

Гормональная регуляция стрессорного ответа

Удуг В.В., Бородулина Е.В., Гриднева Т.Д., Трифонова О.Ю.,
Мареев И.В., Руденко А.А., Самыкина И.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга», 634004, г.Томск, проспект Ленина, 3.

Главенствующая роль в поддержании адаптационного резерва организма отводится комплексу нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий, ключевым звеном которого выступает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Нарушение состоятельности компенсаторно-приспособительных процессов лежит в основе формирования широкого ряда соматических заболеваний, которые можно выделить в ряд дезадаптивных состояний. Введение малых доз синтетического аналога конечного эффектора этой системы — кортизола, позволяет модулировать ее функциональную активность, позитивно изменяя адаптивные механизмы в условиях стрессорных воздействий.

Ключевые слова: адаптация, кортизол, АКТГ, инсулин, дексаметазон, стресс, стрессорный ответ

Введение

Ведущая роль в обеспечении неспецифических механизмов реактивности принадлежит системе взаимосвязей гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, функциональная активность которой регулируется достаточно сложными контурами обратной связи [2—4, 6—10, 12, 13]. При этом, весомой составляющей генеза широкого круга патологических процессов выступает нарушение состоятельности компенсаторно-приспособительных реакций [1—5, 11, 14]. В связи с этим, адекватная терапия заболеваний должна быть не только этиотропной и патогенетически обоснованной, но и содержать элементы повышения естественной резистентности и, что очень важно, создавать условия для восстановления резервов компенсации стрессорных последствий.

Известно, что введение кортикостероидов извне вызывает торможение продукции собственных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, степень и длительность которого напрямую зависит от дозы использованного стероида. Дозозависимые эффекты системных глюкокортикоидов легли в основу предлагаемой концепции управления резистентностью организма путем использования малых доз глюкокортикоидов, и, в частности, синтетического аналога кортизола — дексаметазона. Его применение из-за особенностей фармакокинетических и фармакодинамических характеристик позволяет создать постоянную минимальную суточную концентрацию и избежать развития побочных эффектов стероидной терапии.

Целью исследования было изучение возможности ограничения стрессорной стимуляции при использовании малых доз дексаметазона.

Объект и методы исследования

Проведено сравнительное изучение эффектов малых доз дексаметазона у здоровых лиц при двукратном суточном мониторинговании концентрационных уровней АКТГ, кортизола и инсулина. Продолжительность исследования 9 дней. Обследовано 10 практически здоровых волонтеров — мужчин в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст составил $31,2 \pm 2,7$ года). Критерии включения: возраст от 25 до 40 лет; отсутствие аллергических реакций и каких-либо заболеваний, обязательное наличие письменного «информированного согласия». Критерии иск-

лючения: участие в иных клинических исследованиях в течение последних 30 дней; злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость; применение каких-либо препаратов в течение последних 2 недель. Исследование проводилось при госпитализации волонтеров в клинику НИИ фармакологии продолжительностью 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, термометрия.

В день проведения исследования кубитальная вена катетеризовалась катетером I. V. Catheter Size 20G и в 8⁰⁰ осуществлялся забор крови в количестве 10 мл для определения исходного уровня биохимических параметров и оцениваемых гормонов. Затем, в течение 4 ч с дискретностью в 1 ч, а затем, в 14⁰⁰, 16⁰⁰, 18⁰⁰, 20⁰⁰, 24⁰⁰, в 6⁰⁰ и в 8⁰⁰ следующих суток забиралась кровь для определения концентрации гормонов. Через 1,5 ч после установки катетера пациенты получали стандартный низкокалорийный завтрак. После 12-го забора крови (через 24 ч) катетер удалялся из вены с наложением асептической повязки. Через 7 дней, в случае отсутствия у добровольцев каких-либо отклонений в состоянии здоровья, план проведения исследования дублировался, но обследуемые получали натошак 0,5 мг дексаметазона в 8 ч утра.

Оценка гормонального статуса проводилась на полном иммуноферментном автоматическом анализаторе фирмы «COBAS-CORE». Уровни кортизола, инсулина и АКТГ в сыворотке крови определялись, согласно инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («DSL, Inc.», USA и «Алкор Био», г.Санкт-Петербург). Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ «Statistica 6,0».

