

УДК 616.831-001-006-092+615.357
DOI: 10.26435/UC.V012(39).708

А.Н. Колесников, А.В. Мельник

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ КОРТИЗОЛА И ЭНДОРФИНА ПРИ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЯХ У ЛИЦ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫМИ ТРАВМАМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОЗГА

Нарушения регуляции взаимодействия стрессовой и антистрессовых систем организма и его иммунной системы обусловлены увеличением распространенности и ростом числа клинических тяжелых форм сопутствующей стрессу хирургической и соматической патологии [1-4]. В настоящее время стрессовая реакция рассматривается как необходимая естественная составляющая процессов адаптации организма человека. Изменяясь по длительности и силе, стрессовая реакция переводит адаптивные эффекты в повреждающие, потенцируя механизмы патогенеза и утяжеляя исход заболевания [5-7].

Общность расположения в гипоталамусе соответствующих ядер головного мозга, отвечающих за эндокринную, нервную и иммунную системы, активация и лимитирование стрессорных проявлений на уровне целостного организма происходят с обязательным вовлечением в патогенетический процесс всех этих регулирующих систем [8-10].

На функциональном физиологическом уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, тесно сопряженная с эндогенной опиоидной системой, играет ведущую роль в развитии адаптационного синдрома при стрессе [8, 11, 12]. При этом, β -эндорфин, наряду с адренкортикотропным гормоном (АКТГ), активно участвует в ответе организма на экстремальный раздражитель [11-15]. Это определяет растущий в последние годы интерес исследователей к эндогенным опиоидам, в частности β -эндорфину, который является основным регуляторным фактором нейроэндокринной системы. В работах Лишманова Ю.Б. и соавт. (1987); Пшенниковой М.Г. (1997, 2001) было установлено, что лимитирующим действием на стресс-индуцированную секрецию кортизола и АКТГ обладает гормон β -эндорфин [12-15].

Несмотря на то, что β -эндорфин на сегодняшний день достаточно хорошо изучен по от-

ношению к другим пептидам эндогенной опиоидной системы организма, отдельные вопросы механизма участия данного гормона в регуляции клеточных и межклеточных систем при стрессе до сих пор остаются открытыми, а результаты исследований носят противоречивый характер [13-15].

При травматических поражениях и онкологической патологии головного мозга у пациентов характерно состояние хронического психоэмоционального напряжения или стресса вследствие нарушений нейроэндокринной регуляции. Учитывая роль эндорфинов в развитии адаптационного синдрома, можно полагать, что нарушения в функционировании эндогенной опиоидной системы у пациентов с указанной патологией могут быть причиной дистресс-реакции, а в условиях экспериментального стресса – повышения уровня β -эндорфина в крови [16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка адаптационного потенциала у больных с черепно-мозговой травмой и онкологической патологией мозга на основании физиологического изменения содержания кортизола и β -эндорфина в крови как компонентов адаптации в остром периоде основного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Организация основного исследования – экспериментальное проспективное многоцентровое открытое исследование.

Критерии включения пациентов в исследование: взрослые пациенты, разделенные на четыре подгруппы: без внутрисерпной гипертензии (БВЧГ), с тяжелой черепно-мозговой трав-

мой (ТЧМТ) с показаниями для хирургического лечения, с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) и с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) также с показаниями для хирургического лечения.

Обследовано 176 взрослых пациентов: из группы БВЧГ – 31 пациент; из группы с ТЧМТ – 113 пациентов, которые были прооперированы по поводу травм центральной нервной системы (ЦНС) различной локализацией и которым по этому поводу проводилась стандартная анестезия; из группы с СубТНО – 13 пациентов и из группы с СупраТНО – 19 пациентов, которые также были прооперированы по поводу онкологических заболеваний ЦНС различной локализации, и которым по этому поводу проводилась анестезия.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли количественную концентрацию кортизола в сыворотке крови (использовались тест-системы ООО «Хема-Медика», г. Москва, и «СтероидИФА-Кортизол-01» ЗАО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург). Образцы сыворотки хранились в замороженном состоянии при t -20°C. Концентрация данного гормона выражалась в нмоль/л.

