

УДК 616.831.4-092(23.03):612.57

**ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-  
АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ДЕЙСТВИИ  
ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ГИПОКСИИ**

*Дж.З. Закиров, Н.С. Матющенко*

Исследована ответная реакция гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной (ГГАС) системы в условиях комбинированного воздействия высокогорной гипоксии и гипертермии. Обнаружено, что при комбинированном действии на организм высокой внешней температуры и гипоксии отмечается суммирование эффектов, наблюдающихся при раздельном действии этих факторов.

*Ключевые слова:* гипоталамус; гипофиз; надпочечник; симпато-адреналовая система; гипоксия; гипертермия; перекрестная адаптация.

---

**HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENOCORTICAL SYSTEM CHANGES  
DURING SIMULTANEOUS ACTIONS OF HIGH TEMPERATURE AND HYPOXIA**

*D.Z. Zakirov, N.S. Matyushchenko*

Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system response is researched in the context of complex effect of high-mounted hypoxia and hyperthermia. It has been found that at combined effect of high external temperature and hypoxia on organism the summation of effects is registered, observed at the separate action of these factors.

*Key words:* hypothalamus; hypophysis; epinephros; sympathicoadrenal system; hypoxia; hypothermia; cross adaptation.

Воздействие на организм человека и животных высокогорной гипоксии и высокой температуры в отдельности изучено многими исследователями [1–14].

Как свидетельствуют результаты экспериментальных работ, гипоксия и гипертермия, действующие в отдельности, оказывают существенное влияние на характер метаболических процессов многих органов и систем организма. Сведения о комбинированном воздействии на организм повышенной температуры среды с раздражителями другой природы носят фрагментарный характер и зачастую противоречивы.

Систематические исследования одновременного влияния на организм высокой температуры и факторов высокогорья необходимы, поскольку во многих горных районах нашей республики температура окружающей среды часто повышается до +30–32 °С. Высокая температура является фактором, оказывающим существенное влияние на чувствительность биологических систем к действию других раздражителей.

Задачей данной работы явилось изучение одновременного влияния высокогорной гипоксии и умеренно высокой температуры (+32 °С) на функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в условиях высокогорья (3200 м над ур. м.).

**Материал и методы.** Объектом для исследования послужили белые беспородные крысы-самцы, массой тела 180–220 г. Исследования проводились в условиях высокогорья пер. Туя-Ашуу (3200 м над ур. м.). Высокую температуру среды (+30–32 °С) создавали в помещении с помощью специального обогревателя. Животных декапировали через 1, 3, 15, 30 и 60 дней тепловой экспозиции в условиях высокогорья.

После декапитации в одни и те же часы, чтобы исключить суточные колебания базального уровня секреции гормонов, брали материал для исследования. Для определения содержания АКТГ и кортикостерона в плазме периферической крови использовали радиоиммунный (РИА) метод [15], КРГ-активности гипоталамуса – биологический метод [16].

Измерение содержания серотонина, адреналина (А), норадреналина (НА), ДОФА, дофамина и норметанефрина (НМН) проводили флуориметрическим методом по описанной стандартной методике [17, 18].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакетов программ “Microsoft Excel 2000” и “Statistica 6.0”. Различия между показателями оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

*Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС).* В перекрестном режиме воздействия двух факторов – высокогорной гипоксии и повышенной температуры – на организм животных обнаружили резко выраженные сдвиги в функционировании звеньев ГГНС. Так, ответной реакцией организма в 1-е сутки тепловой экспозиции в условиях высокогорья является усиленный выброс гормонов из гипоталамуса и гипофиза, что проявляется в снижении КРГ-активности гипоталамуса и АКТГ в гипофизе соответственно на 47,1 и 30 % от фона. На 3-и сутки регистрируются минимальные показатели КРГ-активности гипоталамуса и АКТГ в гипофизе (27,1 и 47,8 %) ( $p < 0,001$ ) от контрольных величин. В последующие сроки, т. е. до 60 дня эксперимента, КРГ-активность устанавливается на уровне вдвое меньшем, чем исходный, а содержание АКТГ в гипофизе снижается на 21 % от фоновых величин ( $p > 0,05$ ).

Усиленное выведение АКТГ из гипофиза у животных приводит к повышению уровня этого гормона в крови в 1-й день до 205,8 %, на 3-й день – до 140 % от исходных данных. На 15-е сутки сочетанного действия гипоксии и гипертермии концентрация АКТГ в крови повышается на 15–19 %, а к 60-му дню, наоборот, снижается на 20 % по сравнению с фоном.

