосфорилирования белков гипоталамуса, гипофиза и надпочечников при острой гипертермии / В. Д. Свирид // VII Всесоюзная конф. по экологической физиологии : тез. докл. — Ашхабад, 1989. — С.

273-274.

8. Симакова И. В. Особенности эндокринно-метаболического статуса у крыс в динамике общей искусственной гипертермии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Симакова. — Новосибирск, 2005. — 20 с.
9. Ушаков Д. В. Анестезиологические аспекты проведения общей управляемой гипертермии [Электронный ресурс] / Д. В. Ушаков, Д. Н. Кшинт. — Режим доступа : (www.43c.org).
10. Чард Т. Радиоиммунологические методы : пер. с англ. / Т. Чард. — М., 1981. — 248 с.
11. Царенко С. В. Доказательная медицина и критические состояния / С. В. Царенко, Г. К. Болякина // Вестн. интенсивной терапии. — 2003. — № 1. — С.79—82.
12. Ранняя диагностика нарушений сосудистой реактивности и ее гормональной регуляции с помощью комплекса радионуклидных методов / И. Ш. Штеренталь [и др.] // Медицинская радиология. — 1990. — № 8. — С.48—49.
13. Vereschagin E. I. Whole body hyperthermia (43,5-44,0 °C) as method of intensive care of infectious diseases / E. I. Vereschagin, A. V. Souvernev // Int. Congress on Clin. Hiperthermia 24 th. — New York, 2001. — P. 276.

CHANGES OF ENDOCRINE AND METABOLIC PROFILES OF BLOOD PLASMA AT RATS IN ACUTE PERIOD AFTER GENERAL CONTROLLED HYPERTHERMIA AS IMPLICATIONS OF SYNDROME OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE OF THE ANIMAL TO

[A. V. Efremov](#), [J. V. Pakhomova](#), [A. E. Masyutenko](#), [A. E. Pakhomova](#), [V. S. Sazonov](#),
[N. E. Estifeev](#) [A. D. Layvin](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

The objective of research: to study dynamics of changes of parameters of axis «Corticosteronum insulin» by means of integrated indicator — an index of hormonal adaptation in acute period after general controlled hyperthermia (GCH). *Conclusion.* Results of researches testify, on the one hand, to disturbance of ratio of Corticosteronum and insulin the acute period after GCH that results in prevalence of catabolic processes over anabolic, depression of adaptability, development of hypermetabolism syndrome, on the other hand, about simultaneous activation of anabolic processes at GCH which ultimate goal is restoration of the broken homeostasis.

Keywords: general controlled hyperthermia, index of hormonal adaptation, restoration of homeostasis.

About authors:

Efremov Anatoly Vasilevich — corresponding member of the RAMS, professor, doctor of medical science, head of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 225-39-78, e-mail: e-mail: eav48@yandex.ru

Pakhomova Julia Vyacheslavovna — doctor of medical science, professor of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 229-10-82, e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Masyutenko Alexander Evgenyevich — student of the 2nd course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Pakhomova Angelina Evgenyevna — member of students scientific society of pathological

physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Sazonov Viacheslav Sergeevich — member of students scientific society of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Estifeev Nikita Evgenyevich — student of the 2nd course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

Layvin Andrey Dmitriyevich — student of the 2nd course of medical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

List of the Literature:

1. Ballyuzek F. V. Controlled hyperthermia / F. V. Ballyuzek, M. F. Ballyuzek, V. I. Vilensky. — SPb.: Nevsky Dialect, 2001. — 123 P.
2. Goranchuk V. V. Biochemical indicators at development of extreme hyperthermia / V. V. Goranchuk, E. B. Shustov // Human physiology. — 1997. — V. 23, N 4. — P. 98-105.
3. Eryukhin I. A. Concepts of «functional profiles» in methodology of forecasting of consequences of extreme state of organism / I. A. Eryukhin // Clin. medicine and pathophysiology. — 1995. — N 2. — P. 12-17.
4. Patent N 2165105 Russian Federation. A method of experimental modeling of general hyperthermia at small laboratory animals / Efremov A. V., Pakhomova J. V., Pakhomov E. A., Ibragimov R. Sh., Shorina G. N. — Bulletin N 10. — 2001.
5. Zilber A. P. Medicine of critical states / A. P. Zilber. — Petrozavodsk: Publishing house Petrozavodsk university, 1995. — 360 P.
6. Patent N 73778 Russian Federation. The machine for bracing of small laboratory animals / Samokhin A. G., Pakhomov J. V., Kuzmin A. V., Efremov A. V., Ovsyanko E. V., Ignatova A. V., Ignatov A. A., Yurkin A. V., Michurin S. V., Kozyreva L. A., Zyubina E. I. — Inventions. Useful models. — 2008. — N 16.
7. Svirid V. D. Role of adenylate cyclase system in a regulation of phosphorylation of proteins of hypothalamus, pituitary body and adrenals at acute hyperthermia / V. D. Svirid // the VII All-Union conf. on ecological physiology: theses. — Ashgabat, 1989. — P. 273-274.
8. Simakova I. V. Features of endocrine and metabolic status at rats in dynamics of general artificial hyperthermia: theses. ... cand. of medical science / I. V. Simakova. — Novosibirsk, 2005. — 20 P.
9. Ushakov D. V. Anesthesiology aspects of carrying out general controlled hyperthermia [electron resource] / D. V. Ushakov, D. N. Kshint. — Access mode: (www.43c.org).
10. Chard T. Radioimmunologic methods: translation from English / T. Chard. — M, 1981. — 248 P.
11. Tsarenko S. V. Evidential medicine and critical conditions / S. V. Tsarenko, G. K. Bolyakin // Bulletin of intensive care. — 2003. — N 1. — P. 79-82.
12. Early diagnostics of disturbances of vascular reactivity and its hormonal regulation by means of complex of radio nuclide methods / I. Sh. Shterental [etc.] // Medical actinology. — 1990. — N 8. — P. 48-49.
13. Vereschagin E. I. Whole body hyperthermia (43,5-44,0 °C) as method of intensive care of infectious diseases / E. I. Vereschagin, A. V. Souvernev // Int. Congress on Clin. Hiperthermia 24 th. — New York, 2001. — P. 276.

