

в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом // Рос. вестн. акушера-гинеколога 2008. Т.8, №3. С.41–44.

3. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Томилова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // Акуш. и гин. 2007. №1. С.30–33.

4. Соснова Е.А. Метаболический синдром // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. №3. С.66–73.

5. Чернуха Г.Е., Купрашвили М.И., Кузнецов С.Ю. Характер распределения жировой ткани – предиктор эндокринно-метаболических нарушений у женщин с

ожирением // Пробл. репродукции. 2007. №5. С.57–62.

6. Метаболический синдром: больше вопросов, чем ответов / Чибисов С.М. [и др.] // Клин. медицина. 2008. №6. С.30–35

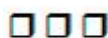
7. Das U.N. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? // Curr. Hypertens. Rep. 2004. Vol.6. P.157–165.

8. Early onset adiposity: A pathway to polycystic ovary syndrome in adolescents? / Diamanti-Kandarakis E. [et.al.] // Hormones. 2007. Vol.6, № 3. P.210–217.

9. De Meyts P. The insulin receptor: structure and function // Rev. Med. Liege. 2005. Vol.60. P.286–290.

Поступила 27.01.11

*Ирина Валентиновна Жуковец, доцент кафедры акушерства и гинекологии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95;
Irina V. Zhukovets,
95 Gorkogo Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: Zhukovec040875@mail.ru*



УДК 616-003.96:615.357:577.175.5

В.В.Удут, Е.В.Бородулина, М.А.Соловьев, О.Б.Турухина

СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Научно-исследовательский институт фармакологии Сибирского отделения РАМН, Томск

РЕЗЮМЕ

В основе широкого круга соматических заболеваний лежит изменение компенсаторно-приспособительных и адаптивных процессов. Основным звеном поддержания адаптивного резерва организма является нейро-иммуно-эндокринный комплекс и, в частности, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Проведено сравнительное изучение эффектов малых доз дексаметазона у здоровых лиц при двукратном суточном мониторинговании концентрационных уровней адренокортико-тропного гормона, кортизола и инсулина. Синтетический аналог кортизола в малых

дозах, являясь конечным эффектором нейро-иммуно-эндокринного комплекса, модулирует его функциональное состояние, позитивно влияя на механизмы адаптации при стрессе.

Ключевые слова: адаптация, циркадный ритм, кортизол, АКГГ, инсулин, дексаметазон.

SUMMARY

**V.V.Udut, E.V.Borodulina, M.A.Solov'ev,
O.B.Turuchina**

STRESS-LIMITATIVE EFFECTS OF PHARMACOLOGIC MODULATION OF PITUITARY-ADRENAL SYSTEM

Wide range of somatic diseases are based on altered compensative and adaptive processes. Neuroimmunoendocrine complex, in particular hypothalamohypophysial adrenal glands system is the main contributor to this adaptive body reserve. A comparative study of dexamethasone small doses effects in healthy people at double daily monitoring of concentration levels of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and insulin was done. Synthetic cortisol analogue in small doses being a final effector of this complex modulates its functional condition and positively influences adaptive mechanisms under stress.

Key words: adaptation, cortisol, circadian rhythms, ACTH, insulin, dexametason

Современные представления о типовых патологических процессах и их реализации в нозологическую форму свидетельствуют в пользу того, что в основе развития заболевания лежит деформация системной реакции организма на действие этиологических факторов. При этом ключевой составляющей генеза патологического процесса выступает изменение/нарушение состоятельности компенсаторно-приспособительных механизмов [3, 4, 6, 9]. Снижение резистентности организма к воздействию патогенов во многом определяется нарушением взаимоотношения адаптивных и этиозависимых дизадаптивных процессов. В этой ситуации адекватная терапия заболевания должна быть не только этиотропной и патогенетически обоснованной, но и содержать элементы повышения естественной резистентности [1, 2].

