

*На правах рукописи*

**КАЗАКОВА**  
**Александра Вадимовна**

**ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА И ЕЕ  
ДИСКООРДИНАЦИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ  
ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

**(экспериментальное исследование)**

03.00.13 – физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертация на соискание ученой  
степени кандидата биологических наук

Томск – 2003

*Работа выполнена в Центральной научно-исследовательской лаборатории,  
на кафедрах нормальной физиологии и фармакологии Омской государственной  
медицинской академии*

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук, старший научный  
сотрудник **Лобов Василий Владимирович**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

Доктор биологических наук,  
профессор **Замощина Татьяна Алексеевна**

Доктор биологических наук,  
профессор **Харитоновна Людмила Григорьевна**

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ :**

Институт ветеринарной медицины Омского государственного аграрного университета

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004г. в \_\_\_\_ часов на  
заседании диссертационного совета Д 212.267.10 при Томском государственном уни-  
верситете (634050, г. Томск, пр. Ленина 36)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского государственного  
университета

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2004г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук, доцент

Головацкая И.Ф.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Качественно новой ступенью познания человека является выяснение механизмов нейрогуморальной регуляции жизненно важных функций. Дисрегуляция имеет универсальный общебиологический характер. Такой подход, по мнению Е.А. Корневой, Э.К. Шхинек (1988), Г.Н. Крыжановского (2002), лежит в основе разработки способов модуляции активности защитных функций, обеспечивая возможность определения главных регулирующих факторов и избрание мишеней, к которым целесообразно адресовать корригирующие воздействия в конкретной ситуации организма и среды.

За последнее 10-летие достигнуты значительные успехи в изучении закономерностей развития постишемической патологии головного мозга (В.А. Неговский, В.В. Мороз, 2000; White e.a., 1996; Safar, 1997; Espiner e.a., 2002). Выявлены основные механизмы повреждения его клеток при аноксии (гипоксии) и в постаноксическом периоде (В.В. Семченко и соавт., 1999; А.Ю. Савченко и соавт., 2001). Изучены основные пути активации и генетические механизмы, обеспечивающие реализацию компенсаторно-восстановительных процессов (М.Ш. Аврущенко и соавт., 2003; Ю.В. Заржецкий и соавт., 2003).

Нейроэндокринная система (НЭС) обуславливает фазность и выраженность протекания реакций адаптации (П.П. Голиков, 2002; И.И. Дедов и соавт., 2002; В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко, 2002). Нарушения нейрогуморальной регуляции, появление скрытой и развитие явной вторичной эндокринопатии после перенесенной остановки кровообращения, которая является физическим фактором чрезвычайной силы, могут быть обусловлены изменениями на одном или нескольких этапах реализации гормонального управляющего воздействия. Чаще всего, они связаны с расстройством центральной нервной и вегетативной регуляции эндокринных функций, нарушениями синтеза, накопления и инкреции гормонов, их транспорта, а также изменением потребления, депонирования, метаболизма, инактивации, выведения гормонов и состояния специфических тканевых рецепторов (А.В. Волков, 1999; В.В. Лобов, В.Т. Долгих, 1999; Д.А. Кадырова и соавт., 2003; Kempski, 1994; Silva, Larsen, 2001).

Проблема механизмов нарушений нейрогуморальной регуляции висцеральных функций при экстремальных состояниях лишь приближается к своему разрешению. Имеющиеся здесь сведения неполны и противоречивы, что связано с отсутствием концептуального представления о механизмах развития церебральной недостаточности, затрудняющей адекватную нейрогенную и гуморальную регуляцию гомеостаза (И.И. Дерябин, О.С. Насонкин, 1987; Р.И. Сепиашвили, Ю.А. Малашхия, 1995; И.Г. Акмаев, 1996; Heller e.a., 2002). В первую очередь, это касается регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой (ГГТС) жизненно важных функций организма в восстановительном периоде после остановки кровообращения (А.В. Волков и соавт., 1989, 1996; Klingler e.a., 1999).

**Цель работы.** Выявить общебиологические закономерности реализации механизмов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляции жизненно важных функций организма в условиях физиологического покоя и в постишемическом периоде.

### **Задачи исследования.**

1. Оценить функционирование центральных механизмов ГГТС у животных в норме и после перенесенной остановки кровообращения различной длительности.
2. Определить влияние ГГТС на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и сосудистые реакции организма в условиях физиологического покоя и постишемическом периоде.
3. Изучить особенности влияния ГГТС на основные вегетативные функции организма в физиологических условиях и в постишемическом периоде при различных вариантах его течения.

4. Определить возможные механизмы изменения активности ГГТС в постишемическом периоде.

**Научная новизна.** Моделирование остановки кровообращения различной продолжительности дало возможность воспроизвести различные по степени тяжести постишемические повреждения ЦНС, проявляющиеся изменением рефлекторной деятельности в начале рециркуляции и замедлением неврологического восстановления в более позднем периоде. Это позволило получить новые данные об особенностях функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в норме и после гипоксических повреждений мозга во время остановки кровообращения различной продолжительности. При нарастании тяжести повреждения ЦНС усугубляются нарушения функционирования нейроэндокринной системы и в частности тиреоидного профиля, который отвечает за регуляцию жизненно важных функций организма. Получены новые данные о влиянии ГГТС, модулированной Т<sub>3</sub>, на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у контрольной группы животных и групп, подвергшихся острой кровопотере.

Установлены изменения температурного гомеостаза при фармакологической активации ГГТС у животных в норме и перенесших тотальную ишемию организма.

Введение Т<sub>3</sub> после тотальной кровопотери выявило его контринсулярный эффект, изменение углеводного обмена и сопряженных с ним показателей.

Получены новые данные о функционировании симпато-адреналовой системы после введения L-ДОФА в раннем восстановительном периоде после остановки кровообращения. Обнаружено снижение ее синтетической способности, выражающееся в интенсивности продукции регуляторных нейропептидов и циклических нуклеотидов.

**Теоретическое и практическое значение.** Несмотря на то, что работа имеет в основном теоретическую направленность, углубляя общепринятые представления о механизмах нейрогуморальной регуляции висцеральных функций, следует указать на ее практическую ценность. Полученные данные важны не только для медицинской биологии, но в перспективе могут служить основой для поиска эффективных путей профилактики и лечения последствий перенесенной остановки кровообращения, прогнозирования их исходов. Перспектива научно обоснованного применения новых или ранее неиспользованных в комплексе реанимационных мероприятий фармакологических препаратов позволит, вероятно, ускорить неврологическую реабилитацию и снизить летальность после клинической смерти.

Представленные в диссертации данные успешно используются в научно-исследовательской работе Лаборатории гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского научно-исследовательского центра СО РАМН, Центральной научно-исследовательской лаборатории, в учебном процессе на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии с курсом клинической физиологии, медицинской биологии с основами генетики и экологии Омской государственной медицинской академии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту;**

1. Важным патогенетическим звеном формирования постишемической патологии является дисрегуляция висцеральных функций. Возникающие при этом нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции жизнедеятельности организма имеют многоконтурный характер и определяются тяжестью течения постаноксической энцефалопатии.

2. Динамические изменения НЭС, в том числе ГГТС, которые модулируются расстройством нейропептидных и медиаторных взаимоотношений центральных моноаминергических систем, определяют характер нарушений механизмов нейрогенной и гуморальной регуляции висцеральных функций при терминальных состояниях и зависят также от тяжести постаноксических повреждений головного мозга.

3. Наряду с оценкой постишемической патологии в форме повреждений органов-мишеней, представленные результаты раскрывают механизмы ряда патологических процессов, связанных с нарушениями функционирования ГГТС.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены: на итоговых конференциях ЦНИЛ Омской медицинской академии (1989, 1999), конференции «Теоретические и клинические аспекты неотложных состояний», посвященной памяти проф. В.Г. Корпачева (Омск, 1999), втором Всероссийском конгрессе по патофизиологии (Москва, 2000), региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии (Омск, 2002).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 7 печатных работ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов и списка литературы.

Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, документирована 22 табл. и 12 рис. Список литературы включает 141 отечественный и 75 зарубежных источников. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа выполнена в осенне-зимний период на 102 беспородных собаках, содержащихся в обычных условиях вивария. Животных наркотизировали этиминалом натрия с премедикацией промедолом (10 мг/кг веса), интубировали и канюлировали аорту через бедренную артерию для кровопускания. Кровь предварительно стабилизировали гепарином (500 ЕД/кг<sup>-1</sup>). Общая характеристика экспериментального материала и его распределение по группам с учетом задач исследования представлена в табл.1.

Для решения поставленных задач был использован фармакологический анализ, позволяющий оценить механизмы деятельности ГГТС и нарушения регуляции жизненно важных функций организма после перенесенной остановки кровообращения. Для этого моделировали различные по степени тяжести повреждения ЦНС, индуцированные 1-, 5- и 10-миутной тотальной ишемией от острого обескровливания (соответственно, I, II и III группы животных). Выбор модели связан с тем, что кровопотеря является одной из основных причин развития неотложных состояний при различных травмах и соматических заболеваниях. Использование в эксперименте кровопотери как физического фактора чрезвычайной силы облегчает сопоставление полученных нами результатов с данными литературы (В.В. Лобов, 1998).

Таблица 1

### Распределение экспериментального материала по разделам исследований

Раздел исследований	Группы животных	Количество групп	Количество животных
Влияние экзогенного T <sub>3</sub> на изучаемые показатели	Контроль	1	9
	1-, 5-, 10 мин. остановка кровообращения	3	27

Влияние экзогенного ТРГ на изучаемые показатели	Контроль	I	7
	5-, 10 мин. остановка кровообращения	2	14
Влияние экзогенного ДОФА на изучаемые показатели	Контроль	1	9
	5-мин. остановка кровообращения	1	9
Влияние 1-, 5-, 10- минутной остановки кровообращения на изучаемые показатели	Контроль*	3	27
<b>Итого:</b>		<b>12</b>	<b>102</b>

\*- дополнительный контроль для групп с 1-,5-,10- минутной остановкой кровообращения

Время умирания ( $6,9 \pm 0,7$  мин) исчисляли с момента открытия зажима на бедренной артерии до начала клинической смерти, которую фиксировали по последнему агональному вдоху. Он был сопряжен с угасанием роговичных, спинальных, сухожильных рефлексов и остановкой сердечной деятельности. Кровопотеря составила  $54 \pm 2$  мл · кг<sup>-1</sup>. По прошествии остановки кровотока применяли стандартный комплекс реанимационных мероприятий (Negovsky e.a., 1983). Контролем служили животные, подвергавшиеся тем же манипуляциям, кроме кровопускания и реанимационных мероприятий.

Для оценки полноценности функционирования ГГТС использовали тесты Вернера (угнетения трийодтиронином), а также стимуляции тиролиберином (В.Л.Лисс и соавт., 1996). Забор крови для исследований проводили до и после внутривенного введения препарата Т<sub>3</sub> («Berlin Chemie») из расчета 5 мкг/кг в первые минуты рециркуляции или через 1 сут после перенесенной остановки кровообращения. Препарат ТРГ - рифотироин (НИИ биоорг. хим. и нефтех. АН УССР) вводили внутривенно (5 мкг/кг) в те же сроки с последующим выяснением тиреоидного статуса лабораторных животных. Для оценки синтетической способности симпатoadреналовой системы (САС) применяли пробу с D-L-ДОФА (Reanal, Венгрия), который вводили внутривенно из расчета 50 мг/кг (Ф.И. Комаров и соавт., 1984). Эта дозировка в наименьшей степени воздействует на жизненно важные функции организма, давая необходимую информацию о реактивности САС.

О темпах ранней неврологической реабилитации судили по времени появления первого самостоятельного вдоха и роговичных рефлексов, которые отчетливо коррелируют с динамикой ЭЭГ-показателей (Negovsky e.a., 1983). В хронических же экспериментах на более поздних этапах постреанимационного периода (1-3-е сут) для оценки скорости и полноты восстановления функций ЦНС применяли шкалу неврологического статуса Safar e.a. (1976), модифицированную в НИЛОР АМН СССР (А.М. Гурвич, 1983), что позволяло более объективно оценить степень развития постаноксических повреждений головного мозга. Уровень в крови Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> исследовали радиоиммунными методами с привлечением тест-систем RIA-gnost Т<sub>3</sub> и RIA-gnost Т<sub>4</sub> «Sea-Ire-Sorin» (Франция), тиреотропного гормона – иммуноферментным методом. Концентрацию инсулина и адренотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови определяли методами РИА с помощью наборов рио-ИНС-ПГ-<sup>125</sup>I (ИБОХ АН Беларуси), АКТНК-PR «Sea-Ire-Sorin» (Франция). В плазме крови также определяли концентрацию глюкозы и молочной кислоты, отражающих метаболизм в условиях гипоксии. О глубине последней судили по динамике концентрации Н<sup>+</sup> в венозной крови, измеряемой на микрогазоанализаторе Radelkis (Венгрия). Концентрацию глюкозы в крови определяли ортолуидиновым (Ю.И. Голиков, 1975), а молочной кислоты – энзиматическим методами

(Hohorst, 1970). Кроме того, в крови определяли активность аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансфераз (АлАТ) тест-наборами Bio-la-test (Чехия) – ферментов, которые вполне отражают функцию сердца и печени. Содержание свободных жирных кислот (СЖК) определяли по Duncombe (1964).

В образцах мозговой ткани, забираемой прижизненно в поле  $P_z c_1$  (О.С. Адрианов, Т.А. Меринг, 1959) специально сконструированным устройством (В.В. Лобов и соавт., 1990), определяли содержание циклических нуклеотидов с помощью радиоиммунных тест-систем Lachema (Чехо-Словакия). Там же изучали уровень  $\beta$ -эндорфина с использованием наборов Beta Endorphin  $^{125}I$  RIA Kit “Incstar” (USA) – регуляторного пептида, участвующего в реализации многих физиологических реакций организма. В венозной крови исследовали содержание альдостерона и активность ренина с использованием наборов  $^{125}I$ -Aldosterone RIA Kit и –Angiotensin 1 RIA Kit “Cea-Ire-Sorin” (Франция), а также аргинин-вазопрессина (АВП) – с помощью коммерческих тест-систем  $^{125}I$ -Vasopressin RIA Kit “Buhlmann Laboratories LTD” (Швейцария).

Фармакологический анализ процессов терморегуляции проводили с использованием нейротропных препаратов, действующих на уровне центральных термочувствительных нейронов гипоталамуса. Изменения ректальной температуры регистрировали прецизионным ртутным термометром. У всех собак измеряли среднединамическое давление в бедренной артерии ( $АД_{ср}$ ) ртутным манометром, центральное венозное давление (ЦВД) - в задней полой вене с помощью аппарата Вальдмана и частоту сердечных сокращений (ЧСС) – векторэлектрокардиографом ВЭК 34-05.

Все данные обработаны методами вариационной статистики с использованием персонального компьютера IBC PC AT и программы Statistikal Graphics System. Сравнение экспериментальных групп проводили по t-критерию Стьюдента. Также использовались непараметрические критерии знаков, Вилкоксона-Манна-Уитни и точного метода Фишера; при необходимости подсчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С увеличением продолжительности остановки кровотока после начала оживления, соответственно, ухудшаются темпы неврологической реабилитации как в 1-е мин рециркуляции, так и через 1 сут постишемического периода. Воспроизведение 1-, 5- и 10-мин тотальной ишемии позволяет адекватно поставленным задачам моделировать различную тяжесть постаноксических повреждений ЦНС, проявляющихся изменением рефлекторной деятельности и структуры летальности животных (рис.1), нарастающими гипозергозом головного мозга (В.В. Лобов, 1998) и неврологическим дефицитом в позднем восстановительном периоде. Последний у животных II-III групп превышает одноименный балльный показатель I группы (1-мин остановка кровообращения) в 5,2-8,6 раз ( $P_t < 0,001$ ).