АКТГ активизирует кору надпочечников к повышенной выработке и секреции кортикостерона в кровь. Высокий уровень АКТГ в крови на начальных сроках эксперимента вызывает повышение содержания общей формы кортикостерона в крови более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем. После 20 суток пребывания в условиях высокогорья и повышенной температуры уровень общего кортикостерона в крови снижается от фона на 15 % и сохраняется на таком уровне до конца опыта.

Следует отметить, что динамика сдвигов уровня связанной формы кортикостерона в крови в условиях действия гипоксии и гипертермии происходит параллельно изменениям суммарного кортикостерона.

Количество свободного кортикостерона в крови у животных достоверно повышается в первую декаду пребывания в сложных условиях (с максимальным значением на 3-и сутки – 180 %), а на

15-е сутки, наоборот, снижается на 12,5 % относительно исходного уровня. На 30–60-е сутки концентрация свободного кортикостерона падает соответственно на 25 и 22,5 % от фона.

В надпочечниках вследствие усиленного выведения кортикостерона в кровь у животных в 1-е и 3-и сутки обнаруживается минимальное содержание этого гормона в железе (52,9 и 55,4 % соответственно).

По мере пребывания животных в условиях сочетанного действия повышенной температуры и факторов высокогорья содержание кортикостерона в ткани надпочечников достоверно повышается относительно данных острого периода, однако не превышает исходных данных.

Продукция кортикостерона в надпочечниках у животных достоверно снижается в среднем на 12–25 %, за исключением 15-го дня исследования, когда биосинтез гормона превышал исходный на 12 %.

Полученные данные свидетельствуют о значительных изменениях показателей функции ГГНС в условиях комбинированного воздействия повышенной температуры и высокогорной гипоксии.

В первую фазу (1–3-й дни) более чем двукратное снижение КРГ-активности гипоталамуса и АКТГ в гипофизе приводит к значительному возрастанию в плазме уровня АКТГ, что инициирует повышенную секрецию кортикостероидов надпочечниками. Преобладание связанных форм кортикостерона, по-видимому, связано с нарушением процессов высвобождения его активной формы, высокой скоростью элиминации его свободной фракции и снижением синтетической способности надпочечника. Минералокортикоидная функция надпочечника резко подавлена.

Период 15-е сутки характеризовался резкими изменениями в функции периферического звена ГГНС: установившийся в острой фазе адаптации высокий уровень связанной и свободной форм кортикостерона сменяется в указанный период их низким содержанием в плазме периферической крови, что может быть свидетельством о нарушении адаптационного процесса ввиду чрезвычайно важной роли глюкокортикоидов в условиях стресса.

К концу эксперимента (30–60-й дни) у животных была снижена функция как центрального, так и периферического отделов ГГНС.

*Симпто-адреналовая система (САС).* Данные о содержании катехоламинов, их предшественника (ДОФА) и метаболита (НМН) в крови свидетельствуют, что тепловая нагрузка в условиях высокогорья вызывает значительный рост уровня адреналина (А) в крови у животных, особенно в 1-е и 15-е сутки эксперимента (324 и 288,5 % соответственно). По мере пребывания животных

в сложных условиях содержание адреналина в крови снижается по сравнению с начальным периодом, но остается на высоком уровне относительно исходного фона. К 60-му дню концентрация А в плазме крови превышает предгорные значения на 27,9 % ( $p > 0,001$ ).

В начальный период (1–3-й дни) содержание НА и ДОФА в крови у животных достоверно снижается. В последующие сроки сдвиги уровней НА и ДОФА были не столь выраженными и к 60-му дню составляли 90 % от исходных величин.

Содержание метаболита норметанефрина (НМН) в крови у животных под влиянием высокогорной гипоксии и высокой температуры в 1-е сутки снижается на 32,2 %, а на 3-й день, наоборот, повышается и держится на таком уровне до 15-го дня эксперимента. К концу исследования уровень НМН вновь снижается ( $p > 0,001$ ).