Определение количественной концентрации β-эндорфина в плазме крови проводили методом двухступенчатого иммуноферментного анализа. Применялись тест-системы, предназначенные для количественного определения концентрации данного гормона в сыворотке или плазме крови (производитель – «Sangui BioTech, Inc.», США, и «Biomerica», США). Исследовались образцы плазмы крови с добавлением

ЭДТА, которые хранились в замороженном состоянии при t -20°C. Концентрация β-эндорфина – в нг/мл.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных Statistica V6.0 для работы в среде Windows. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрических (с вычислением парного критерия Вилкоксона и U-теста Манна – Уитни) методов статистики. Критический уровень значимости составлял 0,05. Для оценки степени взаимосвязей проводился корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции (r) Спирмена. Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), минимума и максимума значения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных БВЧГ состояние активности стресс-лимитирующего системы оценивали по уровню опиоидного пептида β-эндорфина, относящегося к ее эффекторной части. Эффекторная часть стресс-лимитирующей системы, активируясь опиоидными пептидами, препятствует разрушительному воздействию стресса на организм человека и сама защищена эволюционными механизмами, многие из которых до сих пор

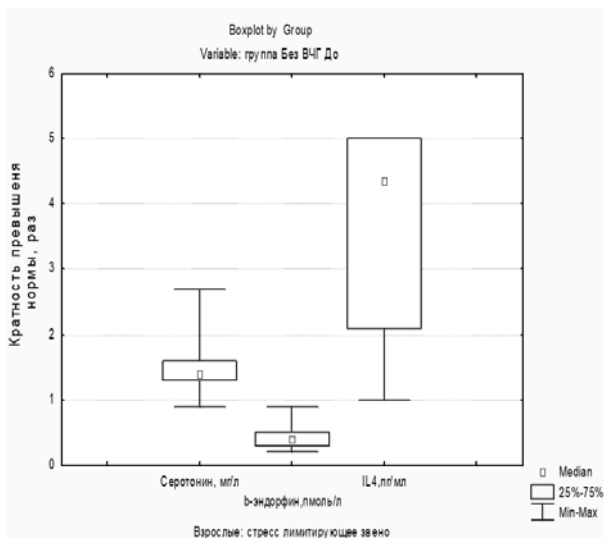


Рис. 1. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у больных в группе БВЧГ.

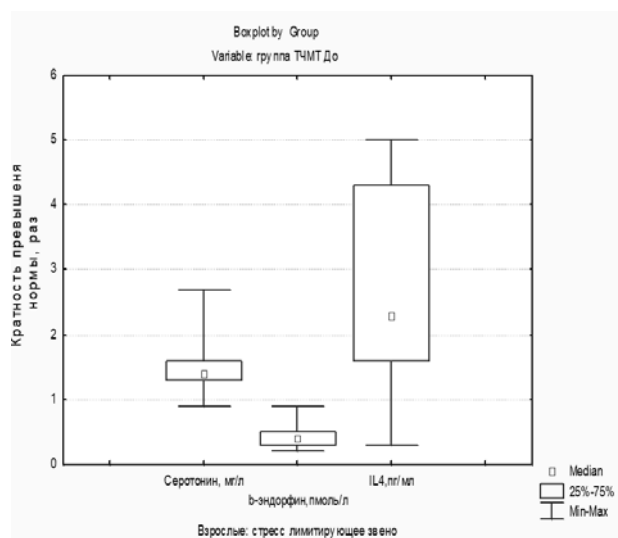


Рис. 2. Кратность превышения показателей стресс-лимитирующего звена стресс-системы у больных в группе ТЧМТ.

не изучены [18]. Выявленные в ней изменения являются наиболее опасными для организма с точки зрения воздействия на них (в том числе, препаратами для общей анестезии).

Показания обследования пациентов из группы БВЧГ представлены на рисунке 1. Их результаты могут рассматриваться как вариант типовой реакции стресс-лимитирующей системы на классическую стрессовую ситуацию.

Одним из основных стресс-лимитирующих факторов в этом случае является опиоидный пептид β-эндорфин (рис. 1). Средние значения β-эндорфина (пмоль/л) определялись как $2,98 \pm 0,97$, $Me=3,0$ (2,3-3,3), что было расценено как тенденция к снижению его относительно нормы. Уровень β-эндорфина находился в пределах нормы у 65,4±5,4% больных, у 10,3±3,4% больных – снижение до 0,5-0,6 норм, у 24,4±4,9% больных – снижение до 0,7-0,8 норм.