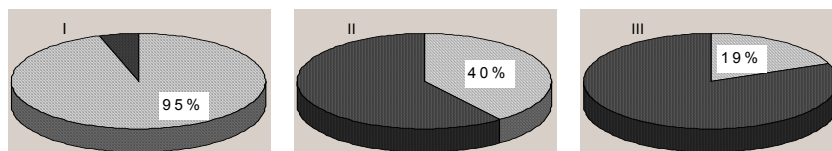


Рис.1. Структура летальности животных (темный сектор) через 1 сут постишемического периода: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-минутная остановка кровотока.

### Особенности функциональной организации ГГТС в условиях физиологического покоя и ее нарушения после перенесенной остановки кровообращения различной продолжительности

Согласно полученным данным (табл.2), через 1 ч после введения собакам контрольной группы препарата трийодтиронина уровень эндогенного  $T_3$  в крови возрастает в 3,5 раза ( $P_1 < 0,001$ ). Это обусловлено депонированием гормона, так как концентрация  $T_4$ , его предшественника, не изменяется. В то же время, в ответ на указанную фармакологическую нагрузку значительно (на 75,0%;  $P_1 < 0,05$ ) уменьшается содержание ТТГ в крови, что является ответной реакцией ГГТС на индуцированный избыток тиреоидного гормона, способного тормозить по механизму обратной связи инкрецию ТРГ. Об эффективном функционировании у контрольных собак ГГТС свидетельствуют и эксперименты с использованием препарата ТРГ, когда концентрация ТТГ в крови через 1 ч увеличивается в 2 ( $P_1 < 0,05$ ), а уровень  $T_3$  – в 1,3 раза ( $P_{K3} = 0,05$ ) при относительно неизменном  $T_4$ . Угнетение трийодтиронином функционирования ГГТС сопровождается достоверным снижением уровня АКТГ в крови, то есть инкреция одних тропных гормонов отражается и на других. Имеются литературные данные о том, что снижение концентрации  $T_3$  в крови, например, при осложненном ишемическом повреждении миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения, инфекционных болезнях, после тяжелых хирургических вмешательств и т.д., представляет собой неспецифический фено-

**Таблица 2**  
**Влияние экзогенного  $T_3$  на инкрецию гипофизотропных и тиреоидных гормонов у контрольных животных в условиях физиологического покоя ( $M \pm m$ )**

Показатель	Исход	Последствие препарата
ТТГ, мМЕ/л	0,040±0,015	0,014±0,003*
АКТГ, нг/л	179,0±11,4	105,1±14,6*
$T_3$ , нмоль/л	0,98±0,08	3,40±0,39*
$T_4$ , нмоль/л	25,1±1,3	23,2±2,1

**Примечание.** \* -  $P \leq 0,05$  между исходными данными и последствием препарата ( $n=7$ ).

мен, который может рассматриваться как составная часть генерализованной стрессорной реакции.

На протяжении 1-го ч восстановительного периода после перенесенной остановки кровообращения наблюдаются характерные изменения НЭС и ее тиреоидного профиля (табл.3), свидетельствующие о выраженной тенденции к угнетению системы гипофизитовидная железа при усугублении тяжести постишемических повреждений ЦНС.

**Таблица 3**  
**Влияние экзогенного  $T_3$  на инкрецию гипофизотропного и тиреоидных гормонов у животных в раннем постреанимационном периоде ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы животных	Исход	Время после оживления, мин		
			5	30	60
ТТГ, мМЕ/л	P (I)	0,041±0,011	-	-	0,032±0,003Δ
	P+ $T_3$ (I)	0,038±0,010	-	-	0,010±0,003*
	P (II)	0,031±0,010	-	-	0,024±0,005
	P+ $T_3$ (II)	0,036±0,009	-	-	0,029±0,004
	P (III)	0,030±0,004	-	-	0,029±0,002
	P+ $T_3$ (III)	0,035±0,006	-	-	0,024±0,008
$T_3$ , нмоль/л	P (I)	1,02±0,08	-	-	0,71±0,06Δ
	P+ $T_3$ (I)	1,09±0,12	-	-	4,59±0,43*
	P (II)	0,95±0,08	-	-	0,74±0,06Δ
	P+ $T_3$ (II)	1,02±0,11	-	-	4,63±0,63*



	P (III)	1,02±0,07	-		0,72±0,11Δ
	P+T <sub>3</sub> (III)	1,03±0,06	-	-	4,73±0,29*
			-	-	
T <sub>4</sub> , нмоль/л	P (I)	23,6±1,5	-	-	19,7±2,2
	P+T <sub>3</sub> (I)	25,1±1,3	-	-	23,2±2,1
	P (II)	25,7±2,3	-	-	22,2±2,3
	P+T <sub>3</sub> (II)	26,0±4,7	-	-	23,0±2,1
	P (III)	23,9±1,6	-	-	19,5±2,2
	P+T <sub>3</sub> (III)	25,1±3,5	-	-	23,1±4,4

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-,5- и 10-мин остановка кровообращения; P- реанимация, P+T<sub>3</sub> – введение трийодтиронина на фоне реанимационных мероприятий. Достоверные изменения (P≤0,05): \* - между исходным и опытным показателем; Δ - между показателями в группах P и P+T<sub>3</sub> (n=9).

Введение собакам всех подопытных групп трийодтиронина в 1-е мин рециркуляции приводит к значительному (в 4,2-4,6 раз; P<sub>t</sub><0,001), как и в контроле, увеличению содержания T<sub>3</sub> в крови при отсутствии каких-либо изменений со стороны T<sub>4</sub>. Вместе с тем, указанная фармакологическая нагрузка сопровождается снижением уровня ТТГ лишь у животных, перенесших 1-мин тотальную ишемию. Концентрация последнего в крови через 1 ч отличается как от исходного показателя, так и от уровня гормона у животных, перенесших только остановку кровотока (без введения препарата), соответственно на 73,6 и 68,8% (P<sub>t</sub><0,05). А в случаях усугубления тяжести постаноксических повреждений головного мозга (II и III группа) фармакологическая нагрузка, проведенная в раннем восстановительном периоде после оживления, уже не сопровождается достоверными изменениями содержания как ТТГ, так и уровня АКТГ в крови при относительно неблагоприятных темпах неврологической реабилитации. Дискоординацию центральной нейрогуморальной регуляции подтверждают проведенные эксперименты с применением препарата ТРГ, когда отмечен факт отсутствия изменений тиреоидного профиля организма (P>0,5). Введение препарата трийодтиронина в более позднем восстановительном периоде сопровождается однотипными с ранней рециркуляцией изменениями содержания в крови гипофизотропных и тиреоидных гормонов (табл.4).

**Таблица 4**

**Влияние экзогенного T<sub>3</sub> на инкрецию гипофизотропных и тиреоидных гормонов у животных через 1 сут после оживления (M±m)**

Показатель	Группы животных	Фон	Последствие препарата, мин		
			5	30	60
ТТГ, мМЕ/л	I	0,028±0,008	-	-	0,016±0,002*
	II	0,012±0,004	-	-	0,016±0,006
	III	0,008±0,004	-	-	0,010±0,003
АКТГ, нг/л	II	276,4±13,6	-	-	224,6±12,5*
T <sub>3</sub> , нмоль/л	I	0,58±0,09	-	-	2,56±0,38*
	II	0,48±0,07	-	-	2,91±0,29*
	III	0,40±0,06	-	-	2,24±0,46*
T <sub>4</sub> , нмоль/л	I	14,2±1,8	-	-	13,8±1,1
	II	13,0±2,0	-	-	12,7±1,9
	III	10,5±1,6	-	-	13,4±1,9

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-минутная клиническая смерть. \* - достоверные изменения ( $P \leq 0,05$ ) между исходным и опытным показателем ( $n=6-8$ ).