Неспецифические механизмы реактивности и резистентности могут и должны реализовываться, в том числе, и за счет изменения функционального состояния системы нейроэндокринной регуляции, при этом координирующая роль принадлежит цепи функциональных взаимосвязей гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, оптимальная функциональная активность которой поддерживается достаточно сложными контурами обратной связи [5, 7, 8, 10]. Известно, что введение кортикостероидов извне вызывает торможение продукции собственных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, степень и длительность которого напрямую зависит от создаваемой концентрации использованного стероида. Дозозависимые эффекты системных глюкокортикоидов легли в основу предлагаемой концепции ограничения стрессорной стимуляции при использовании малых доз дексаметазона, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики которого позволяют создать постоянную минимальную суточную концентрацию и избежать развития побочных эффектов стероидной терапии.

Материалы и методы исследования

В работе проведено сравнительное изучение эффектов малых доз дексаметазона у здоровых лиц при двукратном суточном мониторингировании концентрационных уровней адренокортикотропного гормона

(АКТГ), кортизола и инсулина. Обследовано 10 здоровых волонтеров – мужчин в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст составил $31,2 \pm 2,7$ лет). Критерии включения: возраст от 25 до 40 лет, отсутствие аллергических реакций и каких-либо заболеваний, обязательное наличие письменного «информированного согласия». Критерии исключения: прием каких-либо лекарственных препаратов в течение последних 14 дней, злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость. Исследование проводилось при госпитализации волонтеров в клинику НИИ фармакологии с интервалом в 7 дней. Оценка состояния проводилась по следующим параметрам: сбор анамнестических данных, физикальное обследование врачом-терапевтом, общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, электрокардиография, измерение уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений.

В день проведения исследования, на следующий день после госпитализации в клинику, кубитальная вена канюлировалась катетером I.V.Catheter Size 20G и в 8⁰⁰ осуществлялся забор крови в количестве 15 мл для определения исходного уровня биохимических параметров и оцениваемых гормонов. Затем, в течение 4-х часов с дискретностью в 1 час, далее в 14⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰, 20⁰⁰, 24⁰⁰, в 6⁰⁰ и в 8⁰⁰ следующих суток забиралась кровь для определения концентрации гормонов. Через 1,5 часа после установки катетера пациенты получали стандартный завтрак. После 12-го забора крови (через 24 часа) катетер удалялся из вены с наложением асептической повязки. Через 7 дней план проведения исследования дублировался, но волонтеры получали натошак 0,5 мг дексаметазона в 8 часов утра.

Оценка гормонального статуса проводилась на полном иммуноферментном автоматическом анализаторе фирмы «COBAS-CORE». Динамика концентрационных характеристик кортизола, инсулина и АКТГ в сыворотке крови оценивалась согласно инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем «DSL, Inc.» (США) и «Алкор Био» (Санкт-Петербург).

Результаты исследования и их обсуждение

Суточный мониторинг концентраций АКТГ и кортизола позволил охарактеризовать их внутрициркадные девиации (рис. 1). Процедура установки (в 8 часов утра) интравазального катетера для забора проб крови расценивается как элемент стрессирующего воздействия, что и находит отражение в характеристиках суточных кривых гормональной инкреции. В большей степени эти влияния отразились на величинах концентрации АКТГ, физиологический пик которой, приходящийся в покое на 8.00 ± 10 мин, сместился практически к 9 часам и составил $94,3 \pm 4,2$ пкг/мл. Максимум концентрации кортизола также приходится на это время, что доказывает несостоятельность используемой дискретности получения информации, не позволяющей дифференцировать регулирующее действие АКТГ на продукцию кортизола. Умеренная кортизоловая стимуляция, определенная в диапазоне $16^{00}-20^{00}$, с максимальным значением в 18^{00} ($316,0 \pm 27,0$

нмоль/л), также не позволила выявить опережающий стимулирующий прирост концентрации АКТГ, что, по-видимому, связано с невозможностью зарегистрировать этот феномен при заборе крови с двухчасовыми промежутками. Кроме того, ритм секреции АКТГ и кортизола и их взаимообусловленность достаточно хорошо изучены, и их оценка не ставилась во главу угла при проведении исследования, а лишь служила фоном для оценки возможности их модуляции с использованием синтетического глюкокортикоида. Наиболее ярко

прямые зависимости взаиморегуляции выявлены при анализе проб крови, полученных в утренние часы – 6⁰⁰ и 8⁰⁰. Повышение уровня АКТГ сопровождалось выраженным приростом концентраций кортизола до 351,7±22,1 нмоль/л, при этом их значения были несколько ниже, чем в предыдущие сутки, с одной стороны свидетельствуя об адаптации к условиям проведения исследования, а с другой – отражая физиологический ритм их девиаций.