Таким образом, выявленное у пациентов из группы БВЧГ умеренное снижение уровня β-эндорфина в плазме крови нами расценивалось как умеренное «торможение» центральной стресс-лимитирующей реакции и представлялось вариантом нормального проявления стрессового ответа в условиях необходимости стимуляции стресс-активирующего звена стресс-системы для развития адекватного физиологического ответа.

Результаты обследования пациентов из группы с ТЧМТ представлены на рисунке 2. В группе пациентов с ТЧМТ средние значения содержания β-эндорфина составляли: $3,0 \pm 0,98$, $Me=3,1$ (2,3-3,3).

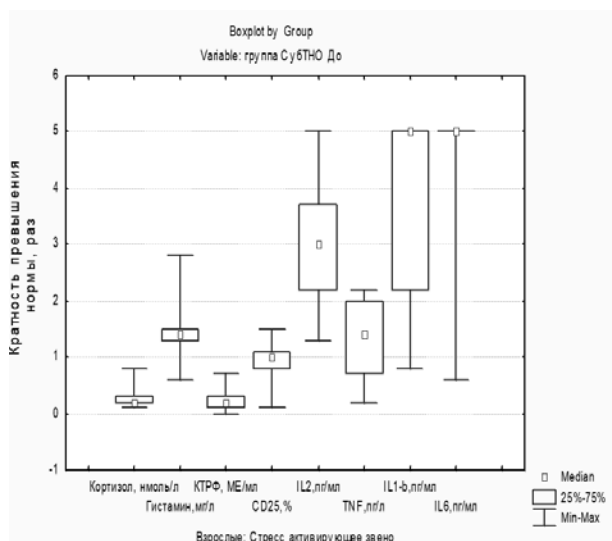


Рис. 3. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у больных в группе СубТНО.

Уровень β-эндорфина (ммоль/л), в этой группе, как и в предыдущем случае, достоверно не изменился: у 66,2±3,2% больных были выявлены нормальные показатели, у 11,6±4,2% больных – умеренное снижение до 0,5-0,6 норм, у 22,7±5,0% больных – снижение до 0,7-0,8 норм.

Таким образом, показатель β-эндорфина продемонстрировал стабильную независимость от вида исследуемой патологии у пациентов, что нами расценивалось, как нормальный ответ стресс-лимитирующей системы на стресс.

При этом, состояние стресс-лимитирующего звена стресс-системы у пациентов из группы с ТЧМТ демонстрировало устойчивость стресс-системы, что проявлялось отсутствием достоверных сдвигов в показателях и характеризовалось нами как «нормо-стресс».

Результаты обследования пациентов из группы с СубТНО представлены на рисунке 3. Для этой группы больных уровень кортизола (нмоль/л) был достоверно (критически) снижен, как по сравнению с показателями нормы, так и по сравнению со другими группами исследования, и составлял: $96,4 \pm 61,3$, $Me=88,0$ (59,0-101,0). В пределах нормы показатель находился у 34,8±4,1% больных, у 5,2±1,9% больных отмечалось выраженное снижение уровня кортизола до 0,1-0,2 норм, у 29,6±3,9% больных – снижение до 0,3-0,5 норм, у 30,4±4,0% больных – до 0,6-0,7 норм.

Таким образом, для пациентов из группы с СубТНО характерно резкое снижение уровня кортизола у 65,0% больных за счет особенности патологического процесса, что нами было рас-

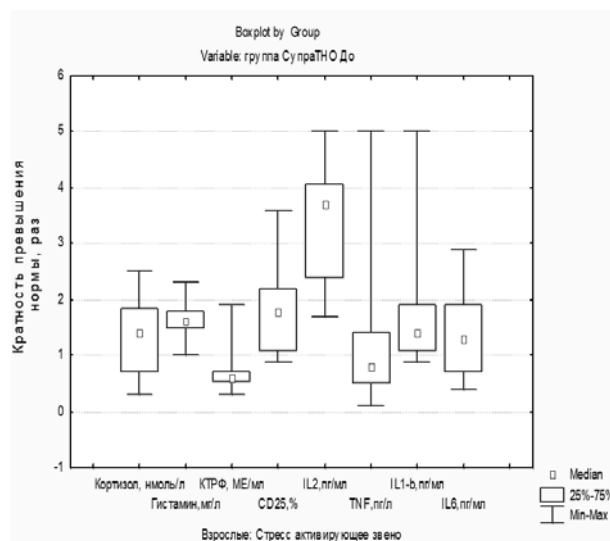


Рис. 4. Кратность превышения показателей стресс-активирующего звена стресс-системы у больных в группе СупраТНО.