Таким образом, при нарастании тяжести постишемических повреждений ЦНС в случаях перенесенной 5- и 10-мин тотальной ишемии усугубляются нарушения функционирования ГГТС. Вместе с тем, сниженная функциональная активность тиреотрофов гипофиза не утрачивает способность реагировать на центральные регуляторные влияния после непродолжительной остановки кровообращения.

### **Влияние ГГТС на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сосудистые реакции в восстановительном периоде после тотальной ишемии**

В поддержании гемодинамического гомеостаза участвует комплекс процессов с вовлечением большого количества транснамиттеров и рецепторов. Они регулируют 3 основных фактора, определяющих уровень АД<sub>ср.</sub>: сердечный выброс, тонус сосудов и объем циркулирующей крови (ОЦК). В поддержании сосудистого тонуса и ОЦК ключевым фактором является активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и содержание АВП в крови.

Фармакологическая нагрузка экзогенным  $T_3$  у животных контрольной группы приводит к возрастанию активности ренина в крови (на 204,4%;  $P_t < 0,01$ ), что сопровождается выраженной тенденцией к увеличению продукции надпочечниками альдостерона и усилением инкреции АВП (в 1,5 раза;  $P_t < 0,05$ ). Течение раннего периода рециркуляции у собак подопытных групп вне зависимости от длительности перенесенной тотальной ишемии и темпов неврологической реабилитации характеризуется активацией РААС и увеличением продукции АВП (табл.5). Причем, на фоне статистически высокодостоверного возрастания активности ренина (в 3,7-6,2 раза), увеличивается концентрация альдостерона в крови, особенно после перенесенной 5-мин остановки кровообращения (на 111,5%;  $P_t < 0,001$ ). Однотипная динамика характерна и для изменения уровня АВП.

**Таблица 5**

**Влияние экзогенного  $T_3$  на изменения активности РААС и содержание АВП в крови у животных в раннем постишемическом периоде ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы животных	Исход	Время после оживления, мин		
			5	30	60
Ренин, мкг/л/ч	P (I)	2,69±0,31	-	-	9,89±1,16*
	P+T <sub>3</sub> (I)	3,15±0,49	-	-	16,27±1,94*Δ
	P (II)	2,94±0,45	-	-	18,15±3,01*
	P+T <sub>3</sub> (II)	3,01±0,45	-	-	21,88±4,07*
	P (III)	2,80±0,63	-	-	11,21±1,71*
	P+T <sub>3</sub> (III)	2,98±0,50	-	-	13,12±1,26*
Альдостерон, нг/л	P (I)	177±18	-	-	252±33
	P+T <sub>3</sub> (I)	172±11	-	-	302±23*
	P (II)	174±30	-	-	368±22*
	P+T <sub>3</sub> (II)	169±17	-	-	252±24Δ
	P (III)	177±25	-	-	232±31
	P+T <sub>3</sub> (III)	164±23	-	-	225±24

АВП, нг/л	P (I)	37,1±7,6	-	-	71,0±6,0*Δ
	P+T <sub>3</sub> (I)	35,9±6,5	-	-	159,0±13,1*
	P (II)	35,0±7,7	-	-	74,1±6,3*
	P+T <sub>3</sub> (II)	30,9±5,9	-	-	93,0±23,1*
	P (III)	34,7±7,0	-	-	72,4±11,1*
	P+T <sub>3</sub> (III)	39,7±9,4	-	-	83,2±19,4*

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-минутная клиническая смерть; P- реанимация, P+T<sub>3</sub> – введение трийодтиронина на фоне реанимационных мероприятий. Достоверные изменения (P≤0,05): \* - между исходным и опытным показателем; Δ - между показателями в группах P и P+T<sub>3</sub> (n=7-9).

В течение 1-х сут после перенесенной остановки кровообращения между изменениями активности ренина и содержания альдостерона в крови существует выраженная связь, характерная и для условий физиологической нормы. Концентрация АВП тесно зависит от продукции ренина лишь у собак после перенесенной 5-мин тотальной ишемии организма, когда значительно возрастает неврологический дефицит. А изменения инкретиции альдостерона сопровождаются усилением выделения АВП только у животных при относительно незначительных постишемических повреждениях головного мозга.

Указанные изменения гормонального профиля, наряду с другими факторами, приводят к гипердинамии системного кровообращения. Развитию артериальной гипертензии сопутствуют статистически достоверные изменения ЧСС. Причем, тахикардия более выражена у животных с тяжелыми постишемическими повреждениями ЦНС и сопровождается повышением ЦВД на ранних этапах рециркуляции.

Фармакологическое воздействие на ГГТС собак, перенесших 1-мин тотальную ишемию и имеющих минимальные повреждения ЦНС, сопровождается более существенной, чем в I группе сравнения (табл.5), активацией РААС. Активность ренина в крови через 1 ч после введения препарата возрастает в 5,2 раза (P<sub>t</sub><0,001), отличаясь от одноименного показателя у животных, перенесших только остановку кровообращения, на 64,5% (P<sub>t</sub><0,05). На фоне применения экзогенного T<sub>3</sub> увеличиваются также концентрация альдостерона и АВП в крови (соответственно, в 1,8 раза и на 342,8%; P<sub>t</sub><0,001). Этот показатель высоко достоверно (в 2,2 раза) отличается от уровня АВП в крови животных I группы (без введения T<sub>3</sub>), особенно при постишемической активации РААС. Интересен факт отсутствия усиления активности РААС и увеличения продукции АВП в ответ на проведение фармакологической нагрузки собакам II и III групп. В случае утяжеления течения восстановительного периода уровень изучаемого минералокортикоида в крови даже снижается.

Как отмечено выше, у экспериментальных животных при относительно легких постишемических повреждениях ЦНС характер сосудистых реакций, как и в контроле, соответствует характеру изменений активности РААС и продукции АВП. Это проявляется более выраженной, стимулированной T<sub>3</sub>, артериальной гипертензией и тахикардией. При выраженных же постишемических повреждениях мозга отсутствует эффект экзогенного гормона на функциональную активность ГГТС и РААС, что сопровождается лишь незначительными изменениями со стороны АД<sub>ср.</sub> и ЧСС.

Для 1-х сут постишемического периода характерно состояние относительной активации РААС (рис.2). В то же время, в случае предшествующей 5-мин остановки кровотока, отмечается неуклонная тенденция к снижению против исхода инкретиции АВП, что, по данным Anderson e.a. (1978), связано с легкой гипоксией. У животных, перенесших 1-мин тотальную ишемию, фармакологическая активация на 1-е сут ГГТС приводит к увеличению (в 1,7 раз; P<sub>t</sub><0,01) уровня альдостерона в крови. А при более выраженных постишемических повреждениях головного мозга у собак II группы активность ренина и содержание альдостерона статистически достоверно не изменяются. В то же

время, концентрация АВП в крови парадоксально, на наш взгляд, нарастает. Одним из возможных механизмов этого является неосмотическая стимуляция продукции АВП в условиях глюкокортикоидной недостаточности после оживления организма (В.В. Лобов, 1998). При неблагоприятном темпе неврологической реабилитации, когда отсутствует реакция ГГТС в ответ на введение трийодтиронина, каких-либо изменений со стороны инкретии альдостерона не наблюдается.

