

2008-39

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ

*На правах рукописи*  
УДК 612.451:591.1+612.59:616-003.96-001.8 (23.03)

**Ибраева Назгуль Илиязовна**

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ  
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ  
СИСТЕМЫ У ДОМОВЫХ МЫШЕЙ И ЛАБОРАТОРНЫХ  
КРЫС ПРИ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ТЕМПЕРАТУРНОЙ  
АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ (3200 м)**

03.00.13 – физиология

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

Бишкек 2008

Работа выполнена на кафедре зоологии, физиологии человека и животных биологического факультета Кыргызского Национального университета им. Жусупа Баласагына

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук,  
профессор Дженбек Закирович Закиров

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук  
Бекболотова Айгуль Керимкуловна  
доктор медицинских наук  
Мамбеталиев Будин Соронбаевич

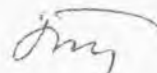
**Ведущая организация:** Дочернее государственное предприятие  
«Институт физиологии человека  
и животных» Центр биологических  
исследований комитет науки  
Министерство образования науки  
Республики Казахстан (г. Алматы)

Защита состоится «22» апреля 2008 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.03.04.262 при Институте биотехнологии НАН КР (720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265).

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, г. Бишкек, пр. Чуй, 265 а.

Автореферат разослан «20» марта 2008 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат биологических наук



Т.А. Корчубекова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Проблема приспособления организма к экстремальным условиям высокогорья приобретает все более важное значение в связи с тем, что социальные и экономические потребности современного общества вынуждают человека к освоению новых регионов обитания и деятельности. Кроме того, высокогорье все шире используют как один из благоприятных факторов в целях повышения общей резистентности, тренированности, а также как лечебный фактор при некоторых заболеваниях. Высокогорная среда, в отличие от других условий, предъявляет особые требования к организму человека и животных, вызывая в нем глубокие функциональные структурные, метаболические, энергетические и другие сдвиги, вплоть до появления специфических форм патологии.

Поэтому разработка теоретических и практических основ приспособления к экстремальным условиям высокогорья является необходимым звеном в обеспечении здоровья и жизнедеятельности человека в этих условиях. Формирование процесса адаптации в высокогорье достаточно глубоко изучено на уровне целостного организма и его физиологических систем (З.И. Барбашова, 1976; М.М. Миррахимов, 1983, 1991; С.Б. Данияров, 1989, 1998; Б.Т. Турусбеков, 1987, 1998; М.А. Агаджанян, 1983, 1998; В.А. Исабаева, 1975, 1983; А.А. Айдаралиев, 1978, 1997; М.Т. Туркменов с соавт, 1975, 1978; Дж.З. Закиров, 1996; Р.Р. Тухватшин, 1998; З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, 2000; В.М. Яковлев с соавт, 1999, 2002; А.К. Бекболотова, 2002; А.С. Шаназаров, 2002; Г.А. Захаров, 2005; Y. Mimura, K. Furga, 1995 и др.).

В большинстве известных работ по адаптации к горным условиям температуру либо вовсе не учитывали, либо опыты с экспериментальными животными по адаптации к высокогорью проводили в искусственных условиях с постоянной температурой среды.

В условиях высокогорья температурный фактор после недостатка кислорода имеет определяющее значение для протекания процессов приспособления к горным условиям. Для понимания путей приспособления организма к этим условиям. очевидна необходимость изучения влияния на организм характерной для горной среды смены высоких и низких температур в течение суток.

Адаптация организма человека и животных к различным видам гипоксии формируется при участии нейроэндокринных систем, которые ответственны за формирование устойчивого состояния организма, обеспечивая сопротивляемость и повышая резистентность его ко многим

стресс - факторам (А.А. Войткевич, 1970; Г.А. Васильев с соавт, 1974; Б.И. Монастырская, 1974; М.И. Митюшов, 1974, 1976; И.Т. Калюжный, 1974; А.А. Виру, 1977, 1980, 1981; Б.Т. Турусбеков, 1979, 1998; Дж.З. Закиров, 1976, 1985, 1996; Н.Н. Заречнова, 1988, 1996; Р.А. Тигрян, 1990; И.А. Калюжная, 2000; Н.С. Матюшенко, 2000; M. Gabe, 1976 и др.).

Однако, в изучении одновременного действия гипоксии и низких температур в естественных условиях на эндокринные системы и взаимоотношение эндокринных систем с системой крови на организм высокогорных и высокогорных обитателей открыты лишь отдельные феномены, нуждающиеся в дальнейшем изучении и разъяснении.

Раскрытие общих закономерностей и особенностей функции эндокринных систем в сопоставлении с состоянием элементов крови, ответственных за транспорт кислорода и углекислого газа, поможет выявить механизмы циклической температурной адаптации в условиях высокогорья.

**Цель и задачи исследования.** Целью данной работы явилось выявление особенностей функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и состояния газотранспортной системы организма при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Изучить состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, (ГГНС) симпато-адреналовой (СА) систем и компонентов крови, ответственных за перенос кислорода и углекислого газа (эритроциты и гемоглобин), у животных, обитающих на разных высотах при циклических формах адаптации;
2. Изучить функции ГГНС и симпато-адреналовой (СА) систем на разных уровнях (гипоталамическом, гипофизарном, циркуляторно-транспортном и тканево-рецепторном) в сопоставлении с реакциями газотранспортной системы организма при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья.
3. Выяснить особенности ГГНС, и САС в сопоставлении с газотранспортной системой у животных, обитающих разных высотах при действии холода на фоне комплекс факторов высокогорья.

**Научная новизна полученных результатов.** Предложена экспериментальная модель перекрестной адаптации: а) циклическая температурная адаптация (12-часовое одновременное воздействие комплекса факторов гор и 12-часовое воздействие естественной гипоксии при оптимальной температуре среды); б) комбинированная модель – влияние сочетанного воздействия низкой температуры и комплекс факторов гор.

Впервые установлено, что у высокогорной популяции домашних мышей функция центрального отдела ГГНС, минералокортикоидная функция коры надпочечников и гормональные функции САС ниже, а глюкокортикоидная функция коры надпочечников и медиаторная функция САС, наоборот, выше, по сравнению с этими данными у предгорных синантропных животных.

Впервые выявлено, что у горных домашних мышей количество эритроцитов, гемоглобина и нейтрофилов значительно выше, а уровень тромбоцитов, базофилов, эозинофилов и агранулоцитов, наоборот, ниже, чем у предгорных животных.

Выявлен фазовый характер функционирования ГГНС, САС и газотранспортной систем при циклической смене температур среды в условиях высокогорья. Установлено, что циклическая смена температуры среды в условиях гор характеризуется отсутствием выраженного гормонального дисбаланса и перенапряжения системы крови и вегетативных реакций в обеих группах подопытных животных.

Обнаружено, что постоянное воздействие низкой температуры (+2 – +4°C) окружающей среды на фоне комплекса факторов гор приводит к перенапряжению эндокринных систем (неадекватные гормональные сдвиги; нарушение прямых и обратных связей между центральным и периферическим звеньями); реципрокным взаимоотношениям кортикостерона и нейромедиаторов на гипоталамическом, гипофизарном, периферическом и тканево-рецепторном уровнях; дестабилизирующему эффекту функций симпато-адреналовой системы; напряжению систем крови, ответственных за транспорт кислорода и углекислого газа, изменению устойчивости животных к холоду и острой гипоксии.

**Практическое значение.** Приведенные в диссертационной работе данные способствуют расширению представлений о механизмах функционирования ГГНС и САС в условиях высокогорья и дают возможность для разработки целенаправленных рекомендаций, по повышению устойчивости организма к действию основных факторов высокогорья.

Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод, что циклическая температурная адаптация в условиях высокогорья оказывает положительное влияние на процесс адаптации подопытных животных, стимулируя функции эндокринных систем и состояние периферической крови.