ценено как дефект стресс-активирующего звена на надпочечниковом уровне стресс-системы.

Хронический длительный стресс с эндотоксикозом у пациентов из группы с СубТНО характеризовался дистресс-реакцией стресс-активирующего звена с отсутствием ответа нейроэндокринной системы в виде резкого снижения уровня кортизола на надпочечниковом уровне.

Результаты обследования пациентов из группы с СупраТНО представлены на рисунке 4. У пациентов из этой группы средние значения уровня кортизола составляли $506,9 \pm 258,1$, $Me=541,0$ (281,0-715,0), что достоверно превышало показатели нормы и не отличалось от показателей группы пациентов БВЧГ. У $80,4 \pm 3,1\%$ больных этот показатель находился пределах нормы. У $9,5 \pm 2,3\%$ больных выявлено его превышение до 1,4-1,6 норм; у $10,1 \pm 2,3\%$ больных – превышение до 1,2-1,3 норм.

Таким образом, для пациентов с супратенториальными новообразованиями было характерным повышение уровня кортизола, который не отличающийся от нормальной стрессовой реакции (группа БВЧГ).

Учитывая результаты проведенных исследований, можно отметить необходимость своевременного проведения лабораторного исследования показателей секреции β -эндорфина и кортизола при выборе тактики ведения больных с различными вариантами черепно-мозговой травмы и онкологической патологии мозга разной локализации.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с черепно-мозговыми травмами и опухолевыми заболеваниями головного мозга имеют место разнонаправленные изменения уровней кортизола и β -эндорфина в сыворотке крови. Динамика секреции этих гормонов указывает на нейроэндокринную дезинтеграцию, повышенную стресс-реактивность, угнетение адаптационного потенциала и влечет за собой необходимость индивидуальной коррекции.

2. Угнетенная реакция секреции кортизола и запаздывание связанной с ней ответной реакции выработки β -эндорфина отягощала послеоперационное течение у лиц с черепно-мозговыми травмами.

3. Комплексная оценка возможностей адаптационного потенциала у лиц с черепно-мозговыми травмами и опухолями мозга позволила определить основные факторы, отягощающие течение послеоперационного периода с использованием стандартной анестезии за счет падения уровня β -эндорфина и неадекватного ответа на стресс со стороны надпочечников, что проявлялось в недостаточной выработке кортизола, что приводило к формированию патологического типа реагирования на стресс.

4. Считаем необходимым включить в комплекс лабораторного обследования больных с различными вариантами черепно-мозговой травмы и онкологической патологии мозга разной локализации изучение уровней секреции β -эндорфина и кортизола, как достаточно легко реализуемых и имеющих высокий прогностический потенциал для выбора тактики ведения указанных категорий пациентов.

А.Н. Колесников, А.В. Мельник

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ КОРТИЗОЛА И ЭНДОРФИНА ПРИ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЯХ У ЛИЦ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫМИ ТРАВМАМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОЗГА

В работе приведены результаты исследования общих патофизиологических закономерностей и особенностей функционирования адаптационного потенциала в условиях стресса, возникшего в результате воздействия черепно-мозговой травмы или опухоли головного мозга на организм. Целью настоящего исследования явилась оценка адаптационного потенциала у больных с указанными патологиями на основании физиологического изменения содержания кортизола и β -эндорфина в крови как компонентов адаптации в остром периоде основного заболевания. Показано, что неполноценная реакция основных стрессовых гормонов с запаздыванием ответ-

ной реакции эндогенной опиоидной системы организма усугубляла течение послеоперационного периода у лиц с черепно-мозговыми травмами. В ходе работы были выделены факторы, влияющие на тяжесть течения основного заболевания: сниженное содержание β -эндорфина и неадекватный ответ на стресс со стороны надпочечников (низкий уровень эндогенного кортизола), которые приводили к формированию патологического типа реагирования на стресс.