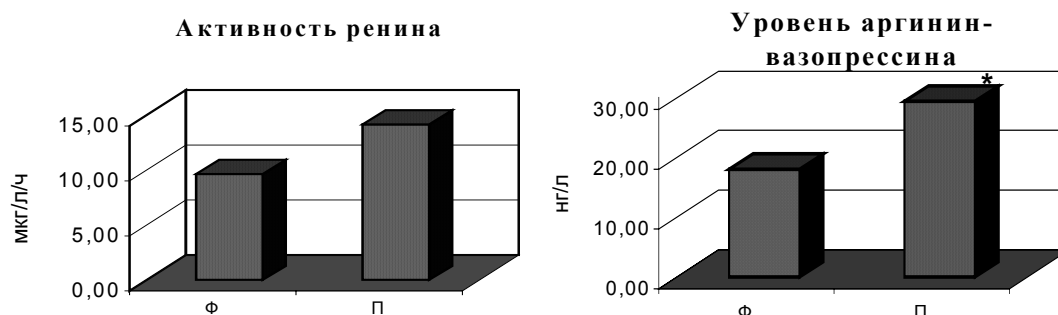


Рис.2. Влияние  $T_3$  на изменения активности ренина и содержание АВП в крови у животных на 1-е сут постинфарктного периода. Ф – фон, П – последствие препарата (60 мин). \* -  $P \leq 0,05$ .

В позднем постинфарктном периоде характер изменений сосудистых реакций (табл.6) также соответствует динамике возникающей гормональной дисрегуляции. Например, введение  $T_3$  собакам I группы приводит к увеличению АД<sub>ср.</sub> на фоне активации РААС. К концу 1-го ч наблюдения этот гемодинамический показатель превышает фоновые значения на 20% ( $P_U < 0,05$ ). В случаях удлинения предшествующей тотальной ишемии организма до 5 мин фармакологическая активация ГГТС сопровождается не только гипертензивной реакцией, но и тахикардией в связи с увеличенным высвобождением АВП. Через 1 сут после 10-мин остановки кровообращения при максимальном неврологическом дефиците экзогенный тиреоидный гормон не вызывает сколько-нибудь значимых изменений со стороны сосудистых реакций. Фармакологическая активация ГГТС у животных контрольной группы не вызывает статистически значимых изменений гематокритного числа. А предшествующая тотальная ишемия разной продолжительности, в свою очередь, также не сопровождается изменениями гемоконцентрации.

**Таблица 6**  
**Влияние экзогенного  $T_3$  на показатели системной гемодинамики у животных через 1 сут после перенесенной тотальной ишемии ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы животных	Фон	Последствие препарата, мин		
			5	30	60
АД <sub>ср.</sub> , мм рт.ст	I	75±4	77±5	81±10	90±8*
	II	85±4	92±3*	101±3*	107±6*
	III	87±3	89±3	92±1	94±2
ЦВД, мм вод.ст.	I	45±13	49±11	43±14	49±13
	II	34±6	37±7	34±8	34±7
	III	36±9	31±9	31±8	31±5
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	I	125±15	129±12	150±17	153±11
	II	104±7	102±8	122±14	146±13*
	III	135±8	135±10	155±12	154±13

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-мин остановка кровообращения. \* -  $P \leq 0,05$  между исходным и опытным показателем ( $n=7$ ).

Следовательно, в условиях физиологического покоя и при относительно легком течении постишемического периода фармакологическая модуляция ГГТС приводит к активации РААС, усиленному высвобождению АВП и гипердинамической реакции системного кровообращения. При усугублении тяжести постаноксических повреждений ЦНС, когда имеет место дискоординация центральных механизмов гипоталамо-гипофизарной регуляции РААС, отсутствуют ее активация и какие-либо изменения со стороны сосудистых реакций.

### **Влияние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на механизмы поддержания вегетативных функций (терморегуляция, обмен веществ) в норме и после перенесенной остановки кровообращения**

Известно, что эффекторное звено, благодаря которому измененная функциональная активность центров терморегуляции приводит к повышению температуры тела, включает вегетативные, соматические нервные проводники и железы внутренней секреции. Прежде всего, определенная координация деятельности ГГТС и ГГНС оказывает существенное влияние на формирование температурного гомеостаза в физиологических условиях и при патологии. Введение животным контрольной группы препарата  $T_3$  тормозит функциональную активность ГГТС. Несмотря на его калоригенное и перmissive действие (в данном случае, повышение чувствительности тканей к катехоламинам), ректальная температура через 1 ч практически не изменяется (табл. 7).

**Таблица 7**  
**Влияние экзогенного  $T_3$  на ректальную температуру ( $^{\circ}C$ ) у животных в раннем восстановительном периоде после тотальной ишемии ( $M \pm m$ )**

Группы животных	Исходные данные	Постреанимационный период		
		5 мин	30 мин	60 мин
Контроль	36,8±0,3	36,7±0,4	36,0±0,4	36,7±0,4
P (I)	36,3±0,3	35,6±0,3*	35,7±0,3*	35,7±0,3*
P+ $T_3$ (I)	36,9±0,4	36,0±0,4	35,6±0,4	35,7±0,5*
P (II)	36,4±0,2	35,1±0,3*	35,2±0,3*	35,1±0,3*
P+ $T_3$ (II)	36,5±0,3	35,6±0,4*	35,2±0,3*	35,0±0,3*
P (III)	36,8±0,2	35,6±0,3*	35,7±0,3*	35,6±0,3*
P+ $T_3$ (III)	36,2±0,5	35,3±0,5	34,5±0,5*Δ	34,4±0,5*Δ

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-мин клиническая смерть; P- реанимация, P+ $T_3$  – введение трийодтиронина на фоне реанимационных мероприятий. Достоверные изменения ( $P_{кз}, Q \leq 0,05$ ): \* - между исходным и опытным показателем; Δ - между показателями в группах P и P+ $T_3$  ( $n=9$ ).

Фармакологическая активация ГГТС в начале рециркуляции после перенесенной 1-мин тотальной ишемии при минимальном неврологическом дефиците также не сопровождается лихорадочной реакцией. Через 0,5-1 ч ректальная температура даже снижается на значения, близкие к показателям у животных без введения препарата  $T_3$ . Однотипные изменения температурного гомеостаза отмечены и в случаях 5-мин остановки кровотока. Однако, фоновые значения температуры тела при еще более выраженных темпах снижения неврологической реабилитации выше, чем после действия препарата (на 1,2  $^{\circ}C\%$ ;  $P_{кз}, Q < 0,05$ ). Известно, что недостаток внутриклеточного АТФ ведет к изменению окислительного фосфорилирования, относительно уменьшению теплопро

дукции и снижению температуры. Можно полагать, что недостаточная инкреция тиреоидных гормонов в восстановительном периоде после оживления сглаживает эффективную теплопродукцию.

При введении препарата трийодтиронина через 1 сут после перенесенной тотальной ишемии организма различной продолжительности также не отмечены статистически достоверные изменения ректальной температуры. Отсутствие лихорадочной реакции связано, вероятно, с наличием скрытого периода, предшествующего усилению скорости химических реакций в организме и превышающего по продолжительности время нашего наблюдения. Этот латентный период, после которого реализуется действие ТТГ и Т<sub>3</sub>, может продолжаться до нескольких часов (Г. Ульмер и соавт., 1983; И.И. Антонов, 1989). То есть, в условиях дискоординации или при выраженных расстройствах центральной регуляции температуры тела (В.В. Лобов, 1998), фармакологическое воздействие на ГГТС если не влияет, то в определенной степени модулирует поддержание температурного гомеостаза в постишемическом периоде. О нарушениях в звеньях центральной медиации терморегуляторных реакций свидетельствует также динамика АВП (табл.5, рис.2), обладающего, по данным Pittmann e.a. (1988), противолихорадочным свойством.

Нарушение углеводного обмена, регуляция которого осуществляется субстратным и гормональным путями, проявляется развитием гипергликемии и -лактацидемии, снижением гликогена в печени, в значительной степени определяет исход оживления организма. Отсутствие данных по взаимосвязи между дисрегуляцией НЭС, в т.ч. ГГТС, нарушением инкреции панкреатических гормонов, расстройствами углеводного обмена и сопряженных с ним показателей существенно затрудняет подбор методов коррекции метаболических нарушений в восстановительном периоде после перенесенной остановки кровообращения.