Данные об изменении красной и белой крови, повышении резистентности организма к холоду и острой гипоксии при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья представляют определенный интерес для практической медицины, что особенно важно

учесть при профотборе в высокогорные районы для работы в открытой местности.

Прикладное значение работы заключается в разработке оптимальных сроков пребывания рабочих в открытой местности при выполнении физической нагрузки в условиях высокогорья. На основании представленных данных можно рекомендовать режим прерывистой температурной адаптации в условиях высокогорья в качестве фактора, повышающего устойчивость организма к холоду и естественной гипоксии.

Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре зоологии, физиологии человека и животных КНУ им. Ж. Баласагына и на кафедре общей биологии и экологии КГПУ им. И. Арабаева.

#### Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У высокогорных домашних мышей центральный отдел ГГНС, гормональная функция САС и минералокортикоидная функция коры надпочечников ниже по сравнению с предгорными. Концентрация глюкокортикоидов, нейромедиаторов в крови, головном мозге и надпочечниках у горных обитателей выше, чем у предгорных.

2. Циклическое температурное воздействие (чередование тепла и холода), в сочетании с условиями высокогорья, вызывает положительную адаптационную активацию ГГНС и САС и существенные приспособительные изменения красной крови (эритроциты и гемоглобин), ведущие к повышению устойчивости животных к острой гипоксии.

3. Сочетанное воздействие холода и комплекса геофизических факторов высокогорья приводит к стрессорному перенапряжению (вплоть до элементов истощения) регуляторного эндокринного ответа ГГНС и САС.

**Личный вклад соискателя.** Сбор и обработка экспериментальных материалов, подготовка и обобщение результатов научных исследований, изложенных в диссертации, выполнены автором самостоятельно.

**Апробации работы.** Основные положения работы представлены на:

- ежегодной конференции «Труды молодых ученых центра магистратуры, аспирантуры и национальных образовательных программ» (Бишкек, 2001);
- международной конференции «Модернизация высшей школы в переходный период: состояние и перспективы», посвященная 50-летию КГПУ им. И. Арабаева. (Бишкек, 2002);
- республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-летию факультета биологии (Бишкек, 2003);
- международной конференции «Единое образовательное пространство XXI века», посвященной 10-летию образования КРСУ (Бишкек, 2003);

- международной конференции «Биологические основы рационального природопользования», посвященной 70-летию заслуженного деятеля науки КР, члена-корреспондента НАН КР, профессора В.А. Печенова. (Бишкек, 2004);
- ежегодной научной конференции медицинского факультета «Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана» КРСУ (Бишкек, 2007).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из общей характеристики работы, шести глав, списка цитируемой литературы, включающего 334 наименований, в том числе 65 работ иностранных авторов. Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 рисунками и 23 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследований.** Наши исследования проводились на различных высотных поясах Кыргызской Республики: в предгорье (г. Бишкек, 760 м над ур. м.), в среднегорье (2200 м над ур. м.) и в условиях высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур.м.).

Объектом для исследования служили домашние мыши (*Mus musculus*): самцы массой 10-12 г и белые крысы, (самцы) линии Wistar, массой 180 – 220 г.

Подопытных животных (мышей и крыс) делили на 3 группы:

первая группа – контрольные животные, которые постоянно находились в термостатируемом виварии при температуре  $22 \pm 0,1^\circ\text{C}$ .

вторая группа – подопытные животные, которые находились в естественных условиях изучаемой горной среды в диапазоне температур от  $+2 - +4^\circ\text{C}$ ;

третья группа – подопытные животные находились с 9.00 до 21.00 ч в естественных условиях горной среды при циклических температурных условиях ( $T=+15^\circ\text{C}$ ) в специальном домике; с 21.00 до 9.00 ч – в условиях вивария ( $T=22 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ).

**Методика исследования:**

1. Кортикотропин-релизинг-гормональная (КРГ) активность гипоталамуса и адренотропный гормон (АКТГ) в гипофизе определяли биологическим методом, предложенным И.А. Држевецкой (1974); Ельским (1976); Т. Hiroshige et al. (1974).

2. Уровень кортикостерона в крови и тканях определяли флюориметрическим методом, предложенным А.А. Тинниковым., Н.М. Бажан,

(1984) и радиоиммунологическим методом В.И. Морозова, В.С. Чайковского С.А. Приятнина, и др. (1988).

3. Содержание катехоламинов, их предшественников и норметанефрина определяли по методу, предложенному М. Schlumpf., W. Lichtensteiger., H. Langemann et al. (1974), Т.А. Alekhina, М.А. Gilinsky, V.G. Kolpakov (1994) на аппарате спектрофлуориметр MPF-4 фирмы «Хита-чи» (Япония).

На 30 крысах и 15 мышах определяли ряд вегетативных реакций: ректальную температуру, потребление кислорода (ПК), «высотный потолок», количество эритроцитов, лейкоцитов и содержание гемоглобина.

Определение ректальной температуры производили электротермометром ТПЭМ-1. ПК определяли по методике для закрытых систем (Р.П. Ольянская, Л.П. Исаакян, 1969).

Определение «высотного потолка» проводили по методике Н.А. Агаджаняна (1972). Скорость «подъема» и «спуска» в барокамере объемом 50 см<sup>3</sup> составляла, 25 м/сек.

Изучение состава форменных элементов периферической крови выполнено общепринятым методом исследования. Уровень гемоглобина определяли унифицированным гемоглобинцианидным методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили по методу А.И. Венчикова с соавт. (1974); В.Ю. Урбах, (1975); Э.В. Гублер, (1979). С помощью критерия Стьюдента определена достоверность различия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у домовых мышей, обитающих на разных высотах

*Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.* Результаты исследования показали, что функциональная активность ГГНС у обитателей разных высот различна и напрямую зависит от высоты обитания. Так, например, у мышей, постоянно обитающих в предгорных районах (г. Бишкек 700-760 м) КРГ-активность гипоталамуса составила  $130 \pm 8,8$  усл. ед., у среднегорных животных на 9,2, у высокогорных на 13,9 % ниже, чем у предгорных. Содержание АКГГ в гипофизе у предгорных мышей –  $20,0 \pm 0,51$  мед/мг, тогда как этот показатель у среднегорных домовых мышей на 9,9, а высокогорных на 10,2 % ниже. Аналогичные различия отмечаются и со стороны концентрации АКГГ в крови. У животных, обитающих в среднегорье и высокогорье, содержание всех форм кортикостерона в крови достоверно выше, чем у предгорных (рис. 1).



Примечание: Здесь и далее достоверность различий по отношению к данным, полученным на высоте 760 м,  $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,01^{**}$ ;  $p < 0,001^{***}$

Рис. 1. Содержание кортикостерона (общей, связанной и свободной форм) крови (мкг %) у домовых мышей, обитающих на разных высотах.

Концентрации кортикостерона в органах и тканях у животных, обитающих на разных высотах, также значительно различаются: у предгорных мышей его уровень в надпочечниках на 9,12% ниже, чем у высокогорных животных.

Аналогичные изменения со стороны кортикостерона обнаружены в сердечной и скелетной мышцах, и только в печени концентрация кортикостерона снижается с повышением высоты обитания ( $p > 0,5$ ). Содержание кортикостерона в гипоталамусе у высокогорных мышей на 13,0 %, и в гиппокампе на 14,8 % выше по сравнению с предгорными животными.

Таким образом, на основании полученных данных можно отметить, что у домовых мышей, обитающих в высокогорной местности, функциональная активность центрального отдела ГГНС ниже, а периферического (кортикостерон в надпочечниках и тканях), наоборот, выше. Во всех исследуемых нами органах, кроме печени, отмечено высокое содержание кортикостерона у животных высокогорной популяции.

*Симпато-адреналовая система.* Функциональная активность САС у домовых мышей, обитающих на разных высотах с различными климатогеофизическими условиями, оказалась неодинаковой.