Ключевые слова: β -эндорфин, кортизол, стресс-реализующая система, стресс-лимитирующая система, онкологические заболевания, черепно-мозговые травмы, лабораторная диагностика.

A.N. Kolesnikov, A.V. Melnik

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

FEATURES OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE INTERACTION OF CORTISOL AND ENDORPHIN IN STRESS REACTIONS IN INDIVIDUALS WITH TRAUMATIC BRAIN INJURIES AND ONCOLOGICAL BRAIN PATHOLOGY

The article presents the results of a study of the general pathophysiological patterns and features of the functioning of the adaptive potential in conditions of stress resulting from the impact of a traumatic brain injury or brain tumor on the organism. The aim of this study was to assess the adaptive potential in patients with these pathologies based on the physiological changes in the level of cortisol and beta-endorphin in the blood as components of adaptation in the acute period of the main disease. It is shown that the defective response of the main stress hormones with a delay in the response of the en-

dogenous opioid system of the organism aggravated the course of the postoperative period in persons with traumatic brain injuries. In the course of the work, the factors influencing the severity of the main disease were identified: a reduced content of beta-endorphin and an inadequate response to stress on the part of the adrenal glands (low endogenous cortisol), which led to the formation of a pathological type of response to stress.

Key words: beta-endorphin, cortisol, stress-implementing system, stress-limiting system, oncological diseases, traumatic brain injuries, laboratory diagnostics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. О взаимодействии нервной и иммунной систем (к механизмам влияния нервной системы на лимфоциты). Вестн. РАМН. 1993; 7: 48-51.
2. Акмаев И.Г. Взаимодействия основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. Клиническая медицина. 1997; 11; 9-13.
3. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дизрегуляторной патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001; 4: 3-10.
4. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиологических наук. 1996; 1: 3-20.
5. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга. Успехи физиологических наук. 1996; 27(3): 26-35.
6. Арушанян Э.Б. Мелатонин: некоторые итоги и перспективы изучения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999; 62 (2): 73-74.
7. Бутенко Г.М., Терешина О.П. Стресс и иммунитет. Международный медицинский журнал. 2001; 3: 91-93.
8. Ведерникова Н.Н., Майский А.И. Опиаты и эндогенные морфиноподобные пептиды: системный подход к оценке их роли в интеграции нервной и эндокринной регуляции в организме. Успехи современной биологии. 1981; 91 (3): 380-391.
9. Камаев И.Т. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений. Клиническая медицина. 1997; 75 (11): 8-13.
10. Комиссаренко В.П., Кононенко В.Я. Роль нейропептидов в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Эндокринология. 1983; 13: 3-9.
11. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем. Иммунофизиология. Л.; 1993: 7-10.
12. Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н., Маслова Л.В., Деметьева Л.А. Эндорфин и стресс – гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987; 4: 422-424.
13. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1987; 3: 85-89.
14. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001; 2: 26-31.