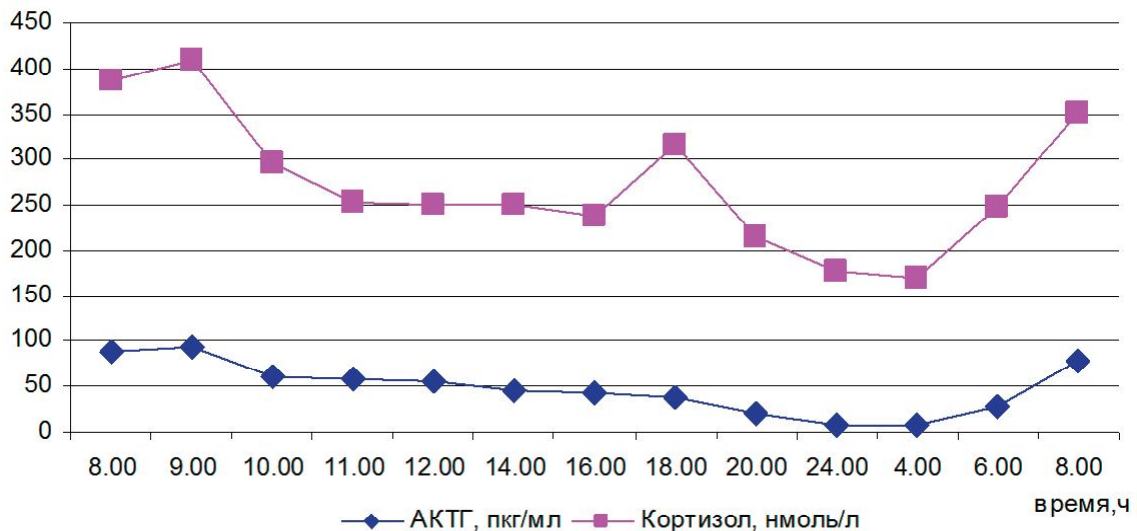


Рис. 1. Суточный профиль концентрации АКТГ и кортизола в периферической крови.

Результаты исследований динамики концентрационных уровней изучаемых гормонов, полученные в условиях редуцированной дексаметазоновой пробы (0,5 мг дексаметазона на 1 прием до забора крови и установки интравазального катетера) приведены на рисунках 2-4. Уровень АКТГ, зарегистрированный в 8⁰⁰, несколько увеличился к 9 часам утра, с 86,3±6,1 до 89,5±5,5 пкг/мл, возможно опять же за счет стрессорного воздействия процедуры установки катетера. Однако этот прирост был менее выражен в сравнении с контролем (94,3±4,2 пкг/мл), что, судя по фармакокинетике препарата, может быть отнесено к тормозящим эффектам принятого дексаметазона. К 10⁰⁰ зарегистрировано выраженное, по отношению к контролю, снижение концентрации АКТГ (p<0,05). Далее, по точкам наблюдения, оцениваемый уровень АКТГ, вплоть до полуночи был статистически ниже такового, полученного в контроле. В 24⁰⁰ и в 4 часа утра уровни концентрации АКТГ были минимальны и в ряде случаев не аналитичны для используемого метода его количественной оценки. Скорее всего, именно этот факт явился причиной отсутствия различий между концентрациями АКТГ в контрольном исследовании и исследовании, выполненном в режиме дексаметазоновой пробы. Ожидаемый физиологический и связанный с циркадным ритмом подъем концентрации АКТГ в утренние часы (6⁰⁰-8⁰⁰) при приеме дексаметазона, по сути, не зарегистрирован. Кривая концентрационных характеристик АКТГ в условиях действия дексаметазона

зона приобрела более пологий характер без характерного пика в ранние утренние часы (рис. 2).