Из полученных данных видно, что у животных, обитающих в высокогорных условиях, содержание адреналина (А) и норметанефрина (НМН) в крови достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у предгорных и среднегорных, а концентрации норадреналина (НА) и диоксифенилаланина (ДОФА), наоборот, выше (рис. 2).

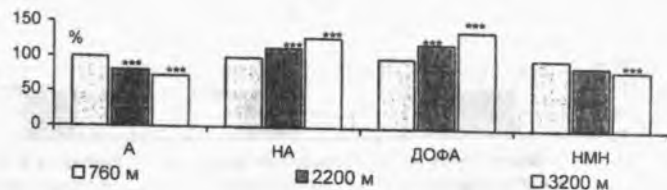


Рис. 2. Содержание катехоламинов и НМН в крови (мкг/л) у домашних мышей, обитающих на разных высотах.

Аналогичные изменения катехоламинов обнаружены в ткани надпочечника. У домашних мышей обнаружено снижение уровня А с увеличением высоты обитания и, наоборот, повышение содержания НА, дофамина и ДОФА в тканях надпочечника.

Уровни катехоламинов (гормонов активации метаболизма) в надпочечниках и крови свидетельствуют об обменной минимизации у животных, возрастающей по мере увеличения высоты обитания и направленной на приспособление к условиям гор. Наши данные подтверждают факты минимизации обмена у крыс и мышей, полученные при воздействии барокамерной гипоксии (А.Д. Слоним, 1983).

Содержание нейромедиаторов в различных структурах мозга у домашних мышей, обитателей разных горных поясов, также оказалось неодинаковым. Например, у предгорных домашних мышей уровень НА в гипоталамусе на 20,0; в коре головного мозга – на 14,0; в гиппокампе – на 44,6 % ниже, а в стволе мозга, наоборот, на 12,9 % выше, чем у высокогорных животных. Содержание дофамина в гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга у предгорных мышей значительно ниже, по сравнению с данными у среднегорных и высокогорных обитателей.

Увеличение содержания нейромедиаторов (НА, дофамин, серотонин) в гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга по мере увеличения высоты, возможно, связано с увеличением нейроэндокринных регуляторных задач в новых условиях с возрастающей экстремальностью (Н.А. Агаджанян, с соавт. 1987; Дж.З. Закиров, 1996). Косвенно это подтверждается противоположной направленностью содержания этих нейромедиаторов в стволе головного мозга, т.е. в области проводящих, а не интегративных, структур, где, очевидно, преобладает энергетическая экономизация метаболизма (Э. Сим, 1985).

*Состояние вегетативных процессов.* Масса тела у домашних мышей, обитающих, в предгорных условиях равнялась в среднем  $12,5 \pm 0,2$  г, у среднегорных –  $12,0 \pm 0,11$  г и у высокогорных –  $10,2 \pm 0,1$  г. Ректальная температура у предгорных домашних мышей составляла  $37,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ;

у среднегорных на  $0,1$  и высокогорных на  $0,8^\circ\text{C}$  меньше по сравнению с данными первой группы.

ПК у предгорных и среднегорных мышей почти одинаково ( $p > 0,05$ ), а у высокогорных животных на 8,4 % меньше, чем предгорных. Налицо минимизация метаболизма по мере увеличения высоты.

Таким образом, с увеличением высоты обитания у домашних мышей уменьшается масса тела, ректальная температура и тенденция уменьшения потребления кислорода.

Можно предположить, что мыши, будучи гетеротермными организмами, приспосабливаются к пониженным температурам и гипоксии гор, в отличие от активации структурного и энергетического ответа у гомойотермов, минимизируя структурные и энергетические составляющие функционирования физиологических систем (А.Д. Слоним, 1983). Именно благодаря этому у этих животных высотный потолок в средне- и высокогорье выше, чем в предгорье.

Обследовав показатели периферической крови домашних мышей, обитающих на разных высотах, мы установили, что у высокогорных мышей количество эритроцитов на 8,1% больше, чем у среднегорных, и на 15,0 % выше по сравнению с данными у предгорных животных. Несомненно, повышенное содержание эритроцитов и гемоглобина в крови оптимизирует оксигенацию тканей и обеспечивает, наряду с другими компонентами физиологического ответа на гипоксию, повышение высотного потолка.

Таким образом, гомеостазис крови мышей, обитающих в средне- и высокогорье, характеризуется более мощной газотранспортной системой, очевидно необходимой для достаточного обеспечения тканей в условиях гипоксии.

**Изменение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у предгорных животных при адаптации к условиям высокогорья**

*Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система домашних мышей.* У домашних мышей при адаптации к высокогорью (3200 м), в условиях оптимальной температуры среды на 3-й день КРГ активность гипоталамуса снижается на 17,2%, а на 15-й день, наоборот, повышается до 120,0% против исходных данных. В дальнейшем КРГ-активность гипоталамуса снижается до контрольных величин и на этом уровне остается и на 30-й день адаптации к условиям высокогорья тогда как содержание АКТГ в передней доле гипофиза, транзитивно снижаясь в первые дни адаптации к условиям высокогорья, и, наоборот, повышаясь до 112,0 % на 15-й день, повторно снижается и сохраняется низким до 30-го дня эксперимента.

Концентрация АКТГ в крови у домовых мышей повышается с первого дня адаптации к высокогорью и на таком высоком уровне держится до конца обследования.

Таким образом, рилизинговая активность гипоталамуса завершается к 30-му дню адаптации, напротив, продукция АКТГ и выброс его в кровь к 30-му дню адаптации еще не завершается на устойчивом гомеостатирующем уровне. Возможно, это связано с тем, что гормональное обеспечение структурных метаболических адаптационных перестроек в организме требует, по некоторым данным, от 5 до 8 недель (В.М. Яковлев, 1988).

В процессе адаптации мышей к условиям высокогорья (3200 м) при оптимальной температуре содержание кортикостерона в плазме крови возрастает. В течение 30 дней пребывания животных в высокогорье содержание свободной формы кортикостерона резко возрастает (до 180,4%) при незначительном повышении (132,2–135,1%) уровня общей и связанной форм.

В первые дни адаптации к условиям высокогорья наблюдается снижение содержания кортикостерона в надпочечниках, сердечной, скелетной мышцах, гипоталамусе, коре и гиппокампе, повышение его концентрации в печени.

В дальнейшем уровень кортикостерона в исследуемых органах и в различных участках головного мозга восстанавливается до исходных величин.

#### **Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лабораторных животных**

*У лабораторных крыс* при адаптации к условиям высокогорья (3200 м) при оптимальной температуре среды изменение активности разных звеньев ГГНС почти аналогично с изменениями в ГГНС у домашних мышей.

Эти данные демонстрируют адаптационное «стремление» ГГНС у приспособляющихся к высоте животных к уровню функционирования, свойственному высокогорным популяциям: особенно ярко это проявляется в динамике содержания кортикостерона.

*Симпто-адреналовая система домовых мышей.* На основании полученных нами данных можно отметить, что концентрация катехоламинов, их предшественников и НМН в крови у предгорных домовых мышей почти аналогична результатам других исследователей (Дж.З. Закиров, 1996; Н.С. Матюшенко, 2000; Ж.А. Садыгалиева, 2001; Л.Б. Жолдубаева, 2001; С.А. Акунова, 2006 и др).

В острой фазе адаптации (3-й день) в высокогорье содержание А в крови у предгорных мышей повышается, а концентрации НА и ДОФА,

наоборот, падают. В последующие дни пребывания мышей в высокогорье (3200 м) уровень А падает, а содержание нейромедиаторов (НА и ДОФА) растет по сравнению с 3-им днем адаптации.