Согласно полученным данным (табл.8), введение препарата Т<sub>3</sub> собакам контрольной группы приводит к снижению инкреции инсулина (на 22,2%; P<sub>t</sub><0,001), обусловленному антагонистическим эффектом тиреоидных гормонов. Определены и негормональные антогонисты инсулина – синальбумин и свободные жирные кислоты (СЖК): через 1 ч последействия экзогенного гормона у здоровых животных концентрация СЖК в крови возрастает в 1,5 раза (P<sub>t</sub><0,05). Несмотря на транзиторный характер гипoinsулинемии, концентрация глюкозы имеет лишь тенденцию к увеличению. Вероятно, что динамика инсулина при краткосрочности действия в условиях нашего эксперимента не успевает активировать синтез фосфоенолпируват-карбоксилазы – ключевого фермента реакций глюконеогенеза. Это не сопровождается сколько-нибудь значительными изменениями со стороны уровня лактата и рН крови. С другой стороны, известно (К.В. Судаков, 1997), что тиреоидные гормоны усиливают поглощение глюкозы тканью, а их действие находится под регулирующим влиянием ТТГ аденогипофиза.

**Таблица 8**

**Влияние экзогенного Т<sub>3</sub> на некоторые показатели метаболизма углеводов у контрольных животных в условиях физиологического покоя (M±m)**

Показатель	Исход	Последствие препарата
Инсулин, мЕД/л	21,2±1,6	16,5±1,4*
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,41	6,13,±0,31
Лактат, ммоль/л	1,88±0,47	1,95±0,51

**Примечание.** \* - P≤0,05 между исходными данными и последствием препарата (n=7-9).

В случаях благоприятного течения постишемического периода, экзогенный Т<sub>3</sub> обладает, как и у контрольных животных, контринсулярным эффектом (табл.9). Уровень

продуцируемого  $\beta$ -клетками поджелудочной железы гормона превышает к концу 1-го ч восстановительного периода одноименный показатель в 1,9-2 раза ( $P_t < 0,001$ ) у собак групп сравнения. Возникшая гипергликемия обусловлена усилением инкреции катехоламинов в начале рециркуляции. Гипергликемии способствует также недостаточно эффективное поступление глюкозы в клетки вследствие снижения инкреции инсулина. Например, через 5 мин после перенесенной 1-мин тотальной ишемии организма уровень инсулина в крови снижен до  $9,4 \pm 1,4$ , а после 5-мин остановки кровообращения – до  $17,9 \pm 3,1$  мЕД  $\cdot$  л<sup>-1</sup> ( $P_{t,U} \leq 0,05$ ), что сопровождается высокой лактацидемией. Вместе с тем, фармакологическая нагрузка трийодтиронином приводит лишь к незначительному увеличению содержания глюкозы и лактата в крови у животных сравниваемых групп.

Интересен факт отсутствия таких же изменений со стороны углеводного обмена, а также рН крови при наиболее тяжелых постишемических повреждениях ЦНС. Гормоны щитовидной железы в экспериментальных условиях усиливают утилизацию глюкозы в периферических тканях и глюконеогенез в печени. По данным И.Н. Кендыша (1985), все основные закономерности регуляции метаболизма глюкозы тиреоидными гормонами, полученные на крысах, подтверждены в исследованиях на больных. У пациентов с тиреотоксикозом существенно усилено рециркулирование глюкозы на фоне повышенного потребления  $O_2$ , когда при гипотиреозе отмечаются противоположные изменения.

Течение более позднего постишемического периода (табл.10) при относительно

**Таблица 9**

**Влияние экзогенного  $T_3$  на некоторые показатели метаболизма углеводов у животных в раннем постишемическом периоде ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы животных	Исход	Время после оживления, мин		
			5	30	60
Инсулин, мЕД/л	P (I)	20,2 $\pm$ 1,9	-	-	40,9 $\pm$ 3,9*
	P+ $T_3$ (I)	21,3 $\pm$ 2,0	-	-	20,1 $\pm$ 2,9 $\Delta$
	P (II)	21,4 $\pm$ 2,2	-	-	45,3 $\pm$ 5,4*
	P+ $T_3$ (II)	22,4 $\pm$ 2,6	-	-	23,8 $\pm$ 2,5 $\Delta$
	P (III)	20,0 $\pm$ 2,0	-	-	35,3 $\pm$ 6,1*
	P+ $T_3$ (III)	20,9 $\pm$ 2,6	-	-	22,4 $\pm$ 2,5
Глюкоза, ммоль/л	P (I)	5,11 $\pm$ 0,30	10,31 $\pm$ 0,90*	8,41 $\pm$ 0,68*	6,89 $\pm$ 0,69*
	P+ $T_3$ (I)	5,67 $\pm$ 0,21	9,56 $\pm$ 0,78*	8,09 $\pm$ 0,69*	7,43 $\pm$ 0,52*
	P (II)	4,97 $\pm$ 2,2	10,44 $\pm$ 0,55*	9,30 $\pm$ 0,36*	7,78 $\pm$ 0,47*
	P+ $T_3$ (II)	5,46 $\pm$ 0,44	9,75 $\pm$ 1,18*	8,98 $\pm$ 1,19*	8,83 $\pm$ 0,80*
	P (III)	4,95 $\pm$ 0,29	11,26 $\pm$ 0,80*	9,58 $\pm$ 0,50*	9,06 $\pm$ 0,61*
	P+ $T_3$ (III)	5,52 $\pm$ 0,54	11,24 $\pm$ 1,26*	9,43 $\pm$ 0,78*	8,22 $\pm$ 0,71*
Лактат, ммоль/л	P (I)	1,66 $\pm$ 0,26	4,44 $\pm$ 0,32*	4,09 $\pm$ 0,35*	4,30 $\pm$ 0,44*
	P+ $T_3$ (I)	2,48 $\pm$ 0,63	4,22 $\pm$ 0,45*	5,17 $\pm$ 0,65*	5,18 $\pm$ 0,59*
	P (II)	1,69 $\pm$ 0,21	5,73 $\pm$ 0,37*	5,30 $\pm$ 0,32*	4,49 $\pm$ 0,37*
	P+ $T_3$ (II)	2,28 $\pm$ 0,52	4,64 $\pm$ 0,53*	6,60 $\pm$ 0,56* $\Delta$	6,70 $\pm$ 0,82*
	P (III)	1,49 $\pm$ 0,20	6,64 $\pm$ 0,43*	5,97 $\pm$ 0,39*	5,56 $\pm$ 0,49*
	P+ $T_3$ (III)	1,48 $\pm$ 0,23	5,73 $\pm$ 0,50*	5,49 $\pm$ 0,59*	5,52 $\pm$ 0,91*

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – соответственно 1-, 5- и 10-мин остановка кровообращения; P- реанимация, P+ $T_3$  – введение трийодтиронина на фоне реанимационных мероприятий. Достоверные изменения ( $P \leq 0,05$ ): \* - между исходным и опытным показателем;  $\Delta$  - между показателями в группах P и P+ $T_3$  (n=9).