Концентрационные уровни кортизола, полученные в условиях дексаметазоновой пробы, также значительно отличались от показателей контроля (рис. 3). Несмотря на то, что уровень кортизола в 8 часов утра несколько превышал таковой контроля, стрессорное воздействие установки интравазального катетера не только не привело к его приросту, но даже вызвало некоторое уменьшение концентрации в сыворотке крови с 427±33,7 до 411,0±27,0 нмоль/л через 1 час. Далее, за период 10⁰⁰, 11⁰⁰ и 12⁰⁰ регистрируется наиболее интенсивное снижение уровня кортизола с выходом на минимальное «плато» в диапазоне от 174±6,5 до 269±11,1 нмоль/л. Теряется циркадный ритм инкреции кортизола. С 12⁰⁰ девиации концентрации гормона минимальны и значительно уступают таковым контроля. Таким образом, однократный прием дексаметазона в дозе 0,5 мг приводит к существенным изменениям ритма инкреции кортизола, несколько повышая его базальный уровень.

Отслеживая суточные изменения концентраций инсулина, мы надеялись выявить его взаимосвязь с «поведением» кортизола, как контргормона, по крайней мере, в рамках их стрессреализующего и стресслимитирующего действия. Однако в ответ на установку интравазального катетера, при зарегистрированном приросте концентрации кортизола, имело место умеренное снижение уровня инсулина (рис. 4).

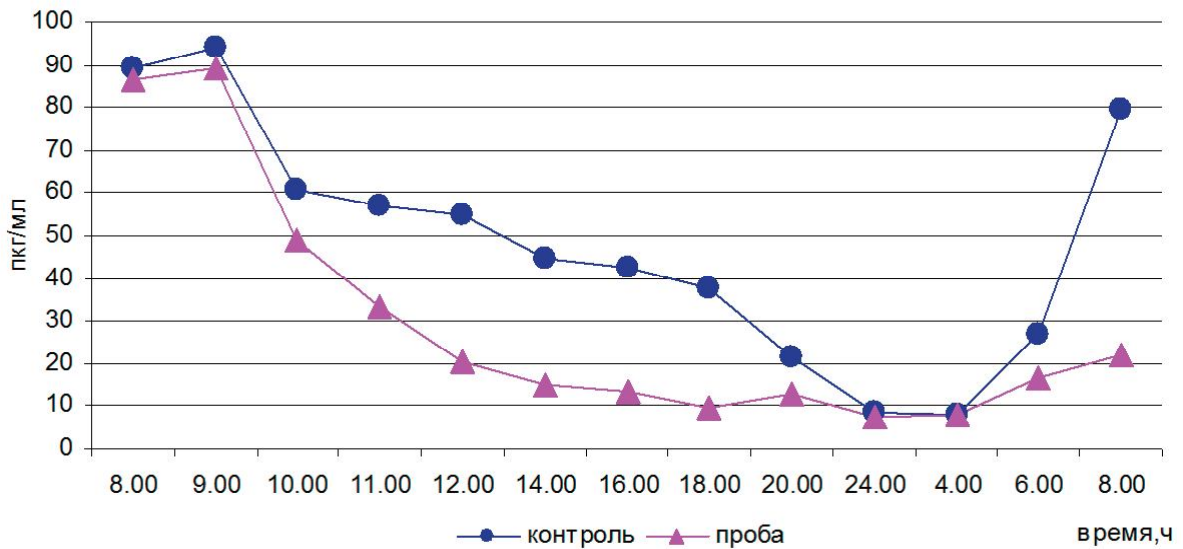


Рис. 2. Суточный профиль концентрации АКТГ периферической крови в условиях дексаметазоновой пробы.