В процессе адаптации животных к условиям высокогорья изменяется содержание биогенных аминов и в ткани надпочечников. Так, уровень А в первые дни (3-й день) адаптации снижается на 10,0%, а на 30-й день, наоборот, повышается до 112,0% против фоновых данных. Концентрация НА в ткани надпочечников с первого дня повышается, и высокий уровень держится до конца эксперимента. Уровень ДОФА и дофамина на 3-й день адаптации был ниже на 20,8 и 10,0 % соответственно, а на 30-й день, наоборот, выше исходных данных.

Таким образом, адаптация к высокогорью ведет к кратковременному снижению синтеза катехоламинов в надпочечниках в первые три дня пребывания на высоте 3200 м. Очевидно, это связано с затруднениями метаболизма в условиях гипоксии.

Однако, в последующие сроки наблюдений содержание гормонов и их предшественников повышено. Это указывает на эффективность активации энергетических аспектов приспособительного процесса, инициируемых, как известно, катехоламинами (А. Ленинджер, 1985).

Функциональное состояние гипоталамуса, гипофиза и надпочечников тесно связано с уровнем нейромедиаторов в головном мозге. Учитывая это, мы поставили перед собой задачу выяснить изменение содержания биогенных аминов в различных отделах головного мозга при адаптации в высокогорье.

В процессе адаптации мышей к высокогорью содержание нейромедиаторов в гипоталамусе, гиппокампе и коре мозга увеличивается и стремится к таковому, полученному нами на мышах, постоянно живущих в этих условиях. Эти данные еще раз демонстрируют характер эндокринного регуляционного обеспечения метаболических процессов при адаптации.

У мышей, постоянно живущих в высокогорье, в стволовой части мозга (проводящие пути) увеличение содержания нейромедиаторов транзиторно сменяется его снижением, в отличие от динамики этого показателя в структурах, обеспечивающих анализ и синтез информации. При адаптации предгорных домовых мышей к горным факторам происходят фазные изменения уровня биогенных аминов в мозге. Установленные нами разнонаправленные и фазовые изменения в содержании биогенных аминов свидетельствуют о сложности нейроэндокринных регуляционных процессов к 30-му дню адаптации.

### Изменение функциональной активности симпато-адреналовой системы у лабораторных животных

У лабораторных крыс в первые дни адаптации уровень А в надпочечниках снижается, и только, начиная с 15-го дня адаптации, повышается вплоть до конца наблюдений. Содержание НА, ДОФА, и дофамина с первого дня адаптации повышается, и такой высокий уровень держится до конца исследований.

Повышенные уровни НА и его предшественников в надпочечниках мы наблюдали и у мышей, постоянных обитателей высокогорья. Несомненно, повышение содержания катехоламинов при адаптации предгорных мышей напрямую отражает динамику приспособления животных к условиям высокогорья. Нам представляется, что уровни катехоламинов в надпочечниках являются маркерами успешности, либо не успешности адаптации.

Содержание катехоламинов в крови у крыс при адаптации к высокогорью в целом повышается, и высокий их уровень сохраняется до 60-го дня эксперимента.

При адаптации к высокогорной гипоксии содержание НА и дофамина в гипоталамусе, коре головного мозга и гиппокампе в первые дни снижается, а концентрация серотанина, наоборот, увеличивается ( $p < 0,001$ ) и высокий уровень изучаемых нами гормонов остается до конца эксперимента. В стволе мозга содержание НА и дофамина повышается, а уровень серотанина, наоборот, уменьшается. Высокие уровни НА и дофамина в гипоталамусе и гиппокампе и коре головного мозга мы наблюдали вплоть до 60-го дня эксперимента.

Оценивая данные, представленные на рис. 3, можно с уверенностью констатировать, разнонаправленные фазовые изменения уровней биогенных аминов в различных структурах мозга.

Эти фазовые изменения носят незавершенный характер и, на наш взгляд, отражают сложную картину работы мозга по формированию эффекторного адаптационного ответа, не заканчивающегося к 60-му дню наблюдений.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о фазности и незавершенности изменений функциональной активности САС у животных, адаптирующихся к высокогорной местности, в течение 60 дней независимо от вида. Начальный период (1-3-й дни) пребывания в условиях высокогорья предгорных животных характеризуется резким повышением уровня А в крови. Можно полагать, что это обусловлено быстрым синтезом А из предшественников (НА, дофамина и ДОФА) в надпочечниках у интактных животных. И это, по-видимому, способст-

вует установлению низкого уровня НА и дофамина в крови животных в раннюю фазу адаптации. В этот период содержание НА и его предшественника – дофамина в головном мозге также снижено (кроме стволовой части), а концентрация серотанина повышена в гипоталамусе и стволе и снижена в коре и гиппокампе.

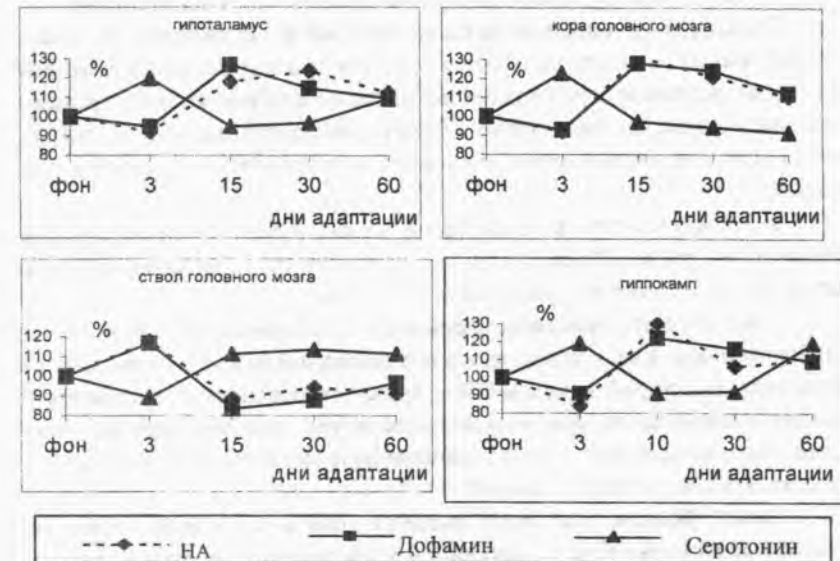


Рис. 3. Изменение нейромедиаторов в отдельных структурах головного мозга у крыс в различные сроки адаптации к высокогорью.

Во второй фазе (30-й день) устанавливается максимальный уровень функционирования медиаторного звена САС. В головном мозгу происходит синхронное перераспределение нейромедиаторов: повышение содержания НА и дофамина в гипоталамусе, коре и гиппокампе, а со стороны серотанина – повышение его уровня в гипоталамусе и стволе и снижение в коре и гиппокампе.

В более поздние сроки (30-60-й дни) уровень А в крови и надпочечниках нормализуется, а содержание НА и его предшественников повышается относительно исходных данных. Уровень нейромедиаторов в мозгу достигает субконтрольных значений.



*Состояние вегетативных процессов у домовых мышей.* На 30-й день адаптации масса тела домовых мышей увеличилась на 8,8 %. Ректальная температура с первого дня пребывания в высокогорье снижается, и низкая температура тела держится до конца эксперимента.

ПК умеренно повышается к 30-му дню адаптации, что и обеспечило повышение устойчивости адаптирующихся мышей к гипоксии: высотный потолок у них повысился к 30-му дню пребывания в высокогорье.

Данные, полученные по картине красной и белой крови у синантропных мышей, свидетельствуют о том, что при оптимальной температуре после транзитного падения показателей красной крови и тромбоцитов происходит их увеличение к 30-му дню адаптации, что обеспечивает увеличение потребления кислорода и устойчивости, животных к гипоксии.

Что касается показателей белой крови, динамика ее отдельных компонентов разнонаправлена и свидетельствует о незавершенности адаптационных сдвигов в формуле белой крови.