Сочетанное действие факторов высокогорья и повышенной температуры оказывает существенное влияние на процессы образования биогенных аминов в мозговом слое надпочечников. Так, содержание А в надпочечнике падает в первые сутки на 37,2 % ( $P < 0,001$ ), через 15 суток – на 16,4 %, а на 30-е сутки и до конца эксперимента снижается вдвое по сравнению с исходным. Минимальные концентрации НА и его предшественников (дофамина и ДОФА) обнаруживаются в 1-е сутки, причем наиболее низок уровень дофамина (31,2 %). По мере дальнейшего пребывания животных в перекрестном режиме адаптации, в их надпочечниках увеличивается содержание НА, дофамина и ДОФА по сравнению с начальным периодом, но концентрации последних не доходят до исходных величин и на 60-й день составляют, соответственно, 96,7; 77,9 и 92,6 % от фона.

Сочетание повышенной температуры и высокогорья вызывает значительные изменения в обмене аминов в гипоталамусе, коре, стволовой части и гиппокампе. В 1-е сутки одновременного воздействия изучаемых факторов отмечается достоверное снижение содержания медиаторов в гипоталамусе и гиппокампе. Так, уровень НА снижается в этих участках соответственно на 38,2 и 43 %, дофамина – на 46,5 и 34,4 %, серотонина – на 40,3 и 22,9 %. На 15-й день обследования уровень НА в гипоталамусе составляет 82,1 %, в последующие сроки (30–60-й дни) достигает исходного уровня. Количество НА в гиппокампе до конца эксперимента остается на 33 % ниже фона.

Концентрация дофамина в гипоталамусе изменяется волнообразно: на 1-е сутки его уровень снижается на 46,5 %, на 3-и – на 15,6 %, на 15-е – вновь снижается до 48,0 % фонового уровня, а на

30-й день содержание дофамина составляет 87 % по отношению к фону и сохраняется на таком уровне до конца эксперимента. В гиппокампе весь период наблюдений дофамин снижен в среднем на 30 % против исходного уровня.

Содержание серотонина в гипоталамусе максимально снижается на 15-е сутки (50,7 %), а к концу исследования составляет 69,8 % ( $p < 0,001$ ) от исходного уровня. В гиппокампе минимальный уровень серотонина наблюдается на 30-е сутки (67,6 %), на 60-й день содержание этого амина снижено всего лишь на 14,8 % относительно фона.

Сравнительный анализ обмена биогенных аминов в коре и стволе головного мозга при сочетанном действии двух изучаемых факторов показал, что сдвиги в этих структурах носят прямо противоположный характер. Если в коре отмечается высокий уровень серотонина при низких показателях содержания НА и дофамина, то в стволе, наоборот, наблюдается снижение концентрации серотонина и повышение НА и дофамина. Кроме того концентрации НА и серотонина в коре и стволе имеют в своей динамике взаимную “зеркальную” противоположность, которая отчетливо проявляется в первые, 15-е, 30-е сутки – в периоды максимального уровня серотонина в гипоталамусе и НА в стволе и минимального уровня НА в коре и серотонина в стволе.

Таким образом, полученные данные о состоянии биогенных аминов в органах и крови демонстрируют дестабилизирующее влияние высокогорных факторов и повышенной температуры, действующих в перекрестном режиме. В начальную фазу адаптации к ним повышение уровня адреналина в плазме сопровождается его снижением в мозговом слое надпочечников. В то же время в крови, надпочечниках, гипоталамусе, коре и гиппокампе обнаруживается значительное снижение содержания НА. Повышенный уровень метаболита – норметанефрина – в крови указывает на усиленное потребление НА и его распад в тканях. Избыточный расход НА не компенсируется интенсивным синтезом из его предшественника дофамина, что, возможно, связано с нарушением процесса гидроксирования дофамина (Л.Н. Мезенцев, 1982). В стволе головного мозга высокое содержание НА, по-видимому, имеет внеэнцефалическое происхождение.

После 30-х суток у животных наблюдается тенденция к снижению уровня А в плазме, который, впрочем, остается выше исходных данных к концу эксперимента, а в надпочечниках синтез адреналина снижается вдвое. Секреция и синтез НА и его предшественников у этих животных несущественно снижаются по сравнению с контролем. В головном мозге сохраняются сдвиги, зарегистрированные в началь-

ной фазе комбинированного воздействия гипоксии и высокой температуры, лишь в гипоталамусе уровень НА приближается к фоновым данным, а в коре и гиппокампе остается по-прежнему низким.