**Таблица 10**

**Влияние экзогенного T<sub>3</sub> на некоторые показатели метаболизма углеводов и рН крови у животных через 1 сут после оживления (M±m)**

Показатель	Группы животных	Фон	Последствие препарата, мин		
			5	30	60
Инсулин, мЕД/л	I	15,8±1,40	-	-	11,2±1,30*
	II	19,8±1,60	-	-	14,5±1,30*
	III	20,8±2,40	-	-	16,8±0,80
Глюкоза, ммоль/л	I	5,55±0,62	4,44±0,25	5,06±0,72	4,97±0,76
	II	5,04±0,37	4,63±0,33	4,62±0,31	4,71±0,40
	III	4,61±0,29	4,58±0,25	4,56±0,37	4,72±0,50
Лактат, ммоль/л	I	1,82±0,41	1,62±0,49	1,83±0,49	2,08±0,61
	II	1,85±0,41	1,89±0,48	1,40±0,22	1,46±0,24
	III	1,29±0,25	1,19±0,16	1,63±0,45	1,67±0,52
-lg [H <sup>+</sup> ]	I	7,29±0,02	7,31±0,02	7,34±0,03	7,33±0,02
	II	7,32±0,02	7,31±0,02	7,33±0,03	7,34±0,02
	III	7,30±0,02	7,32±0,01	7,35±0,02*	7,35±0,02*

**Примечание.** Группы животных: I, II и III – 1-, 5- и 10-мин остановка кровообращения. \* - достоверные изменения (P≤0,05) между исходным и опытным показателем (n=8). благоприятных темпах неврологической реабилитации (1- и 5-мин остановка кровотока) характеризуется, как и в контроле, имеющимся контринсулярным эффектом экзогенного T<sub>3</sub>. Уровень гормона, вырабатываемого β-клетками поджелудочной железы, через 1 ч снижается соответственно на 29,1 и 26,8% (P<sub>t</sub><0,05). Вместе с тем, уменьшение продукции инсулина не столь существенно, чтобы активировать синтез ключевых ферментов глюконеогенеза. По данным Steingrub, Mund (1996), уровень глюкозы в крови имеет прямое отношение к неврологическому исходу при глобальной ишемии мозга. Введение T<sub>3</sub>, в свою очередь, не отражается на уровне лактата и показателе рН крови.

В случае более выраженных ишемических повреждений мозга, когда на 1-е сут после перенесенной 10-мин остановки кровообращения неврологический дефицит достигал максимальных значений - 70±2 балла по шкале Safar e.a. (1976), каких-либо изменений при фармакологической модуляции ГГТС со стороны показателей углеводного обмена не наблюдается. Имеется лишь незначительное изменение рН крови (P<sub>Q</sub>=0,025) через 60 мин после применения трийодтиронина.

Известно, что взаимоотношения инкреции глюкозобразующего гормона и его контролирующего действия на уровень аминокислот в крови осуществляется по типу положительной, а в случае глюкозы и жирных кислот – отрицательной обратной связи. Ранее упомянуто повышение уровня СЖК в крови у собак в условиях физиологического покоя, когда экзогенный T<sub>3</sub> приводит к торможению продукции ТТГ в 2,8 раза (P<sub>t</sub><0,05). При этом нельзя исключить активации йодтиронинами аденилатциклазы в тканях и увеличения цАМФ, который в значительной мере усиливает липолиз в жировой ткани. А фармакологическая модуляция ГГТС не приводит, в свою очередь, к изменению органоспецифических ферментов – АсАТ и АлАТ (P>0,1), важных факторов субстратной регуляции глюконеогенеза.

Гиперкатехоламинемия, наряду с усиленным распадом гликогена в печени, как правило, стимулирует липолиз с последующим изменением содержания СЖК в крови. Однако, в условиях нашего эксперимента указанный показатель даже снижается, особенно, у собак в 1-е мин рециркуляции после 5- или 10-мин тотальной ишемии организма на 32,0-38,5%; (P<sub>t</sub><0,01). По-видимому, в этих случаях увеличивается в большей степени инкреция норадреналина, не способного усиливать липолиз (Д. Мецлер, 1980), но не адреналина. Отсутствие увеличения уровня СЖК в крови может быть связано с



усиленным их окислением, а также нарушением сенсорной функции адренореактивных структур адипоцитов в течение 1-го ч постишемического периода. По мере удлинения тотальной ишемии увеличивается активность аминотрансфераз крови. Эти ферменты, локализующиеся преимущественно в кардиомио- и гепатоцитах, выходят в кровь при нарушении проницаемости мембранных структур, обусловленном их чрезмерной перекисидацией. По нашим данным, указанные процессы усиливаются на фоне введения триодтирониона практически у животных всех подопытных групп.

В отличие от здоровых (контрольных) собак, у животных через 1 сут после перенесенной тотальной ишемии организма экзогенный  $T_3$  не обладает столько же выраженным липолитическим эффектом. Также, вне зависимости от тяжести перенесенной гипоксии, фармакологическая нагрузка в позднем восстановительном периоде не сопровождается изменениями со стороны активности АсАТ и АлАТ в крови.

Таким образом, в условиях физиологического покоя и при относительно благоприятном течении восстановительного периода активация ГГТС экзогенным  $T_3$  практически не сказывается на процессах теплопродукции и теплоотдачи. Однако, при усугублении постишемических повреждений головного мозга усиливается модулирующее влияние гормонов ЩЖ на поддержание температурного гомеостаза. Введение триодтирониона, имеющего контринсулярный эффект, сопровождается соответствующими, но не значительными изменениями углеводного обмена и сопряженных с ним показателей только у здоровых животных и перенесших непродолжительную остановку кровообращения во всем организме.

#### **Влияние фармакологической активации катехоламинергических механизмов на интенсивность продукции регуляторных нейропептидов и циклических нуклеотидов в раннем пострестимуляционном периоде**

В формировании защитно-приспособительных реакций большую роль играют моноаминергические регуляторные механизмы, обуславливающие нейромедиаторный компонент регуляции деятельности ЦНС и поддержание гомеостаза (Ф.Хухо, 1990). Во время умирания и после тотальной ишемии организма активируется САС, что сопровождается усилением секреции катехоламинов и рассматривается как ключевой фактор развития болезни оживленного организма.

Согласно полученным нами данным (табл.11), в раннем периоде после перенесенной остановки кровообращения во всем организме наблюдаются изменения центральных моноаминергических регуляторных механизмов, связанные со сниженной синтетической способностью САС. При этом изменения гормонального профиля и симпатoadренальной активности отражаются на цАМФ- и цГМФ-зависимых механизмах, являющихся посредниками действия моноаминов.

В последние годы убедительно доказано, что патогенетической особенностью раннего периода рециркуляции является развитие суперчувствительности цАМФ-генерирующей системы нейронов, сопровождающееся увеличением образования цАМФ при действии катехоламинов (С.И.Пылова, 1996). Причем, выраженность последнего приближается к показателям у животных со значительными неврологическими расстройствами. По нашим данным, если у здоровых (контрольных) животных уровень цАМФ в мозговой ткани после введения ДОФА увеличивается в 1,5 ( $P_t \leq 0,05$ ), то через 2 ч после 5-мин тотальной ишемии организма – в 1,2 раза ( $P > 0,5$ ). Вероятным следствием этого является снижение синтетической способности САС в раннем постишемическом периоде. Этому соответствуют данные о влиянии ДОФА на активность моноаминоксидазы в крови в раннем постишемическом периоде, значительно снижающейся через 2 ч после 5-мин остановки кровообращения.

Возникающий дефицит катехоламинов индуцирует нарушения метаболизма углеводов, выражающиеся в снижении запаса гликогена в печени, повышении уровня

глюкозы в крови на фоне изменения инкреции инсулина и глюкокортикоидов (В.В.Лобов,1998) и, по нашим данным, характеризуется отсутствием изменения АКТГ. Если уровень в крови АКТГ у животных контрольной группы снижается на 39,0% ( $P_t < 0,05$ ) через 2 ч после введения ДОФА, то одноименный показатель у животных опытной группы практически не изменялся ( $P > 0,5$ ). Эти данные иллюстрируют известный факт, что моноамины изменяют инкрецию гипофизарных гормонов через модуляцию биосинтеза гипоталамических либеринов и статинов: в частности, норадреналин и центральные адренергические структуры причастны к контролю секреции АКТГ, а дофамин – гонадолиберинов, гормона роста, пролактина и ТТГ.