*Изменение вегетативных процессов у лабораторных животных.* У лабораторных крыс к концу срока обследований (60 день) повышается масса тела, высотный потолок ПК и количество основных показателей периферической крови при низкой температуре тела, т.е. картина изменений этих показателей у крыс принципиально та же, что и у адаптирующихся в этих условиях мышей.

Таким образом, адаптация мышей и крыс в течение 60 дней к условиям высокогорья ведет к активации и увеличению не только регуляторных, но и газотранспортных систем организма. Кроме того, происходит увеличение количества лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, а также падение числа нейтрофилов, тромбоцитов, эозинофилов и базофилов. Данные, характеризующие состояние белой крови при адаптации свидетельствуют о фазности, разнонаправленности и незавершенности процесса к 60-му дню пребывания животных в высокогорье.

**Изменение функций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у предгорных животных при одновременном воздействии низкой температуры и комплекса климато-геофизических факторов высокогорья (3200 м)**

В настоящее время становится особенно актуальным изучение комплексного влияния факторов внешней среды на организм, так как это наименее исследованный аспект высокогорной физиологии. При сложных формах адаптации факторы окружающей среды воздействуют

на организм одновременно, последовательно и разнонаправлено. Одни факторы могут усиливать влияние других и способствовать адаптации или, наоборот, сочетаясь, они вызывают обратное действие либо отсутствие какого-либо эффекта. Из приведенных в обзоре литературы данных видно, что изучение перекрестной адаптации пока что находится в стадии накопления экспериментальных материалов и делать из этого какие-либо обобщения еще рано.

**Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система домовых мышей**

Низкая температура (+2 – +4°C) в условиях высокогорья (3200 м) в начальные сроки (3-й день) воздействия привела к снижению функции ГГНС у домовых мышей.

Низкая активность КРГ гипоталамуса и концентрации АКГГ в гипофизе сохраняются до 30-го дня адаптации к холоду в условиях высокогорья. Содержание АКГГ в периферической крови оказалось повышенным с первого дня адаптации, и высокий уровень его сохранялся до 15-го дня эксперимента.

На 3-й день адаптации к холоду в условиях гор уровень общего кортикостерона повышен до 174,2 %, а уровень его свободной формы повышен умеренно. В дальнейшем высокий уровень суммарной и связанной с белком формы кортикостерона в крови остается до 30-го дня адаптации, но содержание свободной формы гормона снижается по сравнению с результатами 3-го дня адаптации.

Гипотермия в условиях высокогорья (3200 м) привела к значительным сдвигам уровня кортикостерона в органах и тканях. Так, на третьи сутки обнаруживается резкое снижение содержания этого гормона. По мере пребывания животных в условиях сочетанного действия низкой температуры и факторов высокогорья (3200 м) содержание кортикостерона в ткани надпочечников повышается, и высокий уровень сохраняется до конца исследований. Содержание кортикостерона в сердечной и скелетной мышце в первые дни этого воздействия (3-й день) снижено, и низкий уровень сохраняется до 30-го дня адаптации.

Содержание кортикостерона в печени при действии выше указанных факторов на 3-й день повышено, и высокий уровень гормона сохраняется до 15-го дня адаптации.

По-видимому, снижение уровня кортикостерона в надпочечниках, сердце и скелетных мышцах в самую ответственную фазу адаптации (первые 30 дней) свидетельствует об относительном истощении гормональных резервов в надпочечниках, из-за экстремального, одновременного воздействия гипотермии и климато-геофизических факторов высоко-

когорья. Об этом же свидетельствует снижение содержания кортикостерона в гипоталамусе, коре головного мозга и гиппокампе, низкий его уровень в коре и гиппокампе остается до 30-го дня адаптации.

#### Изменения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лабораторных животных

В условиях высокогорья и гипотермии у лабораторных крыс отмечаются изменения активности ГГНС, значительные по степени выраженности. Так, КРГ-активность гипоталамуса в первые сутки (3-й день) действия холода и гипоксии в условиях гор снижается и на этом уровне остается до конца эксперимента. Аналогичные изменения отмечены со стороны АКТГ в гипофизе.

Содержания АКТГ в крови достоверно ( $p < 0,001$ ) повышается и высокий его уровень сохраняется до 15-го дня, а в последующие сроки (30-60 дни), наоборот, снижается в среднем на 21,1 – 21,7 %.

Содержание в крови общего и связанного кортикостерона в первые три дня резко повышается (до 236–249,5 мкг%) при незначительном повышении свободной его формы (до 115,0 %). Максимальный уровень общего и связанного с белком кортикостерона отмечается на 15-й день ( $p < 0,001$ ), а в последующие сроки адаптации содержание указанных гормонов становится ниже исходных данных ( $p < 0,001$ ). Снижение его свободной формы наблюдается раньше, т.е. начиная с 15-го дня адаптации, и на таком низком уровне сохраняется до 60-го дня. При этом отмечается резкое снижение содержания кортикостерона в надпочечниках, гипоталамусе, коре головного мозга, сердечной и скелетной мышце, а в печени, наоборот, повышение, и эти сдвиги в указанных органах сохраняются до конца эксперимента.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что низкая температура в сочетании с экстремальными условиями высокогорья вызывает подавление функциональной активности ГГНС по крайней мере в течение 60 дней.

*Симпато-адреналовая система домашних мышей.* Сочетание холодового фактора и условий высокогорья в целом подавляют показатели симпатоадреналовой системы в крови, за исключением значительного стрессорного выброса адреналина в кровь в первые 15 дней (табл. 1).

На 30-й день адаптации к низким температурным условиям в горах концентрации катехоламинов и норметанефрина в крови снижаются, и низкий их уровень сохраняется до конца эксперимента по сравнению с исходными данными. Меньшие уровни гормонов САС в крови – следствие угнетения их синтеза в надпочечниках (табл. 1).

Изменение катехоламинов и норметанефрина в крови (мкг/л) у предгорных домашних мышей при действии холода (+2 - +4°C) в условиях высокогорья

Срок (день)	Стат. покл-ль	А	НА	ДОФА	НМН
Фон (n=15)	M ± m	3,7 ± 0,06	5,6 ± 0,09	2,8 ± 0,04	2,7 ± 0,06
3-й (n=5)	M ± m P %	6,36 ± 0,02 < 0,001 171,9	4,69 ± 0,03 < 0,05 83,7	2,52 ± 0,04 < 0,001 90,0	2,97 ± 0,07 < 0,001 110,0
15-й (n=5)	M ± m P %	4,22 ± 0,07 < 0,001 114,9	5,0 ± 0,04 > 0,05 90,0	2,44 ± 0,08 > 0,5 87,1	2,57 ± 0,09 > 0,2 95,2
30-й (n=5)	M ± m P %	3,25 ± 0,03 > 0,05 87,8	4,94 ± 0,07 < 0,05 88,2	2,48 ± 0,09 < 0,05 88,6	2,50 ± 0,06 > 0,05 92,6

Сочетанное воздействие гипотермии и условий гор в ранние сроки привела к снижению содержания норадреналина и дофамина в ткани надпочечника, гипоталамуса, гиппокампа, коре головного мозга и стволе мозга. Но на 30-й день этого воздействия отмечается повышение уровня всех нейромедиаторов в гипоталамусе, коре головного мозга и гиппокампе, и только в стволе мозга их уровень остается ниже фоновых данных. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на значительное истощение резервов САС, в этих условиях обеспечение адаптационной, регуляторной функции мозга сохраняется.

Таким образом, сочетанное воздействие низкой температуры и условий высокогорья приводят к значительному перенапряжению как центрального, так и периферического отдела САС.

#### Изменение функциональной активности симпато-адреналовой системы у лабораторных животных

Сочетанное действие факторов высокогорья (3200 м) и низкой температуры у лабораторных крыс вызывает снижение уровня катехоламинов в ткани надпочечников, и низкий их уровень в надпочечниках у крыс в отличие от мышей сохраняется до 60-го дня адаптации, за исключением ДОФА.

Как видно из полученных данных, следствием угнетения функции надпочечников в этих условиях являются низкие уровни А, НА и дофамина в крови, вплоть до 60-го дня воздействия, за исключением повышенного выброса А в кровь в первые 15 суток.

Содержание метаболита катехоламинов НМН, наоборот, с первого дня эксперимента оказалось высоким ( $p < 0,001$ ), и высокий уровень сохраняется до конца наблюдений, т.е. в условиях высокогорья отмечается гиперметаболическая реакция САС. Причем у крыс при этом воздействии наблюдается значительное снижение уровня НА и дофамина в гипоталамусе, гиппокампе, коре и стволе мозга вплоть до 60-го дня эксперимента. В ранние сроки сочетанного воздействия гипотермии и условий высокогорья уровень серотонина в гипоталамусе не меняется, а в гиппокампе повышается. В последующие дни (15-30-60 дни) он повышается, а в гиппокампе достоверно снижается.

Таким образом, начальный период комбинированного воздействия низких температур и условий высокогорья у предгорных животных (как у крыс, так и у мышей) характеризуется резким повышением уровня А и НМН и снижением НА, ДОФА.

В последующем (30-60 дни) наступает угнетение функционирования гормонального и медиаторного звена САС у животных. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированное воздействие низких температур и экстремальных условий высокогорья вызывают у подопытных животных последовательную смену стрессорной фазы тревоги фазой истощения.

Повышенный уровень метаболита НМН в крови у обоих видов грызунов при одновременном действии холода и факторов гор, в отличие от предгорных данных, указывает на усиленное потребление НА и его распад в тканях. Избыточный распад НА не компенсируется интенсивным синтезом из его предшественника дофамина, что, возможно, связано с нарушением процесса гидроксирования дофамина (Л.Н. Мезенцева, 1982).

На основании полученных нами данных можно сделать предположение о том, что комплекс факторов высокогорья в сочетании с низкой температурой оказывает на САС дестабилизирующий эффект и, возможно, сказывается на качестве и временных характеристиках процесса адаптации.

*Состояние вегетативных процессов у домовых мышей.* Приспособление мышей к комбинированному воздействию холода и условий высокогорья происходит за счет снижения метаболического статуса: снижается температура и ПК; уменьшение интенсивности обмена обеспечивает их устойчивость к недостатку кислорода (повышение высотного

го потолка). Наши данные подтверждают концепцию А.Д. Слонима (1983) о стратегии адаптации гетеротермных животных к экстремальным условиям внешней среды.

Низкий метаболический уровень животных в этих условиях ярко демонстрируют показатели крови: снижено количество эритроцитов, концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, базофилов, эозинофилов палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов и тромбоцитов.

На 30-й день наблюдений у животных отмечается некоторое повышение количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и агранулоцитов, но не доходит до фоновых величин, и только количество агранулоцитов остается высоким.

*Изменение вегетативных процессов у лабораторных животных.* Комбинированное действие холода (+2 – +4°C) и высокогорные факторы у лабораторных крыс, также как у мышей, вызывают минимизацию метаболизма (падение температуры тела, снижение ПК).

В частности, уменьшение числа эритроцитов и содержания гемоглобина в крови подопытных животных, очевидно, является причиной некоторого снижения высотного потолка.

Полученные данные позволяют предположить, что сочетанное действие гипотермии и комплекса факторов гор вызывает перенапряжение не только регуляторных систем, но и газотранспортных, иммунных, свертывающих систем, и обмена веществ, что может привести к существенным дизадаптационным изменениям в организме животных.

Таким образом комплекс факторов высокогорья в сочетании с низкой температурой оказывает на функции ГГНС, СА и газотранспортной систем дестабилизирующий эффект и отягощает процесс наступления адаптации. У животных, подвергнутых этому мощному стрессорному воздействию, происходит гипореактивность гормональных систем, дестабилизация показателей дыхательной функции крови. Несомненно, это обусловлено снижением запасов катехоламинов в организме, о чем свидетельствует низкое их содержание в надпочечниках, крови, и в структурах головного мозга. Отмеченные сдвиги в концентрации катехоламинов свидетельствуют о подавлении реактивности САС. Известно, что низкое функциональное состояние САС меняет реакцию организма на такие факторы, как высокогорная гипоксия, низкая температура, физические нагрузки, дегидратация (Дж.З. Закиров, 1996; Н.С. Матюшенко, 2000).

Такой дисбаланс в гипоталамическом, гипофизарном и периферическом уровне гормональной системы приводит к нарушению общего гомеостаза, в результате чего резко понижается «высотный потолок»,

снижается температура тела, отмечается учащение сердечных сокращений и дыхательных движений, снижение количественных характеристик красной крови и повышение численности компонентов белой крови. Несмотря на то, что учащается сердечное сокращение и дыхание (Дж.З. Закиров, 1999; Л.Б. Жолдубаева, 2001; Дж.З. Закиров с соавт., 2003), у животных начинает проявляться тенденция к падению ПК и ректальной температуры, что согласуется с подавлением функции щитовидной железы в подобных условиях (А.А. Алимахунова, 2004). Обнаруженные нами факты о снижении активности ГГНС, САС и системы крови у животных при одновременном воздействии низкой температуры и факторов гор, представляют не только теоретический интерес, но и должны приниматься во внимание на практике, так как в настоящее время условия высокогорья все шире используют как один из благоприятных факторов в целях повышения общей резистентности, тренированности, а также как лечебный фактор при некоторых заболеваниях. При проведении подобных работ необходимо учитывать реактивность ГГНС и САС, так как их гипореактивность, как показывают вышеприведенные материалы, при длительном воздействии низкой температуры в условиях высокогорья не только будет способствовать достижению желаемых результатов, а, наоборот, будет усугублять явно или скрыто имеющуюся функциональную недостаточность в системе регуляции вегетативных функций.

Необходимо подчеркнуть, что повышенная секреция адренокортико-тропного гормона в кровь вызывает повышение уровня общей и связанной формы кортикостерона, что приводит к тому, что надпочечник выходит из-под контроля гипоталамуса и гипофиза, и перестает выполнять свои функции в системе обратной связи.

#### Изменение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у предгорных животных при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья

*Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система домашних мышей.* В литературных данных нами не найдено сведений о действии чередующихся холода (+2 - +4°C) и тепла (22 ±0,1°C) на фоне климато-геофизических факторов высокогорья на организм, хотя жители высокогорья, рабочие сельского хозяйства и промышленных предприятий и сельскохозяйственные животные в условиях гор постоянно подвержены действию именно такого сочетания факторов. В связи с этим, перед нами стояла задача изучить влияние циклического изменения температуры окружающей среды в условиях высокогорья на функции регуляторных систем и на резистентность организма животных к острой гипоксии и холоду.

При циклической температурной адаптации в условиях высокогорья (3200 м) выявлены умеренные по степени изменения в активности ГГНС.

КРГ-активность гипоталамуса в первые сутки (3-й день) снижается. В дальнейшем (15-й день) этот показатель повышается, а на 30-й день активность гипоталамуса приходит к фоновой величине. Аналогичное изменение наблюдается со стороны уровня АКТГ в гипофизе. Обращает на себя внимание высокое содержание АКТГ в крови во все сроки эксперимента (табл. 2).

Таблица 2

Изменение КРГ- активности гипоталамуса, уровня АКТГ в гипофизе и крови у домашних мышей при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья (3200 м)

Срок (день)	Стат. пок-ль	КРГ-активность гипоталамуса (усл. ед.)	АКТГ в гипофизе (мг/мг)	АКТГ в крови (нг/мл)
Фон (n=15)	M ± m	130 ± 8,8	20 ± 0,11	142 ± 6,7
3-й (n=5)	M ± m	116,7 ± 4,1	18 ± 0,17	166 ± 5,15
	P	<0,5	<0,05	<0,05
	%	89,8	90,0	116,9
15-й (n=5)	M ± m	153 ± 5,50	23 ± 0,17	177,8 ± 5,57
	P	<0,05	<0,05	<0,001
	%	117,7	115,0	125,5
30-й (n=5)	M ± m	128 ± 6,10	18,6 ± 0,18	156,5 ± 6,65
	P	>0,5	>0,5	>0,05
	%	98,4	93,0	110,2

Очевидно, что этот феномен направлен на обеспечение приспособления к изучаемому комплексу факторов.

Содержание в крови общего и связанного кортикостерона в первые три дня наблюдений почти не меняется, но уровень свободной формы кортикостерона повышается и сохраняется на таком высоком уровне до конца наблюдений.

Циклическое температурное воздействие в условиях высокогорья с первого дня привело к умеренным изменениям уровня кортикостерона в тканях с заметным увеличением его содержания в надпочечниках во все сроки эксперимента. Этим и объясняется повышенный выброс гор-

мона в кровь, вызванный, очевидно, регуляционными нуждами для поддержания гомеостаза, адекватного требованиям новой среды.

В коре головного мозга, гипоталамусе и гиппокампе изменения содержания кортикостерона были умеренными и транзиторными; в поздние сроки (30-й день) концентрация кортикостерона в указанных тканях повысилась, тогда, как в коре головного мозга особых изменений не отмечалось.

Возможно, сохранение некоего относительно постоянного гормонального статуса мозга, несмотря на экстремальность экспериментального воздействия, объясняется высокой чувствительностью регуляторных структур мозга к переменам внешней и внутренней среды, в том числе и к несущественным сдвигам в гормональной сфере.

*Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у лабораторных животных.* При циклическом действии температур в высокогорье изменения гормонального статуса в гипоталамусе и гипофизе лабораторных крыс – транзиторные (на 15-е сутки). В остальные сроки эти показатели остаются на уровне фоновых данных до конца срока наблюдения.

Но концентрация АКТГ в крови этих животных достоверно повышается до 161,8 %, и высокое содержание этого гормона в периферической крови сохраняется до конца исследований. Содержание в крови всех форм кортикостерона при этом воздействии повышается в первые три дня, особенно его свободная форма, и на таком высоком уровне сохраняется до конца наблюдений.

Несмотря на большую силу стрессорного воздействия комбинации циклических температур и факторов высокогорья, фазы истощения гормонального звена, адаптации не происходит. Возможно, действие плюсовых температур «снимает», в определенной степени, резкое истощающее влияние гипотермии на гормональный гомеостазис (Дж.З. Закиров, 1999). Циклическая температурная адаптация в условиях высокогорья привела к повышению глюкокортикоидов в ткани надпочечников, сохраняющемуся до 60-го дня эксперимента. И такое состояние функции надпочечников положительно сказалось на уровне кортикостерона в органах и тканях: на 3-й день опытов содержание кортикостерона в гипоталамусе, коре головного мозга, сердечной и скелетной мускулатуре незначительно снизилось.

Низкий уровень глюкокортикоида в коре головного мозга и скелетных мышцах держится до 15-го дня наблюдений, а в жизненно важных органах и системах повышается раньше, чем в менее ответственных за адаптацию органах.

На 30-й день опытов концентрация кортикостерона в скелетной мышце возвращается к фоновым величинам, а в коре мозга, гипоталамусе и сердечной мускулатуре повышается ( $p < 0,05$ ). А на 60-й день эксперимента содержание глюкокортикоида во всех исследуемых тканях, кроме печени, становится выше ( $p < 0,05$ ) контрольных величин.

И эти данные также свидетельствуют об отсутствии фазы гормонального истощения, несмотря на большую силу моделируемого стрессорного воздействия.

*Симпто-адреналовая система домашних мышей.* Функциональная активность САС при этом воздействии меняется фазно. На 3-й день адаптации уровень НА в крови домашних мышей повышен до  $6,48 \pm 0,03$  мкг/л против  $5,6 \pm 0,09$  мкг/л, а ДОФА на 13,6 %. На 30-й день адаптации содержание А снизилось, а концентрация НА и ДОФА, наоборот, повысилась. Содержание норметанефрина в периферической крови на 3-й день снижено и низкий его уровень сохраняется до 30-го дня эксперимента. Воздействие смены температур в комплексе с условиями высокогорья повышает уровни НА, дофамина и ДОФА в надпочечниках с первого дня и до 30-го дня исследований. У данной группы животных в ранние сроки адаптации отмечено снижение уровня НА, дофамина и серотонина в гипоталамусе, коре головного мозга и гиппокампе, а в стволе, наоборот, повышение.

В поздние сроки концентрация вышеуказанных нейромедиаторов в стволе падает до контрольных величин, а в других отделах мозга, наоборот, повышается.

*Изменение активности симпто-адреналовой системы у лабораторных животных.* В отличие от одновременного действия холода и факторов гор, при циклической температурной адаптации изменения со стороны активности САС у лабораторных животных менее выражены.

Например, концентрация А в периферической крови на 3-й день эксперимента повышена на 18,2 %, НА на 10,0 %, почти при нормальном уровне ДОФА и НМН.

К третьему дню наблюдений это воздействие ведет к снижению содержания НА и дофамина в гипоталамусе, в коре головного мозга и в гиппокампе. В последующие дни концентрация нейромедиаторов в указанных отделах головного мозга повышается. Концентрация НА и дофамина в стволе мозга на 3-й день повышена, а в последующие дни снижена. В ранние сроки адаптации содержание серотонина ниже в стволе мозга, а в гиппокампе, гипоталамусе и коре головного мозга, наоборот, выше по сравнению с контрольными величинами.

Таким образом, и у мышей, и у крыс циклическая смена холода и тепла в сочетании с климато-геофизическими факторами высокогорья,

**Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Изменение функции САС при циклической форме адаптации в условиях высокогорья (3200 м) // Вестн. Кырг.нац.ун-та. – 2001. № 4. – С. 150–153. (в соавт.: Н.И. Ибраева, А.И. Горькая, Дж.З. Закиров, Н.С. Матющенко).
2. Изменение функции ГГНС при циклической форме адаптации в условиях высокогорья (3200м) Модернизация высшей школы в переходный период: состояние и перспективы (Материалы междунар. конф. посвящ. 50 летию Кырг.гос.пед.ун-та им. И.Арабаева) / Вестн. – Бишкек, 2002. – № 2. – С. 274–277. (Ибраева Н.И.)
3. Функциональное состояние ГГАС при циклической форме адаптации к условиям высокогорья // Вестн. Кырг. нац. ун-та. – 2003. – № 5. – С. 179–182. (Ибраева Н.И.)
4. Сложные формы адаптации к условиям высокогорья // В кн.: Организм и среда / Под ред. рук. В.А. Труфакина и К.А. Шошенко. – Новосибирск, 2003. –С. 165-171. (в соавт.: Дж.З. Закиров, Н.С. Матющенко, Н.И. Ибраева).
5. Влияние высокогорных факторов на уровень нейромедиаторов мозга // Вестн. Кырг. нац. ун-та. – 2003. № 2. – С. 144–148. (в соавт.: Ибраева Н.И., Закиров Дж.З., Матющенко Н.С.)
6. Влияние циклической температурной адаптации на функцию моноаминергических систем мозга крыс // Вестник КРСУ. – 2004. – № 5. – С. 31–34. (Ибраева Н.И.)
7. Функционирование ГАС при адаптации к условиям высокогорья // Вестн. Кырг. нац. ун-та. – 2004. – № 1. – С.218–222. (в соавт.: Закиров Дж.З., Матющенко Н.С., Ибраева Н.И.)
8. Взаимоотношение эндокринных систем при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья // Вестн. Кырг. нац. ун-та. – 2005. – № 4. – С.204–208. (в соавт.: Алимахунова А.А., Закиров Дж.З., Ибраева Н.И.)
9. ГГНС у синантропных животных при циклической температурной адаптации к условиям высокогорья / Ежегодный Сб. науч. ст. мед. фак. КРСУ. – 2007. – № 7. – С. 47–52. (Ибраева Н.И.)