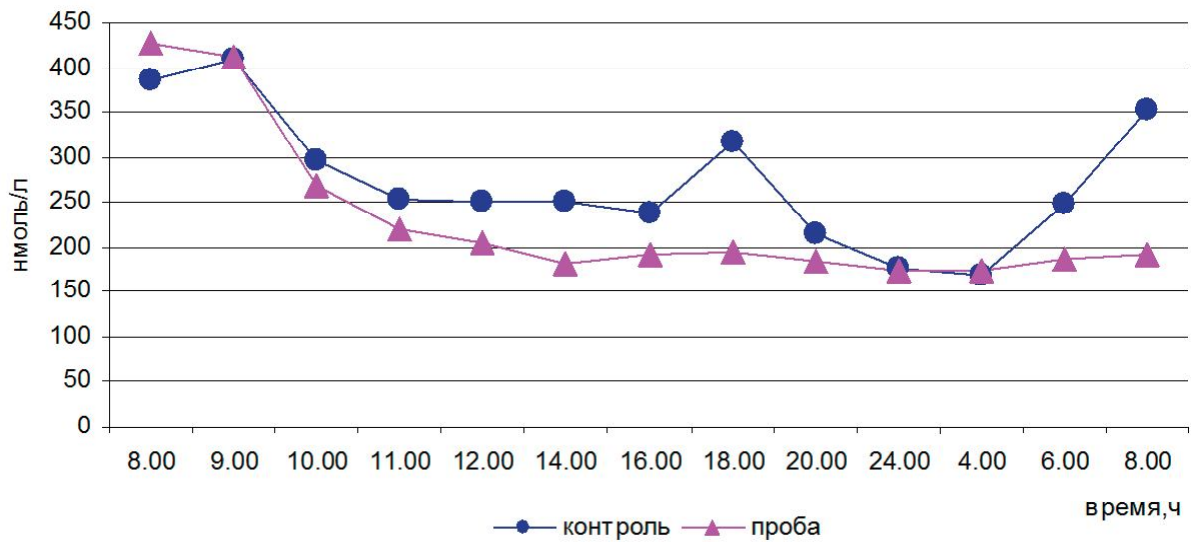


Рис. 3. Суточный профиль концентрации кортизола периферической крови в условиях дексаметазоновой пробы.

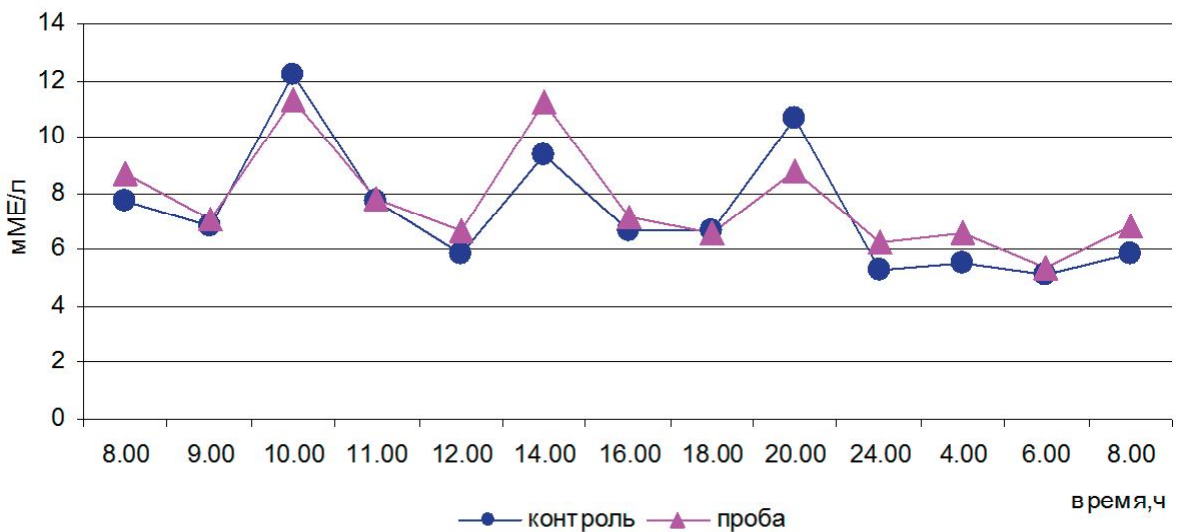


Рис. 4. Суточный профиль концентрации инсулина периферической крови в условиях дексаметазоновой пробы.