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования побочных эффектов, аллергических реакций и непереносимости препарата не выявлено.

Суточный мониторинг концентраций инсулина, АКТГ, кортизола, позволил вскрыть ряд новых данных об их внутрициркадных девиациях. По результатам изменения концентраций оцениваемых гормонов (рис. 1), выявлено некоторое отставание утреннего прироста уровня

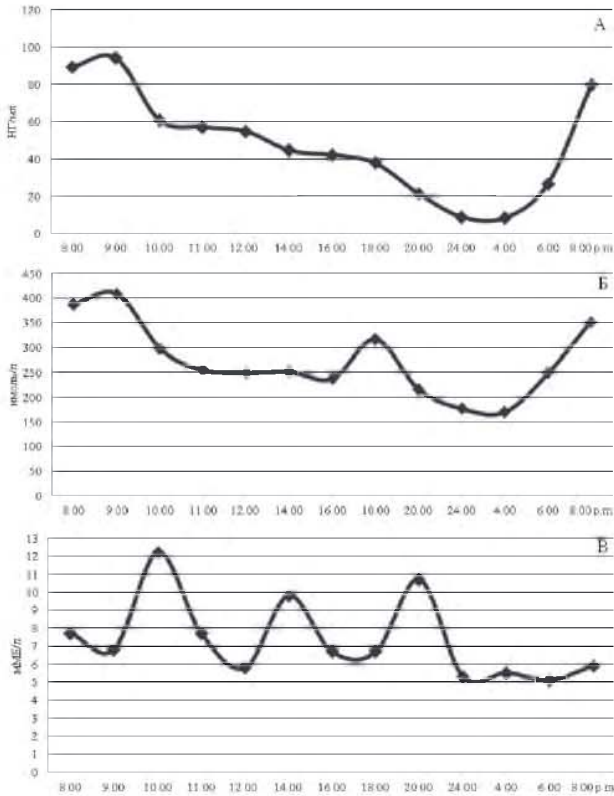


Рис. 1. Околосуточные изменения уровней концентрации оцениваемых гормонов сыворотки крови у здоровых лиц (А – АКТГ, Б – кортизол, В – инсулин).

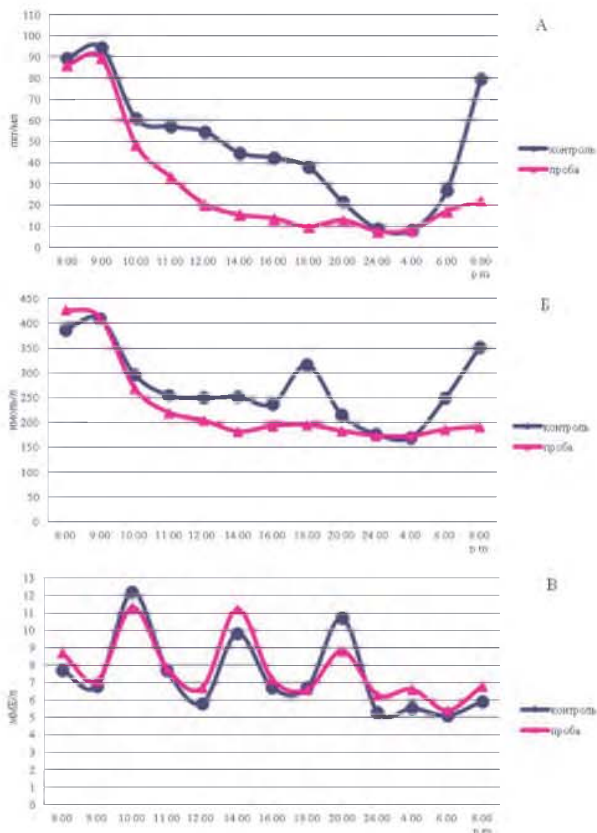


Рис. 2. Внутрисуточные изменения уровней концентрации АКТГ (А), кортизола (Б), инсулина (В) сыворотки крови у здоровых лиц в условиях редуцированной дексаметазоновой пробы.

кортизола по отношению к таковому АКТГ. Присутствие этого феномена из-за чрезвычайно высокой вариабельности концентраций оцениваемых гормонов и достаточно небольшой выборки было выявлено при анализе индивидуальных концентрационных уровней. Процедура установки (в 8 часов утра) интравазального катетера для забора проб крови расценивается как элемент стрессорного 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 ч \pm 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 регулирующие действие АКТГ на продукцию кортизола. Умеренная кортизоловая стимуляция, определенная в диапазоне 16⁰⁰–20⁰⁰ часов, с максимальным значением в 18⁰⁰ ($316,0 \pm 27,0$ 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. Наиболее ярко прямые зависимости взаиморегуляции выявлены при анализе проб крови, полученных в утренние 6⁰⁰ и 8⁰⁰ часов, когда повышение уровня АКТГ сопровождалось выраженным приростом концентраций кортизола до $351,7 \pm 22,1$ нмоль/л.

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. Вполне вероятно, что эти разнонаправленные изменения концентрации гормонов 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 ч и составившие $12,2 \pm 1,3$ и $9,8 \pm 1,2$ 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 ч увеличению инкреции кортизола.

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 рис. 2. Уровень АКТГ, зарегистрированный в 8⁰⁰ часов, несколько увеличился к 9⁰⁰ часам, с $86,3 \pm 6,1$ до $89,5 \pm 5,5$ пкг/мл, возможно опять же за счет стрессорного воздействия процедуры установки катетера. Однако этот прирост был менее выражен в сравнении с контролем ($94,3 \pm 4,2$ пкг/мл), что, судя по фармакокинетике препарата, может быть отнесено к тормозящим эффектам принятого дексаметазона. К 10⁰⁰ часам 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 4⁰⁰ часа утра уровни концентрации АКТГ были минимальны и, в ряде случаев, не анализируемы при используемом методе его количественной оценки. Скорее всего, именно этот факт явился причиной отсутствия различий между концентрациями АКТГ в контрольном исследовании и исследовании, выполненном на фоне дексаметазоновой пробы. Ожидаемый физиологический и связанный с циркадным ритмом подъем концентрации АКТГ в утренние часы (6⁰⁰ ч — 8⁰⁰ ч) при приеме дексаметазона не зарегистрирован. Тем не менее, судя по полученным результатам, кривая концентрационных характеристик АКТГ в условиях действия дексаметазона приобрела более пологий характер.

Концентрационные уровни кортизола, полученные в условиях дексаметазоновой пробы, также значимо отличались от таковых контроля. Несмотря на то, что уровень кортизола в 8⁰⁰ часов утра несколько превышал таковой контроля, стрессирующее воздействие установки интравазального катетера не только не привело к его приросту, но даже вызвало некоторое снижение с $427 \pm 33,7$ до $411,0 \pm 27,0$ нмоль/л. Это может быть объяснено эффектами гасящего действия введенного гормона. Далее, в 10⁰⁰, 11⁰⁰ и 12⁰⁰ часов регистрируется наиболее интенсивное снижение концентрации кортизола с выходом на минимальное «плато» в диапазоне от $174 \pm 6,5$ до $269 \pm 11,1$ нмоль/л. Теряется циркадный ритм инкреции кортизола. С 12⁰⁰ часов девиации концентрации гормона минимальны и значимо 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.

По данным мониторинга уровня инсулина в условиях дексаметазоновой 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 умеренное снижение уровня инсулина, но это снижение было более выраженным за счет исходно высоких его значений. Подъемы уровней инсулина, приходящиеся на 10⁰⁰, 14⁰⁰ и 20⁰⁰ часов, определяются, как и в контроле, приемом пищи. А 20⁰⁰ часовой прирост концентрации инсулина, также несколько запаздывая по времени в отношении приема пищи, был менее выражен по отношению к контролю ($8,8 \pm 0,7$ мМЕ/л проба и $10,7 \pm 0,7$ мМЕ/л контроль). Связи изменений концентрации инсулина в 20⁰⁰, 24⁰⁰ и 4⁰⁰, 6⁰⁰, 8⁰⁰ часов утра с кортизолом не выявлено. Отсутствие выраженных изменений концентрации АКТГ и кортизола в утренние часы сопровождалось направленностью к увеличению уровня инсулина. Наиболее выраженной отличительной особенностью динамики уровней инсулина в условиях пробы является, в отличие от контроля, где разброс показателей иногда доходил до 200%, «монотонность» значений с внутригрупповыми девиациями, не превышающими 50%.