**РЕЗЮМЕ**

диссертации Ибраевой Назгуль Ильязовны на тему: «Изменение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у домашних мышей и лабораторных крыс при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья 3200 м» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.00.13 - физиология.

**Ключевые слова:** адреналин (А), адренкортикоидный гормон (АКТГ), гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), кортикотрилизинг гормон (КТГ), катехоламин (КА), симпато-адреналовая система (САС), среднегорье, высокогорье, температура.

**Объекты исследования:** домашние мыши (*Mus musculus*) и белые крысы линии Wistar.

**Цель исследования:** изучить особенности функционирования ГГАС и состояния газотранспортной системы организма при циклической температурной адаптации в условиях высокогорья.

**Методы исследования:** применены биохимические и флюориметрические методы, экспериментальные данные обработаны методом Стьюдента вариационной статистики.

**Полученные результаты и новизна:** Эксперименты были выполнены на домашних мышах и лабораторных крысах в условиях предгорья (760 м), и высокогорья (3200 м). На основе полученных данных установлено, что у высокогорной популяции домашних мышей центральный отдел ГГНС, минералокортикоидная активность коры надпочечников и гормональная функция САС ниже, а выброс глюкокортикоидов корой надпочечников и медиаторная функция САС, наоборот, выше, по сравнению с данными у предгорных синантропных животных. Выявлен фазовый характер функционирования ГГАС, газотранспортной системы, отсутствие выраженного гормонального дисбаланса, перенапряжение системы крови и вегетативных реакций при циклической смене температур среды в условиях высокогорья.

Постоянное действие низкой температуры окружающей среды на фоне комплекса факторов гор приводит к перенапряжению эндокринных систем вплоть до признаков относительного стрессорного истощения регуляторных возможностей ГГНС (неадекватные гормональные сдвиги; нарушение прямых и обратных связей между центральным и периферическим звеньями); реципрокным взаимоотношениям кортикостерона и нейромедиаторов на гипоталамическом, гипофизарном, периферическом и тканево-рецепторном уровнях; дестабилизирующему эффек-

ту функций САС; напряжению газотранспортных функций, снижению устойчивости животных к холоду и острой гипоксии.

**Область применения:** в биологии и медицине.

## КОРТУНДУ

«Бийик тоо шартындагы цикликалык температурага көнүгүүдө үй чычкандардын жана лаборатордук келемиштердин гипоталамус-гипофизар-адреналдык системасынын функциясынын өзгөрүшү» деген темада 03.00.13.-физиология адистиги боюнча биология илимдеринин кандидаты илимий даражасын изденүү үчүн жазылган Ибраева Назгул Илиязовнанын диссертациясы.

**Өзөк болуучу сөздөр:** адреналин (А), адреноркотикотропдук гормон (АКТГ), гипоталамус-гипофиздик-адреналдык система (ГГАС), гипоталамус-гипофиздик-бөйрөк үстүндөгү без системасы (ГГББС) көнүгүү, кортикотрилизинг гормон (КТГ), катехоламиндер (КА), симпато-адреналдык система (САС), ойдун жер, бийик тоо, температура.

**Изилдөө объектилери:** үй чычкандар (*Mus musculus*) жана лаборатордук келемиштер линии Wistar.

**Изилдөөнүн максаты:** бийик тоо шартындагы цикликалык температурага көнүгүүдө ГГАС функциясынын өзгөчөлүгүн жана газ ташуучу системасынын абалын изилдөө болгон.

**Изилдөөнүн усулдары:** биохимия жана флюорометрия методдору, Стьюденттин критерийи боюнча статистикалык эсеп жүргүзүү.

**Алынган натыйжалар жана илимий жаңылыктар:** Эксперимент ойдун жер (760 м) жана бийик (3200 м) тоо шартында үй чычкандарына жана лаборатордук келемиштерге жүргүзүлдү. Алынган жыйынтыктын натыйжасында бийик тоо шартында жашаган үй чычкандарынын ГГББСынын борбордук бөлүгүнүн, бөйрөк үстүндөгү бездин минералокортикоиддик жана САСнын гормоналдык функциялары төмөн, ал эми бөйрөк үстүндөгү бездин глюкокортикоиддик жана САСтын медиатордук функциялары, тескерсинче жогору экендиги аныкталды.

**Цикликалык температура бийик тоо шартында үй чычкандардын жана лаборатордук келемиштердин ГГАСнын функциясынын, газ ташуучу системасынын өзгөрүшү фазалык мунөздө**

жүрөрү, гормоналдык дисбаланс, кан системасында жана вегетативдик реакцияларда өтө деле оор кубулуштар болбосу аныкталды.

Ал эми бийик тоодогу комплекс факторлор шартында төмөнкү температуранын үзгүлтүксүз таасири эндокриндик системасындагы кубулуштардын өтө күчтүү болору (гормондордун өзгөрүшүнүн адекваттуу эместиги, борбордук жана четки без системаларындагы түз жана терс байланыштардын бузулушу); кортикостерон менен нейромедиаторлордун гипоталамикалык, четки жана ткан-рецептордук денгелдерде реципроктук болушу аныкталды.

**Колдонуу аймагы:** биологияда жана медицинада

## SUMMARY

to thesis of Ibraeva Nazgul Ilyazovna on theme: "Functions changing of hypothalamo-pituitary-adrenal axis of house mice and laboratory rats at cyclic temperature adaptation in high-mountain conditions" for competition of academic degree: candidate of biological sciences on specialty: 03.11.13 – physiology

**Key words:** A – adrenalin, adaptation, ACTH – adrenocorticotrophic hormone, HPAA – hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPAA – hypothalamo-pituitary-adrenal axis, CA – catecholamine, vertical direct binding, feedback negative binding, foothills, corticosterone, CRH – corticotrophin release-hormone, SAS – sympathoadrenal system, reciprocal relations, high-mountain, temperature.

**Investigation objects:** house mice (*Mus musculus*) and white rats of Wistar line.

**Aim of work:** investigation of hypothalamo – pituitary - adrenal axis functioning peculiarities, and gas-transport system condition of organism at cyclic temperature adaptation to high-mountains conditions.

**The methods of research:** fluorometric methods, statistical variation processing of exherimental material according to Student criteria.

**Received results and novelties:** Experiments were carried out at house mice and laboratory rats in foothills conditions (760m) and high-mountains (3200m). On the basis of obtained data it is established that central part of HPAA, mineralocorticoid activity of adrenal cortex and hormonal function of sympathoadrenal system of high-mountain population of house mice is lower, but discharge of glucocorticoid by adrenal cortex and transmit-

ter function of sympathoadrenal system, is vice versa higher on comparison with data of foothills synanthropic animals.

It is revealed phase character of HPAA functioning, gas-transport system, absence of evident hormonal imbalance, overstrain of blood system and vegetative reactions at cyclic ambient temperature changing in high-mountain conditions.

Permanent influence of environment low temperature against the background of mountains factors complex lead to overstrain of HPAA endocrine system (inadequate hormonal shifts; direct and feedback bindings disorder between central and peripheral links) to reciprocal interrelations of corticosterone and neuromediators at hypothalamic, hypophysial, peripheral and tissue-receptor level; - to destabilizing effect of SAS functions; - to gas-transport functions tension, animals stability to cold and acute hypoxia reduction.

*Area of application:* in biology and medicine.



Подписано в печать 13.03.08. Формат 60×84<sup>1/16</sup>  
Офсетная печать. Объем 2,0 п.л.  
Тираж 100. Заказ 461.

Отпечатано в типографии КРСУ  
720000, Бишкек, ул. Шопокова, 68.