REFERENCES

1. Ado A.D. O vzaimodejstvii nervnoj i immunnoj sistem (k mehanizmam vlijaniya nervnoj sistemy na limfocity) [On the interaction of the nervous and immune systems (on the mechanisms of the nervous system's influence on lymphocytes)]. Vestn. RAMN. 1993; 7: 48-51 (in Russian).
2. Akmaev I.G. Vzaimodejstvija osnovnyh regulirujushih sistem (nervnoj, jendokrinnoj i immunnoj) i klinicheskaja manifestacija ih narushenij [Interactions of major regulatory systems (nervous, endocrine and immune) and clinical manifestation of their disorders]. Klinich. medicina. 1997; 11: 9-13 (in Russian).
3. Akmaev I.G. Nejroimmunojendokrinnye vzaimodejstvija: ih rol' v dizreguljatornoj patologii [Interactions of the main regulatory systems (nervous, endocrine, and immune) and the clinical manifestation of their disorders [Neuroimmunoendocrine interactions: their role in dysregulatory pathology]. Patolog. fiziologija i jeksperim. terapija. 2001; 4: 3-10 (in Russian).
4. Akmaev I.G. Sovremennye predstavlenija o vzaimodejstvijah regulirujushih sistem: nervnoj, jendokrinnoj i immunnoj [Modern ideas about the interactions of regulatory systems: nervous, endocrine, and immune]. Uspehi fiziol. nauk. 1996; 1: 3-20 (in Russian).
5. Arushanjan Je.B. Uchastie jepifiza v antistressovoj zashhite mozga [Participation of the epiphysis in anti-stress protection of the brain]. Uspehi fiziol. nauk. 1996; 27 (3): 26-35 (in Russian).
6. Arushanjan Je.B. Melatonin: nekotorye itogi i perspektivy izuchenija [Melatonin: some results and prospects of study]. Jeksperim. i klinich. farmakol. 1999; 62 (2): 73-74 (in Russian).
7. Butenko G.M., Tereshina O.P. Stress i immunitet [Stress and immunity]. Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2001; 3: 91-93 (in Russian).
8. Vedernikova N.N., Majskij A.I. Opiaty i jendogennye morfinopodobnye peptidy: sistemnyj podhod k ocenke ih roli v integracii nervnoj i jendokrinnoj reguljicii v organizme [Opiates and endogenous morphine-like peptides: a systematic approach to assessing their role in the integration of nervous and endocrine regulation in the body]. Uspehi sovremennoj biologii. 1981; 91 (3): 380-391 (in Russian).
9. Kamaev I.T. Vzaimodejstvie osnovnyh regulirujushih sistem (nervnoj, jendokrinnoj i immunnoj) i klinicheskaja manifestacija ih narushenij [Interaction of the main regulatory systems (nervous, endocrine and immune) and the clinical manifestation of their disorders]. Klinich. medicina. 1997; 75 (11): 8-13 (in Russian).
10. Komissarenko V.P., Kononenko V.Ja. Rol' nejropeptidov v reguljicii gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovo

15. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001; 4: 28-40.
16. Колесников А.Н., Городник Г.А., Кардаш А.М., Мустафин Т.А. Сравнительная оценка жалоб и полиорганных нарушений у взрослых и детей с новообразованиями центральной нервной системы. Новообразование (Neoplasm). 2017; 1 (6): 42-49.
17. Zabel B.A., Zuniga L., Ohyama T., Allen S.I., Cichy J., Handel T.M., Butcher E.C. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. Exp. Hematol. 2006; 34 (8): 1021-1032.
11. Korneva E.A. O vzaimodejstvii nervnoj i immunnnoj sistem. Immunofiziologija [On the interaction of the nervous and immune systems]. L.; 1993: 7-10 (in Russian).
12. Lishmanov Ju.B., Trifonova Zh.V., Cibir A.N., Maslova L.V., Dement'eva L.A. Jendorfin i stress – gormony plazmy krovi pri sostojanijah naprjazhenija i adaptacii [Endorphin and stress – blood plasma hormones in stress and adaptation conditions]. B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 1987; 4: 422-424 (in Russian).
13. Pshennikova M.G. Rol' opioidnyh peptidov v reakcii organizma na stress [The role of opioid peptides in the body's response to stress]. Patologicheskaja fiziol. i jeksperim. terapija 1987; 3: 85-89 (in Russian).
14. Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Jemocional'nyj stress i ego rol' v patologii [The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology]. Patologicheskaja fiziol. i jeksperim. terapija. 2001; 2: 26-31 (in Russian).
15. Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Jemocional'nyj stress i ego rol' v patologii [Emotional stress and its role in pathology]. Patologicheskaja fiziol. i jeksperim. terapija. 2001; 4: 28-40 (in Russian).
16. Kolesnikov A.N., Gorodnik G.A., Kardash A.M., Mustafin T.A. Sravnitel'naja ocenka zhalob i poliorgannyh narushenij u vzroslyh i detej s novoobrazovanijami central'noj nervnoj sistemy [Comparative evaluation of complaints and multiple organ disorders in adults and children with tumors of the Central nervous system]. Novoobrazovanie (Neoplasm). 2017; 1(6): 42-49 (in Russian).
17. Zabel B.A., Zuniga L., Ohyama T., Allen S.I., Cichy J., Handel T.M., Butcher E.C. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. Exp. Hematol. 2006; 34 (8): 1021-1032.