Таким образом, введение дексаметазона, за счет его фармакокинетических характеристик, приводит к достаточно длительному сглаживанию «провалов» уровня пульсирующих концентраций кортизола сыворотки кро-

ви. В свою очередь, именно концентрационные «провалы» уровня кортизола, достигающие некоего критического уровня, являются прямым стимулом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, в частности, инкреции АКТГ. Данные 24-часового мониторинга гормонов позволили выявить, что однократный прием дексаметазона сказывается не только на циркадном ритме инкреции АКТГ и кортизола, но и влияет, возможно, даже в большей степени, на их внутрициркадные колебания.

Выявленные, при приеме дексаметазона, изменения во времени концентраций АКТГ и кортизола позволяют сделать заключение об искусственной модуляции ритма их инкреции. Действительно, с учетом сформированного кортизолового «плато», в пределах нижних границ средних его значений, — «плато», не претерпевающего выраженных изменений в течение суток, и присутствующих элементах взаимосвязи кортизола с АКТГ, вполне правомерно вести речь именно о модуляции, т.е. создании некоего нового уровня работы системы. В данном случае имеются в виду изменяющиеся уровни адаптивной функции последних двух звеньев гормональной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Немаловажным фактором является перманентно присутствующее в исследовании, пусть не стандартизированное, но стрессирующее воздействие процедур подготовки к забору крови (введение интравазального катетера), что ещё раз подтверждает действительность малых доз дексаметазона в плане ограничения стрессорной реакции организма.

Список литературы

1. Баевский Р.М. Проблемы здоровья и нормы: точка зрения физиолога // Клин. мед. — 2000. — №4. — С. 59—64.
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В. с соавт. Структурная организация систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса. — М.: Том. Ун-та, 1997. — 292 с.
3. Дизрегуляторная патология / Под ред. академика РАМН Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина. — 2002. — 630 с.
4. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А., Дмитриенко Е.В., Каплина Э.Н. Механизмы нейро-иммунных взаимодействий при стрессе и подходы к их коррекции // Фундаментальные исследования. — 2012. — №2. — С. 120—123.
5. Меерсон Ф.З. Адаптивная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурхиа Medical LTD. — 1993. — 331 с.
6. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2001. — №5. — С. 11—14.
7. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Бондаренко Н.А. с соавт. Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: эффекты адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. М. Сеченова. — 2002. — №4. — С. 485—495.
8. Пшенникова М. Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. — №4. — С. 7—16.
9. Филаретов А.А., Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Адаптация как функция гипоталамо-адренокортикальной системы. — М., СПб., 1994. — 144 с.
10. Филаретова Л.П. Вклад глюкокортикоидных гормонов в гастропротекцию: научное издание // Успехи физиологических наук. — 2014. — Т. 45, №1. — С. 44—56.
11. Flaa A., Rostrup M., Kjeldsen S. E. Sympathoadrenal Reactivity to Stress as a Predictor of Cardiovascular Risk // J. Hyperton. — 2012. — №16(2). — P. 13—18.
12. Widmer I.E., Puder J.J., Konig C., et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — №90. — P. 4579—4586.

13. Arafah B.M. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — №91. — P. 3725–3745

14. Miller G.E., Chen E., Zhou E.S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans // Psychological Bulletin. — 2007. — №133. — P. 25–45.

Поступила 5.09.2014

Hormonal regulation of the stress response

**Udut V.V., Borodulina E.V., Gridneva T.D., Trifonova O.Ju.,
Mareev I.V., Rudenko A.A., Samykina I.A.**

Dominant role in maintaining the body's adaptive reserve assigned to complex neuro-immuno-endocrine interactions, which acts as a key element of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. Violation of consistency of compensatory-adaptive processes is the basis of the formation of a wide range of illnesses that can be allocated to the category of disadaptive conditions. Administration of small doses of a synthetic analogue of the final effector of this system — cortisol, allows to modulate its functional activity, positively changing the adaptive mechanisms in conditions of stress.

Key words: adaptation, cortisol, ACTH, insulin, dexamethasone, stress response