Таким образом, сочетанное действие гипертермии и гипоксии на организм животных в условиях высокогорья (3200 м над ур. м.) приводит к перенапряжению многих эндокринных комплексов. Обнаруженное снижение уровня нейромедиаторов (норадреналин, дофамин, ДОФА и серотонин) и свободной формы кортикостерона в крови и некоторых отделах головного мозга при комбинированном действии этих факторов сопровождалось в основном увеличением уровня вышеуказанных гормонов и нейромедиаторов в периферической крови.

Одновременное воздействие высокой температуры и высокогорной гипоксии оказывает неблагоприятное влияние на организм и приводит к значительному снижению висотной устойчивости.

Сочетанное воздействие гипертермии и гипоксии на организм нежелательно, поскольку оно вызывает выраженное перенапряжение его функционально-метаболических возможностей. При этом наибольшей перегрузке подвергаются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпат-адреналовая системы. При комбинированном действии на организм высокой внешней температуры и гипоксии чаще всего отмечается суммирование эффектов, наблюдающихся при раздельном действии этих факторов.

#### Литература

1. Агаджанян Н.А. Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды / Н.А. Агаджанян. М.: Изд-во РУДН, 1985. 184 с.
2. Бабаева А.Х. Вопросы физиологических механизмов адаптации организма к жаркому климату / А.Х. Бабаева, Ф.Ф. Султанов, Е.П. Серебряков и др. Ашхабад, 1970. 171 с.
3. Башкиров А.А. Физиологические механизмы адаптации к гипоксии / А.А. Башкиров // Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды: сб. науч. тр. М., 1985. С. 10–28.
4. Закиров Дж.З. Гуморально-гормональные механизмы адаптации в горах / Дж.З. Закиров. Фрунзе: Илим, 1983. 112 с.
5. Закиров Дж.З. Физиологические механизмы формирования функциональных взаимоотношений эндокринных комплексов в условиях высокогорья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Дж.З. Закиров. Бишкек, 1996. 55 с.
6. Исабаева В.А. Физиология свертывания крови в условиях природной (горной) адаптации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Исабаева. Фрунзе, 1975. 67 с.
7. Коваленко Е.А. Определение индивидуальной устойчивости к острой гипоксии. Физиология человека в условиях высокогорья / Е.А. Коваленко, В.Б. Малкин, А.Ю. Катков. М., 1987. С. 232–264.
8. Колчинская А.З. Особенности механизмов эффективности использования адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция / А.З. Колчинская. М., 2002. С. 63–65.
9. Матющенко Н.С. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система у животных при дегидратации в условиях высокогорья: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н.С. Матющенко. Бишкек, 2000. 23 с.
10. Матющенко Н.С. Влияние сложных факторов среды на функции гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой системы в условиях гор / Н.С. Матющенко, Л.Б. Жолдубаева, Дж.З. Закиров // Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Бишкек, 1998. С. 222–226.
11. Миррахимов М.М. Прогностические аспекты трудовой деятельности в условиях высокогорья / М.М. Миррахимов, А.А. Айдаралиев и др. Фрунзе: Илим, 1983. 160 с.
12. Слоним А.Д. Условия существования животных в горах и типы адаптаций к горным условиям / А.Д. Слоним. Л.: Наука, 1982. С. 254–351.
13. Султанов Ф.Ф. Температурные адаптации в различных экологических условиях и особенности их исследования / Ф.Ф. Султанов, Г.Ф. Султанов // Очерки по экологической физиологии. Новосибирск: Изд-во Сибирск. отд. РАН, 1999. С. 52–60.
14. Филаретов А.А. Адаптация как функция гипофизарно-адренортикальной системы / А.А. Филаретов, Т.Т. Подвигина, Л.П. Филаретова. СПб.: Наука, 1994. 129 с.
15. Морозов В.И. Радиоиммунологический анализ стероидов. Научно-практические аспекты / В.И. Морозов, В.С. Чайковский, С.А. Прияткин и др. // Физиол. журн. СССР. 1988. Т. 74. С. 1049–1072.
16. Држевецкая И.А. Гипоталамическая регуляция гипофизарно-адренортикальной системы / И.А. Држевецкая // Нейроэндокринные механизмы адаптации. Ставрополь, 1974. С. 5–15.
17. Alekhina T.A., Gilinsky M.A., Kolpakov V.G. Catecholamines level in the brain of rats with a genetic predisposition to catatonia // Biogenic Amines. 10: 443–450. 1994.
18. Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. et al. A fluorimetric microteaching for simultaneous assay of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in milligrams of brain tissue // Biochem. Pharmacol, 32: 2337–2446, 1974.