Вполне вероятно, что эти разнонаправленные изменения их концентрации не имеют отношения к реакции на стресс, в силу его (стресса) минимальной величины и должны рассматриваться, как естественные ритмы инкреции, по крайней мере, для инсулина. Дальнейшие подъемы уровня инсулина, приходящиеся на 10⁰⁰ и 14⁰⁰ и составившие 12,2±1,3 и 9,8±1,2 мМЕ/л, соответственно, определяются, по всей видимости, приемом пищи. И только 20⁰⁰ часовой прирост концентрации несколько запаздывает по времени в отношении приема пищи. Однако именно этот подъем концентрации инсулина соответствует по величине и по времени зарегистрированному в 18⁰⁰ увеличению инкреции кортизола. По данным мониторинга уровня инсулина в условиях пробы, как и в контроле, выраженной его зависимости с кортизолом не выявлено. Однако, в отличие от контроля, в ответ на катетеризацию вены, при снижении концентрации кортизола, которое может быть отнесено к эффектам действия дексаметазона, имело место и умеренное снижение уровня оцениваемого гормона, но это снижение было более выраженным за счет исходно достаточно высоких значений. Увеличение определяемых в сыворотке крови количеств инсулина, приходящиеся на 10⁰⁰, 14⁰⁰ и 20⁰⁰, похоже, как и в контроле, опосредуются постпрандиальными девиациями. А к 20⁰⁰ прирост концентрации инсулина, также несколько запаздывая по времени в отношении приема пищи, был менее выражен по отношению к контролю (8,8±0,7 мМЕ/л проба и 10,7±0,7 мМЕ/л контроль). Связи изменений концентрации инсулина в 20⁰⁰, 24⁰⁰ и 4⁰⁰, 6⁰⁰, 8⁰⁰ с уровнем кортизола не выявлено. Однако отсутствие выраженных изменений концентрации АКТГ и кортизола в утренние часы сопровождалось направленностью к увеличению уровня инсулина. При этом определяющей отличительной особенностью внутрисуточных девиаций уровня инсулина в сыворотке крови является относительная «монотонность» концентрационных характеристик в условиях пробы (не более 50%), в отличие от контроля, когда «разброс» показателей порой доходил до 200%.

Таким образом, проведение теста с дексаметазоном, за счет отличительных фармакокинетических характеристик препарата, позволило продемонстрировать возможность достаточно длительного сглаживания «провалов» уровня пульсирующих концентраций кортизола сыворотки крови, которые, достигая некоего критического уровня, являются прямым стимулом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Данные 24-часового мониторинга ряда адаптивных гормонов позволили выявить, что однократный прием дексаметазона ска-

зывается на циркадном ритме их секреции, минимизируя внутрициркадные концентрационные девиации.

Выявленные при приеме дексаметазона изменения во времени концентраций АКТГ и кортизола позволяют сделать заключение об искусственной модуляции ритма их секреции. Действительно, с учетом сформированного кортизолового, в пределах нижних границ средних его значений «плато», которое не имеет выраженных девиаций в течение суток, и присутствующих элементах регуляторной взаимозависимости концентрационных характеристик секреции кортизола с АКТГ, вполне правомерно вести речь о модуляции функциональной активности основной эндокринной регуляторной оси организма. Иными словами, обозначенное фармакологическое вмешательство позволяет обеспечить некий новый уровень работы системы, при котором возможна минимизация эффекторного ответа на стрессорные воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Проблемы здоровья и нормы: точка зрения физиолога // Клин. медицина. 2000. №4. С.59–64.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: ИМЕДИС, 1998. 565 с.
3. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов / под ред. акад. Г.Н.Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 631 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical LTD, 1993. 331 с.
5. Саркисов Д.С. Об антагонистической регуляции функций как важнейшем механизме поддержания гомеостаза // Клин. медицина. 1990. №8. С.7–12.
6. Нейрогуморальная регуляция иммунологического статуса в условиях стрессирующих нагрузок / Удут В.В. [и др.] // Бюлл. СО РАМН. 1998. №2. С.94–97.
7. Удут В.В., Попова Г.А., Бородулина Е.В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2006. №11. С.528–531.
8. Charney D.S. Psychobiological Mechanisms of Resilience and Vulnerability: Implications for Successful Adaptation to Extreme Stress // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol.161. P.195–216.
9. Han K.S. Perceived stress, mood state, and symptoms of stress of the patient with chronic illness // Taehan Kanho Hakhoe Chi. 2003. Vol.33, №1. P.87–94.
10. Structural organisation of life support systems at pathologic process development / Udut V.V. [et al.] // Pathophysiology. 1995, №2. P.123–127.

Поступила 11.02.11

Владимир Васильевич Удут, заместитель директора по научной и лечебной работе, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3; Vladimir V. Udut, 3 Lenina Ave., Tomsk, 634028; E-mail: udutv@mail.ru