**Таблица 11**

**Влияние фармакологической активации моноаминергических механизмов на интенсивность продукции регуляторных нейропептидов и циклических нуклеотидов в раннем постишемическом периоде ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группы животных	Контроль	2 ч после 5-мин клинической смерти
цАМФ, пмоль/г (ткань мозга)	Ф	1668±126*	1642±126
	П	2538±79	1970±112
АКТГ, нг/мл (кровь)	Ф	195±10	367±32
	П	119±11*	300±49
АВП, пг/мл (кровь)	Ф	29,0±2,0	21,7±1,9*
	П	40,5±7,6	56,2±6,6
β-эндорфин, пмоль/г (ткань мозга)	Ф	2,04±0,20	2,26±0,23
	П	2,68±0,23*	4,19±0,44*

**Примечание.** Группы животных: Ф и П – фон и последствие препарата. \* -  $P \leq 0,05$  между показателями в этих группах (n=9).

Весьма интересен полученный нами факт увеличения уровня в крови аргинин-вазопрессина в 2,6 раза ( $P_t < 0,05$ ) в раннем постишемическом периоде, когда у собак контрольной группы данный показатель после введения ДОФА практически не изменяется ( $P > 0,5$ ). Вероятно, это является защитно-компенсаторной реакцией в ответ на снижение синтетической способности САС. Об этом свидетельствует также динамика содержания β-эндорфина в ткани мозга. Если через 2 ч после введения ДОФА у здоровых (контрольных) собак концентрация β-эндорфина в исследуемой области головного мозга повышается лишь в 1,3 раза ( $P_u < 0,025$ ), то после 5-мин остановки кровообращения— уже в 1,8 раз ( $P_t < 0,05$ ). При этом не отмечаются стабильно достоверные изменения уровня ацетилхолина ни у одной из исследуемой группы животных. Эффект этого биологически активного вещества на гуанилатциклазу реализуется через системы, регулирующие концентрацию и внутриклеточное распределение  $Ca^{2+}$  и систему редокс потенциала клеток. С отсутствием активации ацетилхолином гуанилатциклазы через эти системы было связано сохранение содержания цГМФ на контрольном уровне (В.В.Лобов и соавт. 2002).

Следовательно, изменения нейроэндокринной системы, в том числе ГГТС, вероятно, модулируются расстройством нейропептидных, медиаторных взаимоотношений центральных моноаминергических систем, в основном определяют характер регуляции висцеральных функций в восстановительном периоде после тотальной ишемии и зависят от тяжести постаноксических повреждений ЦНС.

## ВЫВОДЫ

1. Моделирование остановки кровообращения различной продолжительности во всем организме как физического фактора чрезвычайной силы позволяет воспроизвести различные по степени тяжести постишемические повреждения ЦНС, которые проявляются изменением рефлекторной деятельности в начале рециркуляции и замедлением неврологического восстановления в более позднем периоде после оживления.

2. При нарастании тяжести постишемических повреждений ЦНС (5- и 10-мин остановка кровообращения) усугубляются нарушения функционирования нейроэндокринной системы (НЭС) и ее тиреоидного профиля. Вместе с тем, в случаях непродолжительной остановки кровообращения (1 мин), снижение функциональной активности тиреотрофов гипофиза не сопровождается утративанием способности щитовидной железы реагировать на центральные регуляторные влияния.

3. У животных контрольной группы, не подвергавшихся кровопотере и реанимационным мероприятиям, и подопытных собак при относительно легком течении постишемического периода модуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) препаратом  $T_3$  приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гипердинамической реакции системного кровообращения. При нарастании тяжести постишемических повреждений ЦНС на фоне выраженной дискоординации функционирования ГГТС отсутствуют изменения со стороны РААС и сосудистых реакций.

4. В условиях физиологического покоя и при благоприятном исходе перенесенной тотальной ишемии организма фармакологическая активация ГГТС не оказывает влияние на теплопродукцию и теплоотдачу. При нарастании тяжести постишемических повреждений ЦНС и выраженной дисрегуляции вегетативных функций усиливается модулирующее влияние гормонов щитовидной железы на поддержание температурного гомеостаза. Введение препарата  $T_3$  сопровождается контринсулярным эффектом, незначительными изменениями углеводного обмена и сопряженных показателей только у здоровых животных и перенесших непродолжительную остановку кровообращения.

5. Введение L-ДОФА в раннем восстановительном периоде после остановки кровообращения вызывало повышение продукции вторичного посредника моноаминов – цАМФ, при этом уровень цГМФ остается на контрольном уровне, что связано с отсутствием активации ацетилхолином гуанилатциклазы. Отсутствие изменений со стороны АКТГ на введение моноаминов подтверждает факт блокирующего действия L-ДОФА на синтез гипофизотропных гормонов. Повышение синтеза аргенин-вазопрессина и  $\beta$ -эндорфина после введения L-ДОФА в раннем постишемическом периоде является защитно-компенсаторной реакцией организма на глубокий стресс.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лобов, В.В. Характер нейроэндокринных взаимодействий при изменении тяжести постреанимационных повреждений центральной нервной системы / В.В. Лобов, В.С. Поспелов, А.В. Казакова // Бюлл. СО АМН СССР. – 1990. - №2. – С.50-53.
2. Лобов, В.В. Нейроэндокринные взаимоотношения при изменении тяжести постреанимационных повреждений центральной нервной системы / В.В. Лобов, В.С. Поспелов, А.В. Казакова // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т. СХІ, №1. – С.111.
3. Морфологические изменения и цитохимический профиль лейкоцитов при нарушениях регуляции секреции глюкокортикоидов в постреанимационном периоде / В.В.

- Лобов, М.П. Тагильцева, В.С. Поспелов, А.В. Казакова // Патол. физиология и эксперим. терапия. –1991. - №4. – С.14-17.
4. Механизмы нарушений жизнедеятельности организма и их коррекция при терминальных состояниях / В.В. Лобов, В.Д. Конвай, Т.Ф. Соколова и др. // Мат. юбил. науч. сессии. – Омск, 1995. – С.138-143.
  5. Основные механизмы дисрегуляции поддержания гомеостаза при терминальных состояниях: нарушения функционирования вегетативной и нейроэндокринной систем, возможные пути их коррекции / В.В. Лобов, А.В. Семочкин, А.Н. Быховцев и др. // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: материалы фундаментальных и прикладных исследований по ведущим направлениям, разрабатываем в Омской государственной медицинской академии. – Омск, 1999. – С.71-78.
  6. Нарушения механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в постреанимационном периоде / В.В. Лобов, А.В. Казакова, Н.Н. Солodников, А.В. Семочкин // Второй Российский конгресс по патофизиологии. – М., 2000 - С.299.
  7. Лобов, В.В. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) после перенесенной остановки кровообращения / В.В. Лобов, А.В. Казакова, А.С. Зиновьев // Прилож. к журн. «Омский научн. вестн. – 2002. – Вып.18. – С.32-35.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВП	- аргинин-вазопрессин
АД <sub>ср.</sub>	- среднединамическое давление в бедренной артерии
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АлАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспартатаминотрансфераза
ГГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГГТС	- гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система
ДОФА	- 3,4-диоксифенилаланин
НЭС	- нейроэндокринная система
Р <sub>кз</sub>	- сравнение экспериментальных групп по критерию знаков
Р <sub>Q</sub>	- сравнение групп по критерию Розембаума
Р <sub>t</sub>	- сравнение групп по критерию Стьюдента
Р <sub>U</sub>	- сравнение групп по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни
Р <sub>тмф</sub>	- сравнение экспериментальных групп по точному методу Фишера
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИА	- радиоиммунный анализ
САС	- симпатоадреналовая система
СЖК	- свободные жирные кислоты
ТТГ	- тиреотропный гормон
Т <sub>3</sub>	- 3,5,3'-трийодтиронин
Т <sub>4</sub>	- тироксин
цАМФ	- циклический аденозин-3',5'-монофосфат
ЦВД	- центральное венозное давление
цГМФ	- циклический гуанозин-3',5'-монофосфат
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений