

Pen. A-1169  
-562



TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI

# TOIMETISED

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ  
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

562

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ  
ЖЕЛЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ  
ГОРМОНОВ ПРИ МЫШЕЧНОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Эндокринные механизмы регуляции  
приспособления организма к мышечной  
деятельности

X

Рев. А-1169  
-562

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED  
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ  
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS  
ALUSTATUD 1893.a. VIHK 562 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ В 1893.g.

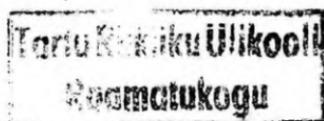
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ  
ЖЕЛЕЗ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ  
ГОРМОНОВ ПРИ МЫШЕЧНОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Эндокринные механизмы регуляции  
приспособления организма к мышечной  
деятельности

X

ТАРТУ 1981

Настоящий сборник посвящается  
выдающемуся деятелю биохимии спорта  
профессору, доктору биологических наук  
НИКОЛАЮ НИКОЛАЕВИЧУ ЯКОВЛЕВУ  
в честь его юбилея

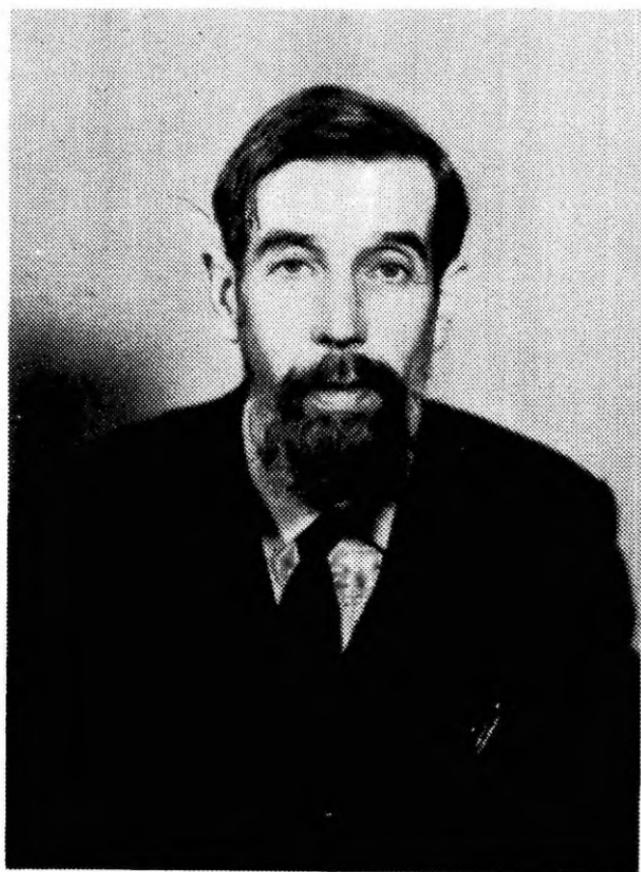


Редакционная коллегия:

А.А.Виру, Н.Н.Яковлев, А.П.Калликорм, П.К.Кырге,  
Т.П.Сеэне, К.Э.Томсон.

Ответственный редактор П.К. Кырге.

© Тартуский государственный университет, 1981



70

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ГОРМОНАМ В ТРЕНИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ

П.К. Кырге, А.А. Виру  
Кафедра физиологии спорта ТГУ

В обзоре обобщаются данные об изменениях чувствительности тканей к гормонам. Эти изменения наиболее выражены в отношении гормонов, механизм действия которых связан с образованием цАМФ.

Результативность гормональной регуляции зависит не только от изменений секреции гормонов, но и от восприимчивости тканей к гормональным эффектам, от их чувствительности. О чувствительности к гормонам судят по величине метаболического или функционального ответа на известное изменение концентрации гормона в крови. Она зависит в первую очередь от изменений состояния клеточных гормонорецепторов. Помимо этого периферические гормональные эффекты изменяются в зависимости от интенсивности метаболического распада гормона, от субстратно-ферментных отношений, от протеинизации гормонов в крови и от взаимодействия разных гормонов [7]. Поэтому выяснение эффективности гормональной регуляции в организме спортсмена требует анализа изменений условий, приводящих к изменениям чувствительности к гормонам вследствие тренировки. Однако эту проблему необходимо подробно и комплексно изучить. Пока больше всего можно говорить об особенностях чувствительности к катехоламинам и инсулину в тренированном организме. Несколько слов можно добавить в отношении кортикостероидов.

Увеличение артериального давления после инъекции норадреналина оказалось у спортсменов менее значительным, чем у нетренированных лиц. Наступающее после введения адреналина снижение артериального давления и учащение сердечной деятельности было одинаковое у обеих групп. После введения спе-

цифического стимулятора  $\beta$ -адренергических рецепторов изопротеренола, снижение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений не выявили различий между группами [23]. Авторы объясняют свои результаты разными изменениями чувствительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов в результате тренировки. Другие авторы [14], проводившие исследование на крысах, также не наблюдали существенных различий в хронотропном эффекте изопротеренола в тренированном и нетренированном организме, если препарат вводили *in vivo*. Блокада  $\beta$ -адренергических рецепторов введением пропранолола снижала частоту сердечных сокращений у тренированных крыс несколько больше, чем у нетренированных. На изолированном сердце (препарат Лангендорфа) наблюдалось после введения изопротеренола в случае органа из тренированного организма более значительное учащение, чем в случае сердца нетренированного животного. Эти данные показывают действительную возможность изменения на уровне адренергических рецепторов, что не обязательно проявляется в целом организме вследствие взаимодействия компенсирующих друг друга механизмов.

Разное изменение чувствительности  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов вследствие тренировки подтвердилось в опытах на изолированных предсердиях крыс [25]. Изучение изменений частоты спонтанных сокращений и их силы при введении фенилефрина, действующего на рецепторы, показало смещение кривой дозы-эффекта вправо в случае тренированного сердца, т.е. одинаковые дозы обуславливали менее значительные изменения. Такое же изменение кривой дозы-эффекта наблюдалось после длительного введения кортикотропина *in vivo*, что указывает на участие гипофизарно-адренокортикальной системы в изменениях чувствительности  $\alpha$  рецепторов. Кривая дозы-эффекта при введении стимулятора  $\beta$ -рецепторов изопропилнорадреналина не изменялась вследствие тренировки или введения кортикотропина.

У крыс после тренировки максимальное учащение ритма изолированного синусного узла сердца при введении норадреналина составляло лишь 90% от контроля [19].

Таким образом, имеющиеся данные создают впечатление, что в миокарде под влиянием тренировки чувствительность  $\alpha$  рецепторов снижается, а чувствительность  $\beta$ -рецепторов или не изменяется, или слегка повышается. В то же время с этим не сочетается усиление патологических изменений в миокарде,

опосредуемое  $\beta$ -адренергическими рецепторами при действии больших нефизиологических доз адреномиметических веществ.

Тренировка также предотвращает мышечную атрофию, обусловленную длительным введением больших доз глюкокортикоидов [18].

Об изменениях чувствительности адренорецепторов в разных тканях при тренировке свидетельствуют и другие факты. Блокада адренорецепторов введением симпатолитина привела у крыс, тренированных в плавании в течение одного месяца, к более значительному снижению активности цитохромоксидазы, интенсивности окислительных процессов и убыли фосфора в изолированных митохондриях скелетных мышц, чем у нетренированных животных. Однако через 3 месяца тренировки эти сдвиги оказались менее выраженными, чем у нетренированных. Фармакологическая десимпатизация задерживала прирост потребления кислорода в митохондриях и активности цитохромоксидазы и увеличивала затраты АТФ при 15-минутном плавании. У тренированных в течение 3 месяцев крыс введение симпатолитина не обуславливало таких различий. Следовательно, в начале тренировки отсутствие симпатических влияний сказывается на состоянии мышечной ткани более значительно, а после длительной полноценной адаптации к мышечной деятельности менее значительно по сравнению с нетренированным организмом [29]. Инфузия норадреналина обуславливала у более тренированных лиц (МПК в среднем 69 мл/мин кг) более значительное увеличение концентрации глюкозы и менее значительное увеличение содержания свободных жирных кислот, глицерола и лактата, чем у менее тренированных (МПК 39 мл/мин кг) лиц [21].

Опытами на белых крысах установлено, что повышение уровня сахара, лактата, свободных жирных кислот и снижение содержания гликогена в мышцах и печени, вызываемое введением адреналина, у животных, тренированных в течение I месяца, более значительны, чем у нетренированных. Эти изменения являлись достоверными даже в опытах с применением малых доз адреналина (0,5 мкг на 100 г веса), которые у нетренированных не вызвали существенных изменений. Эти данные позволяют заключить, что в результате сравнительно кратковременной тренировки возрастает чувствительность периферических тканей к адреналину и усиливается метаболический ответ на его введение. Однако по мере увеличения длительности тренировочного периода и повышения адаптированности организма к применяемым

нагрузкам чувствительность организма к адреналину снижается, возвращаясь к показателям, наблюдаемым у нетренированных животных [6].

Усиление липолитического действия адреналина под влиянием тренировки отмечено и другими авторами [9, 10].

Тренировка в плавании не изменяла у крыс количества  $\beta$ -адренергических рецепторов, определенное по связыванию  $^3\text{H}$ -дигидроалprenопола на поверхности клетки жировой ткани. В то же время под влиянием адреналина наблюдался более значительный липолиз в жировой ткани тренированных животных, чем нетренированных. Следовательно, под влиянием тренировки возникает изменение в чувствительности жировой ткани к липолитическому действию адреналина внутри клетки, после передачи гормонального влияния на адренергический рецептор [13]. Значит, первоочередного внимания заслуживает активация синтеза цАМФ и опосредование им дальнейшей цепи энзимо-метаболических изменений. Активность аденилатциклазы, катализирующей синтез цАМФ, оказывается у тренированных крыс повышенной только в мышечной ткани [29]. В клетках печени [29] и жировой ткани [11, 24, 29] она на уровне активности у нетренированных животных. Если активность фермента выразить в мкг ДНК, то в жировой ткани она оказывается у тренированных ниже, чем у нетренированных [24]. С другой стороны, инкубация проб с добавлением адреналина до концентрации 0,1 мМ после месячной тренировки увеличивает активность энзима в мышцах и жировой ткани на 50-60%, а в печени - на 25%. В результате трехмесячной тренировки активирующий эффект адреналина на аденилатциклазу существенно не отличается у контрольных животных [6]. Полученные данные свидетельствуют о том, что физическая тренировка не приводит в плазмемембранах изучаемых тканей к увеличению содержания энзиматического белка, т.е. аденилатциклазы. По мнению авторов, различная степень активации аденилатциклазы адреналином в опытах *in vitro* связана с изменениями в гормонрецептивных участках, расположенных на внешней стороне мембраны и сопряженных с каталитическим центром аденилатциклазы молекулами фосфолипидов [6].

Имеющиеся данные не показывают более значительного накопления цАМФ в жировой ткани тренированных крыс под влиянием катехоламинов. По данным [11], оно такое же как и у нетренированных крыс, если выразить концентрацию цАМФ на 1 мг белка, или даже меньше, если вычислять продукцию цАМФ жировой тканью.

Шепхард и другие [24] наблюдали под влиянием норадреналина меньшее накопление цАМФ и повышение активности аденилатциклазы у тренированных по сравнению с нетренированными животными. Но тем не менее у тренированных интенсивность липолиза увеличивалась при введении норадреналина больше.

Уровень цАМФ, посредством которой реализуется метаболический эффект адреналина, зависит, как указывалось уже выше, не только от активности аденилатциклазы, но и от соотношения активности этого энзима и активности фосфодиэстеразы, разрушающей цАМФ, а также от содержания АТФ в тканях. Повышение активности цАМФ-фосфодиэстеразы установлено в тренированном организме в клетках скелетных мышц, печени [29] и жировой ткани [11, 24, 29]. Тиболт и другие [27] наблюдали у тренированных крыс в *m. soleus* и *m. plantaris* пониженную, а в *m. tibialis anterior* нормальную активность цАМФ-фосфодиэстеразы. Это сочеталось с более значительной активацией фосфорилазы под влиянием адреналина по сравнению с нетренированными мышцами. Расхождение в изменениях активности фосфодиэстеразы, очевидно, связано со степенью адаптации к систематической мышечной деятельности. Адаптивное повышение активности этого фермента, наблюдаемое в мышцах, печени и жировой ткани через 3 месяца тренировки, не обнаруживается, если длительность тренировки лишь один месяц [3, 29]. Наиболее существенно она возрастает в жировой ткани и в мышцах и в меньшей степени в печени [6]. Так как через месяц тренировки уже увеличивается степень повышения активности аденилатциклазы в присутствии адреналина без изменения активности цАМФ-фосфодиэстеразы, то в это время и наблюдается значительный прирост чувствительности тканей к адреналину. По мере дальнейшей адаптации и повышения активности фосфодиэстеразы реакции уравниваются, сохраняя повышенную лабильность и тем самым гибкость регуляции.

Эти данные позволяют объяснить, почему в результате именно сравнительно кратковременной тренировки повышается чувствительность периферических тканей к адреналину, а при увеличении длительности тренировочного периода, сопровождающегося активацией фосфодиэстеразы, чувствительность тканей к адреналину нормализуется. По-видимому, регулярная физическая тренировка приводит к увеличению мощности механизма регуляции концентрации цАМФ в тканях, что выражается в более тонком регулировании его уровня в зависимости от конкретной си-

туации. Увеличение мощности этого регуляторного механизма может явиться одним из факторов, позволяющим тренированному организму более экономно использовать свои энергетические ресурсы при стандартных нагрузках, и более значительно мобилизовать их при таких больших нагрузках, которые нетренированные не в состоянии выполнять. При этом, чем выше тренированность организма, тем точнее контролируется мобилизация энергетических источников и, следовательно, тем более она соответствует фактическим потребностям организма [5].

Активность следующего звена в механизме действия катехоламинов, протеинокиназы не изменяется в жировой ткани под влиянием тренировки [24].

Активность цАМФ-фосфодиэстеразы регулируется противоположными влияниями инсулина и глюкокортикоидов. Чувствительность к инсулину также изменяется под влиянием тренировки. Общим результатом исследования на людях является повышение под влиянием физической тренировки чувствительности к регулируемому влиянию инсулина [12]. Такой же результат получен в опытах на животных. У тренированных крыс перфузия конечностей инсулином вызвала повышенное поглощение глюкозы и окисление лактата, что указывает на повышение чувствительности к инсулину [20]. Вопрос об увеличении в результате тренировки чувствительности периферических тканей к действию инсулина был более подробно изучен в лаборатории Н.Н. Яковлева [1, 2, 3]. Сначала было установлено, что ежедневная тренировка крыс плаванием в течение одного месяца приводит к увеличению чувствительности организма к метаболическому действию инсулина. При введении малых (0,01-0,05 ед.), но не больших доз инсулина тренированным животным наблюдается значительно большее снижение содержания сахара и свободных жирных кислот в крови, чем у контрольных животных [1]. Повышенная чувствительность организма к инсулину сохраняется в условиях адренергической блокады, но исчезает в результате введения теофиллина, который, как известно, угнетает 3,5-АМФ-фосфодиэстеразу в мышцах, печени и жировой ткани. Наряду с повышением чувствительности к инсулину адаптация организма к мышечной деятельности приводит к увеличению возможностей инактивации или разрушения инсулина тканями [2]. Именно более интенсивным разрушением инсулина периферическими тканями в организме тренированных животных можно объяснить старые данные Н.Н. Яковлева [4], показывающие, что удаление подже-

лудочной железы приводит у них к более быстрому, по сравнению с нетренированными, развитию диабета.

Определение активности 3,5-АМФ-фосфодиэстеразы в мышцах, печени и жировой ткани позволяло заключить, что характерные для тренированных животных адаптивные изменения, заключающиеся в более быстрой мобилизации углеводов и свободных жирных кислот, а также более экономное расходование гликогена во время работы и скорость ресинтеза гликогена в восстановительном периоде, находятся в зависимости от изменений активности 3,5-АМФ-фосфодиэстеразы мышц, печени и жировой ткани и степени инактивации инсулина тканями [3]. Изменения активности фосфодиэстеразы при нагрузке плаванием представлены на рисунке. У нетренированных крыс кратковременные нагрузки

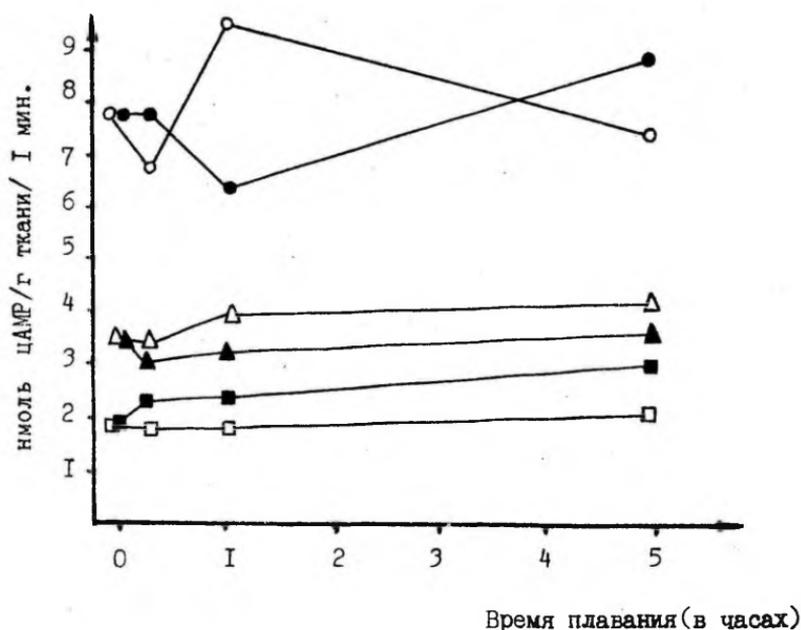


Рис. Изменения активности 3', 5' - АМФ фосфодиэстеразы в мышцах ( $\Delta$ ), печени ( $\circ$ ) и жировой ткани ( $\square$ ) при нагрузке плаванием.

Белые фигуры - тренированные, черные фигуры - нетренированные крысы (по М.Б. Ниязмухаммедову и Н.Н. Яковлеву [3]).

приводят к понижению активности энзима в мышцах, что в дальнейшем, в результате 5-часовой работы, нормализуется. В мышцах предварительно тренированных животных активность фосфодиэстеразы сначала не изменяется, а более длительное плавание сопровождается увеличением активности энзима. В печени у нетренированных животных активность энзима в начале длительной нагрузки не изменяется, далее после часового плавания, несколько падает, а после 5 часов возрастает, превосходя исходный уровень. У тренированных снижение активности энзима отмечается раньше, затем следует резкое повышение ее, а в течение 5-часовой нагрузки активность энзима возвращается к исходному уровню. В жировой ткани наблюдается тенденция к увеличению активности энзима, более существенная у нетренированных крыс. Таким образом, для тренированных животных, по сравнению с нетренированными, характерно более значительное увеличение активности фосфодиэстеразы в мышцах и снижение ее в печени, а также полная инактивация инсулина при истощающих нагрузках. Что касается изменения базального уровня активности фосфодиэстеразы под влиянием тренировки, то на начальных этапах ее активность не изменяется, а в результате более длительной тренировки возрастает [6]. Эти изменения способствуют у тренированных менее интенсивному расходованию глюкогена мышц во время нагрузки.

У лиц с более высоким уровнем МПК обнаруживалось меньшее повышение концентрации инсулина в крови при введении глюкозы и увеличение связывания  $^{125}\text{I}$ -инсулина с моноцитами крови 2I. Однако изменений в количестве инсулиновых рецепторов в других тканях под влиянием тренировки не обнаружено [28].

По изменениям чувствительности клеток коры надпочечников к кортикотропину данные расходятся. Одни авторы показывают повышение реактивности надпочечников к кортикотропину вследствие тренировки [7, 15, 17], другие, наоборот, снижение ее [26]. Причина расхождения результатов может заключаться в различиях режима тренировки. Поэтому придется учитывать обе возможности. У спортсменов и нетренированных лиц отмечена одинаковая реакция изменения содержания кортикостероидов в крови на введение кортикотропина [16].

Перечисленные данные указывают, что в процессе тренировки наступают изменения чувствительности тканей к гормонам, механизм действия которых связан с образованием цАМФ. Не исключено, что тут свою роль играют простагландины [7]. Пока

почти нет данных о том, как изменяется в результате тренировки клеточная рецепция стероидных гормонов, оказывающих свое влияние на генетический аппарат клетки без участия ЦАМФ. Показано лишь, что тренировка не усиливает поглощения тестостерона мышцами у морских свинок [22]. Предварительные данные, полученные в нашей лаборатории, не выявили у крыс под влиянием тренировки существенных изменений в количестве глюкокортикоидных рецепторов в цитоплазме клеток миокарда и скелетных мышц.

### Литература

1. Ниязмухаммедов М.Б. Влияние адаптации к повышенной мышечной деятельности на чувствительность организма к инсулину. - Физиол. ж. СССР, 1975, 61, 1204-1208.
2. Ниязмухаммедов М.Б. К анализу повышения чувствительности организма к действию инсулина. - Физиол. ж. СССР, 1976, 62, 626-630.
3. Ниязмухаммедов М.Б., Яковлев Н.Н. Активность 3', 5'-АМФ-фосфодиэстеразы и инактивация инсулина при мышечной деятельности. - Физиол. ж. СССР, 1976, 62, 768-775.
4. Яковлев Н.Н. К вопросу об эволюционном объяснении инсулиновой регуляции углеводного обмена в мышцах. - Физиол. ж. СССР, 1948, 34, 95.
5. Яковлев Н.Н. Особенности регуляции обмена веществ при мышечной деятельности в тренированном организме. - В кн.: Регуляция обмена веществ при мышечной деятельности и выполнении спортивных упражнений. Л., 1972, 78-94.
6. Яковлев Н.Н. Влияние систематической мышечной деятельности на активность аденилатциклазы и 3'-5'-АМФ-фосфодиэстеразы в тканях. - Укр. биохим. ж. 1974, 46, 18.
7. Яковлев Н.Н. Чувствительность к адренкортикотропному гормону при адаптации к повышенной мышечной деятельности. - Физиол. ж. СССР, 1977, 63, 320-323.
8. Яковлев Н.Н. Адаптация к мышечной деятельности и чувствительность организма к гормонам. - Учен. зап. Тартуск. ун-та, вып. 419, 1977, 3-10.
9. Askew, E.W., Dohm G.L., Huston R. L., Sneed T. W., Dowely R.R. Response of rat tissue lipases to physical training and exercise. - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1972, 141, 123-129.

10. Askew E.W., Huston R.L., Flopper C. C., Hecker A.L. Adipose tissue cellularity and lipolysis: Response to exercise and cortisol treatment. - J. clin. Invest., 1975, 56, 521-529.
11. Askew E., Hecker A.L., Coppes V.G., Stifel F.B. Cyclic AMP metabolism in adipose tissue of exercise-trained rats. - J. Lipid Research, 1978, 19, 729-736.
12. Berger M. Diabetes and muscular exercise in man. - 4th International Symposium on Biochemistry of exercise. Brussels, 1979, 3.
13. Bukowiecki L., Lupien J., Folléa N., Richard D., LeBlanc J. Mechanism of the enhanced lipolysis in adipocytes isolated from exercise-trained rats. - 4th International Symposium on Biochemistry of Exercise. Brussels, 1979, 5.
14. Dowell R.T., Tipton C.M. Influence of training on the heart rate response of rats to isoproterenol and propranolol. - Physiologist, 1970, 13, 182.
15. Frenkl R., Csalay L. Effect of regular muscular activity on adrenocortical function in rats. - J. Sports Med. Physiol. Fitness, 1962, 2, 207-211.
16. Frenkl R., Csalay L., Csákváry G., Langfy G. Untersuchung der ACTH-Wirkung auf den Steroidspiegel des Plasmas im trainierten und im untrainierten Organismus. - Med. u. Sport, 1970, 10, 122-124.
17. Frenkl R., Osalay L., Csákváry G. Further experimental results concerning the relationship of muscular exercise and adrenal function. - Endokrinologie, 1975, 66, 285-291.
18. Gardiner P.P., Hibl B., Simpson D., Edgerton V.R. Influence of regular muscle overload on muscles undergoing glucocorticoid-induced atrophes. - Med. Sci. in Sports, 1979, 11, 76.
19. Hughson R.L., Sutton J.R., Fitzgerald J.D., Cade J.F., Jones N.L. The effect of physical training on intrinsic heart rate and response of the isolated sinoatrial node to noradrenaline. - Med. Sci. in Sports, 1975, 7, 69-70.
20. Kemmer F.W., Berger M., Herberg L., Gries F.A. Effect of physical training on glucose tolerance and on glucose metabolism of isolated skeletal muscle in normal rats. - Diabetologia, 1977, 13, 407.

21. LeBlanc J., Boulay M., Dulac S., Jobin M., Labrie A., Rousseau-Mignerone S. Metabolic and cardiovascular responses to norepinephrine in trained and non-trained human subjects. - J. appl. Physiol, 1979, 46, 235-239.
22. McMannus B.M., Lamb D.R., Judis J.J., Scala J. Skeletal muscle leusine incorporation and testosterone uptake in exercised guinea pig. - Europ. J. appl. Physiol., 1975, 34, 149-156.
23. Pavlik G., Frenkl R. Sensitivity to catecholamines and histamine in the trained and in the untrained human organism and sensitivity changes during digestion. - Europ. J. appl. Physiol., 1975, 34, 199-204.
24. Shephard R.E., Sembrowich W.L., Green H.E., Gollnick P.D. Effect of physical training on control mechanisms of lipolysis in rat fat cell ghosts. - J. appl. Physiol., 1977, 42, 884-888.
25. Siltovkori A., Tirri R., Harri M.N.E. Alpha-receptor sub-sensitivity of isolated atria from rats following physical training or repeated ACTH-injection. - Acta physiol. Scand., 1977, 99, 457-461.
26. Tharp G.D., Buuck R.J. Adrenal adaptation to chronic exercise. - J. appl. Physiol., 1974, 37, 720-722.
27. Thibault M.C., Côté O., Vellières J., LeBlanc J. ~~camp~~phosphodiesterase and phosphorylase in rats following endurance training isoproterenol treatment and cold exposure. - Med. Sci. in Sports, 1978, 10, 41.
28. Wisth A., Smith V., Nilsson B., Bjorntorp P. <sup>125</sup>J-insulin metabolism in exercise trained rats. - 4th International Symposium on Biochemistry of Exercise. Brussels, 1979, 27.
29. Yakovlev N.N. The role of sympathetic nervous system in adaptation of skeletal muscles to increased activity. - In: Metabolic Adaptation to Prolonged Physical Exercise. Basel, Birkhäuser Verlag, 1975, 293-300.

## ВЛИЯНИЕ БОЛЬШИХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В СЕРДЦЕ И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ

П.К. Кырге, А.К. Эллер, С.К. Тимпманн, Э.К. Сэпсет  
Кафедра физиологии спорта, кафедра спортивной медицины  
и лаборатория по основам мышечной деятельности ТГУ

Опытами на интактных и адреналэктомированных животных было изучено влияние больших физических нагрузок плаванием на функционирование механизма действия глюкокортикоидов в миокарде и скелетных мышцах. Было показано, что истощающие нагрузки вызывают определенные расстройства в функционировании отдельных звеньев молекулярного механизма действия глюкокортикоидов в миокарде, а также в скелетных мышцах красного цвета. В частности было показано, что предельные по длительности нагрузки приводят к понижению числа дексаметазон-связывающих мест в цитоплазме миокарда и скелетных мышц красного цвета, если содержание связывающего белка оценивалось через 20 часов после напряжения у адреналэктомированных непосредственно после нагрузки животных. Осаждение связывающего белка протамин-сульфатом с последующим определением свободной и связанной с гормоном формы рецептора показало, что содержание этого белка в цитоплазме миокарда является пониженным также непосредственно после предельной нагрузки. С другой стороны, у этих животных число глюкокортикоид-рецепторных комплексов, аккумулярованных в ядрах миокарда, является повышенным по сравнению с данными у контрольных животных. В общем, полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность глюкокортикоидной регуляции метаболизма и функции миокарда лимитируется наряду со снабжением ткани гормоном, в большой мере с функционированием той цепочки, через которую реализуется гормональный эффект в миокарде при повышенной физической активности.

Исследования последнего десятилетия свидетельствуют о том, что прямое действие глюкокортикоидов не ограничивается их влиянием на лимфоидную ткань и печень, а судя по содержанию глюкокортикоидного рецептора и ряда других критериев яв-

ляется более универсальным, чем это считалось долгое время на основании исследований Ингела [10]. Среди органов-мишеней для глюкокортикоидов являются также сердце и скелетные мышцы, обмен веществ и функцию которых глюкокортикоиды регулируют не только косвенным, перmissiveм, но и прямым образом. Эксперименты на животных с различным адренкортикальным статусом свидетельствуют о том, что адекватное снабжение тканей глюкокортикоидами является важным условием для предотвращения развития функциональных и метаболических расстройств миокарда и понижения работоспособности организма при физических нагрузках [1, 2]. Однако несмотря на существование определенной зависимости между ухудшением состояния сердца и понижением уровня кортикостерона в крови содержание последнего остается довольно существенным (40% от исходного) даже после плавания до полного истощения, когда в миокарде наблюдаются выраженные метаболические и структурные расстройства [1]. В свете этих данных вполне возможно, что отсутствие или ослабление регуляторной роли глюкокортикоидов связано наряду с неадекватной секреторной деятельностью надпочечников также с нарушением функционирования молекулярного механизма действия гормона в клетках миокарда. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния больших физических нагрузок на способность ранее характеризованного [3] цитоплазматического рецептора миокарда и скелетных мышц связывать дексаметазон и взаимодействие гормон-рецепторных комплексов с ядрами.

#### Методика

В опытах использовались крысы-самцы (200-270 г). Физической нагрузкой служило плавание при температуре воды  $33 \pm 1^\circ\text{C}$ . В зависимости от характера эксперимента животные распределялись на 4 группы. В каждой группе часть животных служила контрольной, которую исследовали в состоянии покоя. Адреналэктомированных животных содержали на 1% NaCl вместо питьевой воды. Вся препаративная работа и инкубирование проб были проведены при температуре  $4^\circ\text{C}$ , если не указано иначе.

В первой группе животных линии Sprague-Dawley заставляли плавать 3 часа и до истощения, что составляло приблизительно 6 часов. В течение 30 мин после нагрузки животных адреналэктомировали и через 20 часов после этого брали сердце

и пробы из разгибательных мышц бедра, которые разделили на "белые" и "красные" волокна. В цитозоле этих мышц определяли сродство связывания ( $K_D$ ) дексаметазона и количество дексаметазон-связывающего белка [ $R_0$ ].

Все другие опыты были выполнены на крысах линии Wistar, превышающих по работоспособности крыс линии Sprague-Dawley.

Во второй группе животных заставляли плавать до истощения (18-20 ч) и непосредственно после нагрузки определяли показатели  $K_D$  и [ $R_0$ ] в цитозоле миокарда после осаждения рецепторного белка протамин-сульфатом [13]. Очищенные ядра инкубировали с повышающими концентрациями гормона и определяли экстрагируемый из ядер с 0,4 М КС1 - ЭДТА и неэкстрагируемую радиоактивность. У части животных количество аккумуляированных в ядрах гормон-рецепторных комплексов определяли ядерно-обменным способом [4], после осаждения связывающего белка из ядерного экстракта протамин-сульфатом.

В третьей группе адреналэктомированных животных заставляли плавать до истощения 1 нед. после операции. Непосредственно после нагрузки в цитозоле миокарда определялись  $K_D$  и [ $R_0$ ] двумя способами: путем инкубации осаждаемого протамин-сульфатом связывающего белка и инкубации цитозола с гормоном с последующим разделением свободного и связанного с белком гормона. Способность ядер аккумуляировать стероид-рецепторные комплексы определяли путем инкубации ядер миокарда как контрольных, так и плававших животных с преинкубированной дексаметазоном цитоплазмой обеих групп. Часть из животных получила инъекцию гидрокортизона (0,25 мг/100 г) непосредственно после нагрузки. Ядра выделяли из миокарда через 1 ч после инъекции и количество аккумуляированных комплексов определяли ядерно-обменным методом.

В четвертой группе животных заставляли плавать до истощения. Непосредственно после нагрузки крысы получали инъекцию  $^3H$ -дексаметазона в дозе 10 мкКи/100 г веса тела, что согласно расчетам увеличивает концентрацию свободного гормона в организме крыс приблизительно до  $5 \times 10^{-9}$  М. Животных забивали через час после инъекции и радиоактивность определяли в цитоплазме и ядерных фракциях миокарда, красных и белых скелетных мышцах.

Ткань гомогенизировали 2-3-кратным объемом SH-буфера, содержащего 0,025 М КС1, 0,02 М СаС1<sub>2</sub>, 0,001 М MgС1<sub>2</sub>,

0,005 М 2меркаптоэтанол, 0,02 М ТРИС - HCl pH 7,4. Гомогенат центрифугировали при 4°C в течение 15 мин (900 г) и надосадочную жидкость центрифугировали в течение 60 мин при 100000 г для получения цитозола. Седимент суспендировали в 0,25 М растворе сахарозы, содержащем 0,005 М 2меркаптоэтанол, 0,02 М ТРИС - HCl, pH 7,4 и фильтровали через нейлон. Полученный фильтрат центрифугировали 30 мин при 900 г и седимент суспендировали в том же растворе, содержащем 2,1 М сахарозы, и центрифугировали в течение 30 мин при 50000 г. Отношение белок/ДНК полученной ядерной фракции составляло 8-10.

Цитозоль инкубировалась с [1, 2, 4 - <sup>3</sup>H] дексаметазоном (Амершам, спец. акт. 23 Ки/ммоль) при 4°C. Неспецифическое связывание определялось в пробах с 500-кратным избытком немеченного дексаметазона (Сигма). Для разделения связанного с рецепторами и свободного стероида использовали покрытый декстраном (Фармация) активированный уголь (Мерк). Данные анализировали методом Скэтчарда.

Для определения количества стероид-рецепторных комплексов в ядрах их инкубировали с повышающимися концентрациями гормона в 5Н-буфере при 30°C в течение 1,5 ч. Ядра осаждали центрифугированием на холоде, отмывали с тем же буфером и полученную фракцию квантитативно вносили в сцинтилляционный раствор или же экстрагировали связывающий белок с 0,4 М KCl - ЭДТА в течение 1 ч при 2°C. Экстракт центрифугировался, и в супернатанте определялась связанная и общая радиоактивность. Осаждение протамин сульфатом, а также определение связанных с гормоном и свободных рецепторов проводили согласно описанной методике [13]. Пробы просчитывали в "Инстагеле" или диоксане (4 г ППО, 0,4 г ПОПОП, 80 г нафталина на 1 л) с помощью сцинтилляционного счетчика "Пакард 3003" или "Ультрабета" с учетом эффективности счета. Содержание белка определяли по методу Лоури [11] и ДНК по методу Буртон [6].

### Результаты исследования и их обсуждение

Как свидетельствуют данные, изложенные в таблице I, среди изучаемых тканей содержание дексаметазон связывающего белка является наивысшим в миокарде. В скелетных мышцах содержание связывающего белка существенно ниже, причем оно несколько выше в красных волокнах по сравнению с белыми волокнами. Используя результаты, расположенные линейно на скэт-

Таблица I

Содержание дексаметазон связывающего белка в мышечных тканях  
в состоянии покоя и после большой физической нагрузки

Ткань	Концентрация связывающих мест в цитозоле пмолей на мт белка		Концентрация связывающих мест в ткани			
	В состоянии покоя	После 3,5 час плавания	пмолей	на мт	ДНК	количество мест в одной клетке
Сердце	0,44	0,34	-	-	-	-
Красная м.	0,166	0,102	-	-	-	-
Белая м.	0,082	0,064	-	-	-	-
	В состоянии покоя	После 6 часов плавания	В состоянии покоя	После 6 часов плавания	В состоянии покоя	После 6 час. плавания
81 Сердце	0,40	0,19	1,95	0,93	8200	3900
Красная м.	0,137	0,098	3,34	2,37	14000	9900
Белая м.	0,061	0,073	2,96	3,08	12400	12900

чардовском графике и полученные при инкубации цитоплазмы с низкими концентрациями гормона, молярная концентрация связывающего белка для миокарда, красных и белых волокон равнялась 1,9, 1,08 и 0,74 нМ соответственно. Если представить результат связывания на основании содержания белка в цитозоле, то вышеописанная разница в содержании связывающего белка различных мышечных тканей сохраняется. Однако при выражении результатов на основании ДНК или же после вычисления количества связывающих мест в одной клетке оказывается, что скелетные мышцы содержат больше связывающего белка по сравнению с миокардом.

Константа диссоциации ( $K_D$ ) дексаметазон-рецепторного комплекса была 2,8 нМ для миокарда, 4,0 нМ для красной и 3,2 нМ для белой скелетных мышц. Таким образом, сродство связывания дексаметазона существенно не различается в исследованных мышечных тканях.

Через 20 часов после 3,5 ч плавания содержание связывающего белка несколько уменьшено во всех тканях, причем в миокарде этот сдвиг по сравнению с другими тканями был больше выражен. Плавание до истощения вызывает более существенное понижение содержания связывающего белка в миокарде (рис. 1). Этот факт в определенной степени указывает на то, что пониженное по сравнению с контрольными животными содержание связывающего белка в клетках миокарда связано с влиянием предшествующей адреналэктомии физической нагрузки. После адреналэктомии весь имеющийся в клетке рецепторный белок концентрируется в цитоплазме. Причины, почему через 20 часов после адреналэктомии у предварительно истощенных животных содержание рецепторного белка в цитозоле миокарда является пониженным, не совсем ясны. Теоретически существует ряд альтернативных возможностей: уменьшение связывающей активности может быть обусловлено действительной потерей рецепторных молекул, изменением клеточной локализации рецепторов, изменениями структуры связывающего места рецептора или ингибированием связывающей активности с помощью каких-то веществ, образующихся при интенсивной работе в мышечных клетках. Эти причины в определенной мере позволяют объяснить результаты опытов, где исследовалась аккумуляция комплексов ядрами. Определение этого показателя ядерно-обменным способом свидетельствует о том, что количество аккумулярованных в ядрах миокарда комплексов у истощенных плаванием

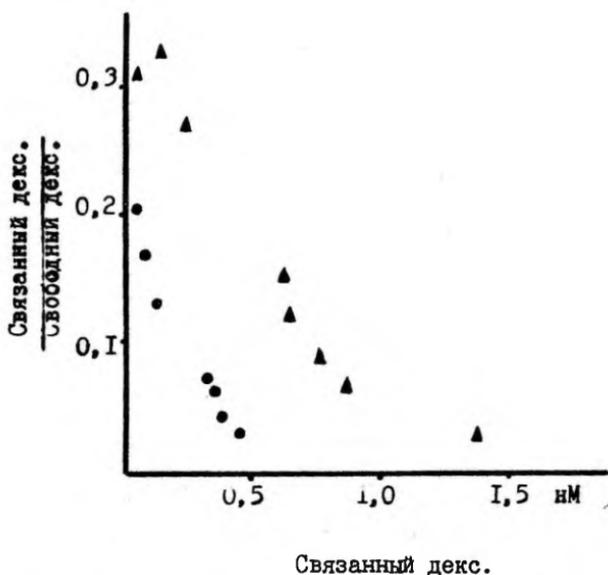


Рис. 1. Скэтчардовский анализ результатов связывания  $^3\text{H}$ -дексаметазона в цитоплазме миокарда контрольных (треугольники) и плававших (круги) животных. Для контрольных - концентрация связывающего белка  $[R_0] \sim 1,05 \text{ нМ}$ , выраженная на белок цитоплазмы  $n \sim 0,4$  пикомолей/мг белка и константа диссоциации  $K_D \sim 2,9 \text{ нМ}$ . Для животных, получавших 6 часов нагрузку  $[R_0] \sim 0,5 \text{ нМ}$ ,  $n \sim 0,19$  пикомолей/мг белка,  $K_D \sim 2,4 \text{ нМ}$ .

интактных животных (2 группа) существенно превышает этот уровень у контрольных (рис. 2). Вполне возможно, что скорость освобождения рецепторного белка из ядер в цитоплазму после адреналектомии у контрольных животных превышает этот показатель у предварительно плававших животных. Существуют данные, указывающие на то, что для включения ядерных изменений, приводящих к росту матки, требуется задержка в ядрах эстрадиол-рецепторных комплексов не менее 6 часов [5]. При учете существенной аккумуляции стероид-рецепторных комплексов ядрами во время напряжения возможно, что их пониженный уровень в цитоплазме, обнаруженный нами через 20 часов после нагрузки и удаления надпочечников, связан с тем, что часть из рецепторов находилась в ядрах в момент исследования. Кро-

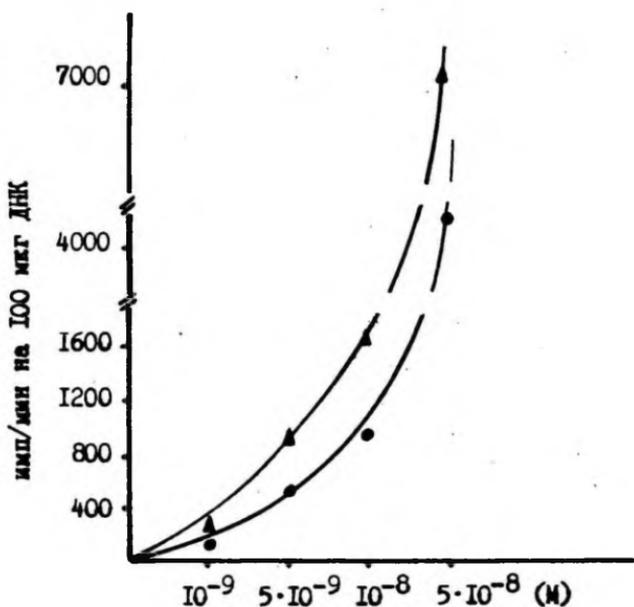


Рис. 2. Содержание глюкокортикоид-рецепторных комплексов в ядрах миокарда в состоянии покоя (●) и после плавания предельной длительности (▲), оцениваемое ядерно-обменным методом. По оси абсцисс - концентрация  $^3\text{H}$ -дексаметазона в инкубационной среде, по оси ординат - количество экстрагируемой из ядер с 0,4 М КС1 - ЭДТА радиоактивности.

ме того, существует возможность, что связывающие места после диссоциации глюкокортикоида не в состоянии связывать гормон в течение некоторого времени. Хотя связывание гормона после диссоциации комплекса в цитозоле зависит от ионной силы среды, комплексы, экстрагируемые из ядер, связывают гормон существенно хуже, независимо от ионной силы среды [9]. Среди факторов, которые определяют уровень рецепторного белка в клетке, наиболее важным является скорость его синтеза в деградации. В эксперименте, где синтез белка блокирован циклогексимином, период полужизни эстрогенового рецептора в матке неполовозрелой крысы оказался равным приблизительно 5 дням. Следовательно, базальный уровень кругооборота этого

рецептора низкий. В результате введения эстрадиола скорость синтеза рецептора может увеличиваться в 20 раз [12]. Соответствующие данные в отношении глюкокортикоидного рецептора в миокарде и скелетных мышцах отсутствуют. Однако обширный отек и другие структурные и биохимические изменения, наблюдаемые в клетках миокарда у истощенных плаванием животных [1], свидетельствуют об ухудшении возможностей функционирования синтетического аппарата.

Определение свободного и связанного с гормоном белка в цитозоле миокарда непосредственно после плавания предельной длительности (2 группа) показывает, что свободная форма рецептора в цитозоле у этих животных практически отсутствует. В то же время содержание связанного с эндогенным гормоном (кортикостероном) рецепторного белка существенно не отличается от этого показателя у животных в состоянии покоя (рис. 3). Физическая нагрузка не влияла на сродство связывания. Таким образом, непосредственно после плавания предельной длительности общее содержание рецепторного белка в цитозоле миокарда является пониженным по сравнению с данными в состоянии покоя. При этом почти весь рецепторный белок связан с гормоном, тогда как у животных в состоянии покоя значительное количество существует в свободной, несвязанной с гормоном форме.

У адреналэктомированных животных плавание предельной длительности приводит к некоторому повышению концентрации дексаметазон-связывающего белка в цитозоле миокарда (рис. 4). Причины этого повышения неясны. Возможно, что данное повышение происходит в результате увеличения количества связывающих мест с более низкой аффинностью, чем это регистрируется в состоянии покоя. На это указывает также некоторое увеличение показателя  $K_d$  у истощенных животных, оцениваемое по наклону на скэтчардовском графике. Однако пока нет оснований утверждать, что существуют факторы, которые могут влиять на связывающие свойства рецептора в условиях *in vivo*. Хотя непосредственно после нагрузки число дексаметазон-связывающих мест в цитозоле миокарда адреналэктомированных крыс является несколько повышенным, способность этих комплексов транслоцироваться в результате термической активации в ядро контрольных животных является пониженной по сравнению со способностью цитоплазматических комплексов контрольных животных (рис. 5). Однако у адреналэктомированных животных на-

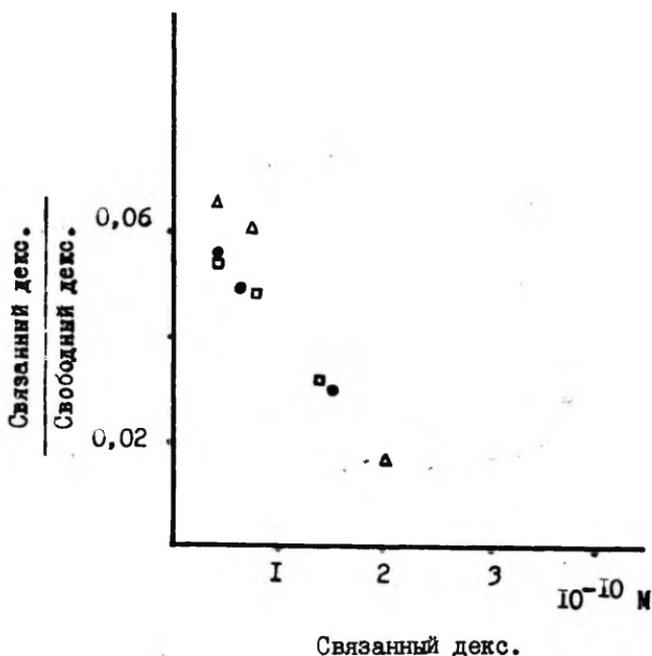


Рис. 3. Содержание дексаметазон-связывающего белка в цитозоле миокарда в состоянии покоя и непосредственно после предельной нагрузки (скэтчардовский график). (●) - связанная с эндогенным гормоном форма рецептора после напряжения:  $K_D \sim 4,1 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $[R_D] \sim 2,8 \times 10^{-10} \text{ M}$ , концентрация белка  $19,2 \text{ мкг/мл}$  (□) - связанная форма рецептора до напряжения:  $K_D \sim 4,3 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $[R_D] \sim 2,8 \times 10^{-10} \text{ M}$ , белок  $17,4 \text{ мкг/мл}$ . (Δ) - свободная форма рецептора до напряжения:  $K_D \sim 3,5 \times 10^{-9} \text{ M}$ ,  $[R_D] \sim 2,7 \times 10^{-10} \text{ M}$ .

грузка плаванием увеличивает способность ядер аккумулировать цитоплазматические комплексы. В настоящее время трудно объяснить те ядерные изменения, которые приводят к нарастанию способности ядер связывать дексаметазон-рецепторные комплексы, причем речь идет о связывании, ингибируемого избытком немеченного гормона.

Так как различия между группами сравнительно небольшие, этот феномен требует дальнейшего изучения.

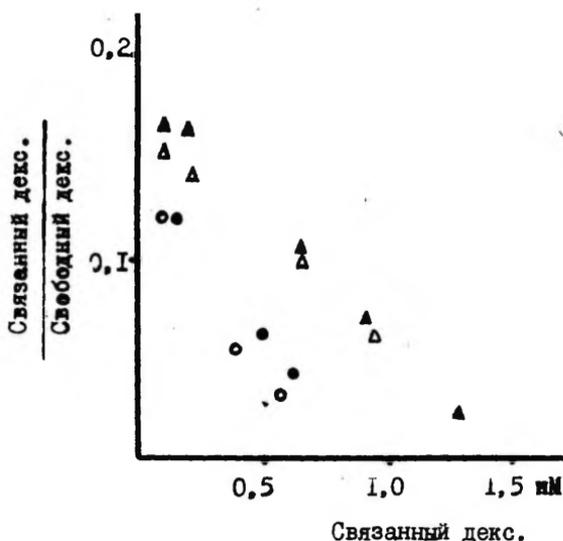


Рис. 4. Скэтчардовский анализ результатов связывания, полученных при инкубации цитозола миокарда адреналэктомированных крыс с дексаметазоном с последующей адсорбцией свободного гормона на угле (затемненные фигуры) и при инкубации осажденного с протамин сульфатом белка с дексаметазоном (открытые фигуры). Круги - данные в состоянии покоя, треугольники - после предельной нагрузки. Концентрация белка в цитозоле у контрольных - 11,2 мг/мл, плававших - 10,3 мг/мл.

В связи с методическими трудностями описанный эксперимент невозможно выполнять на интактных животных. Выполняемые интактными и адреналэктомированными животными нагрузки существенно различаются по длительности. Несравнимо также функционирование молекулярного механизма действия глюкокортикоидов и влияния физической нагрузки на отдельные звенья этого механизма. Эти факторы затрудняют оценку акцепторных способностей ядер миокарда после большой нагрузки. Как свидетельствуют эксперименты, где количество стероид-рецепторных комплексов оценивалось обменным способом, в конце истощающей

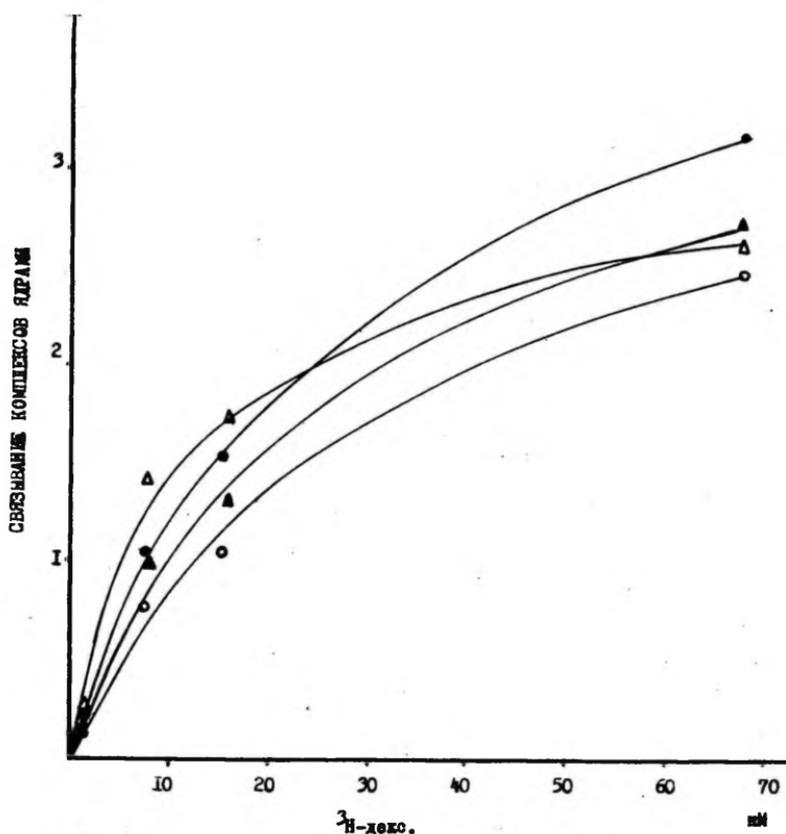


Рис. 5. Связывание цитоплазматических дексаметазон-рецепторных комплексов миокарда контрольных (треугольники) и плававших (круги) животных с ядрами контрольных (открытые фигуры) или плававших животных (затемненные фигуры). По оси абсцисс - концентрация <sup>3</sup>H-дексаметазона в инкубационной среде, по оси ординат - количество связанных ядрами цитоплазматических комплексов в наномолях на 40 мкг ДНК. Определялось связывание, которое ингибируется в присутствии избытка немеченного дексаметазона.

нагрузки у интактных животных содержание этих комплексов в ядрах является повышенным. Эти комплексы аккумулировались в ядрах во время нагрузки, и пока нет данных о динамике этого процесса во время длительного напряжения. Однако ядерно-обменный метод не позволяет сказать, является ли акцепторная способность ядер повышенной, если исследовать их после освобождения от ядерной формы рецептора, как это происходит в результате адреналэктомии. Нами была проведена попытка получить одновременно информацию о связывающей способности цитоплазматического рецептора и интенсивности транслокации комплекса в ядро в состоянии полного истощения. Эти опыты показали, что  $^3\text{H}$ -дексаметазон, введенный в количестве, вызывающем увеличение гормона в организме в пределах физиологических колебаний, транслоцируется в ядро скелетных мышц у истощенных животных равной с контрольными эффективностью. Однако в миокарде количество аккумулированной в ядрах радиоактивности было у истощенных животных меньше.

В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоидная регуляция обмена веществ организма и в частности миокарда, которая имеет существенное значение в обеспечении как срочной, так и долговременной адаптации организма к повышенной физической активности, может нарушиться не только вследствие уменьшения содержания гормона в крови, но и в результате расстройств в механизме реализации гормонального эффекта в тканях. Нами показано на молекулярном уровне, что чрезмерные физические нагрузки вызывают в миокарде определенные расстройства в механизме действия глюкокортикоидов, которые независимо от уровня глюкокортикоидов в крови уменьшают их регуляторное значение. Однако пока неизвестно, какое значение в развитии этих расстройств имеет понижение концентрации гормона. В условиях *in vitro* показано, например, что гормон стабилизирует рецепторный белок и, по видимому, его уровень имеет существенное значение в регуляции синтеза этого белка [7, 8]. Наряду с этим, вероятно, существует и независимый от гормона регуляторный механизм [7]. Эти проблемы, а также реализация биологического эффекта глюкокортикоидов в мишеневых клетках, который согласно общепризнанной схеме заключается в индукции ферментов, требуют еще дальнейшего изучения при различных функциональных состояниях организма. Все же полученные в этом исследовании данные позволяют по-новому оценить механизм развития расст-

роиств гормональной регуляции метаболизма при истощающих физических нагрузках.

### Литература

1. Кыргыз П.К. Катионный обмен миокарда и его гормональная регуляция при истощающих физических нагрузках и тренировке. Автореф. дисс. докт. Таллин, 1975. 55 с.
2. Кыргыз П.К. Функция Na, K-насоса и его кортикостероидная регуляция как факторы, лимитирующие адаптацию сердца к большой нагрузке. - Кардиология, 1976, 16, 9, 15-21.
3. Кыргыз П.К. Характеризация дексаметазон связывающего белка миокарда. - В сб.: Теоретические и методологические проблемы молекулярной кардиологии. М., 1978, 38-41.
4. Anderson J., Clark J.H., Peck E.J. Oestrogen and nuclear binding sites. Determination of specific sites by  $^3\text{H}$  oestradiol exchange. - Biochem. J. 1972, 126, 561-567.
5. Anderson J.N., Peck E.J., Clark J.H. Estrogen-induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. - Endocrinology, 1975, 96, 160-167.
6. Burton K. Determination of DNA concentration with diphenylamine. - In: Methods Enzymology v. XII, (L. Grossman, K. Moldave eds.) Academic Press, 1968, 163-168.
7. King R.J.B. Intracellular reception of steroid hormones. - Essays Biochem. 1976, 12, 41-76.
8. King R.J.B., Mainwaring W.J.P. Steroid-Cell Interaction. Butterworth, London, 1974.
9. Krieger N.S., Middlebrook J.L., Aronow L. Effect of salt on reversibility of glucocorticoid receptor binding. - J. Steroid Biochem. 1976, 7, 395-399.
10. Leung K., Munck A. Peripheral actions of glucocorticoids. - Ann. Rev. Physiol. 1975, 37, 245-272.
11. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A. L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. - J. Biol. Chem. 1951, 193, 265-275.

12. Sarff M., Gorski J. Control of estrogen binding protein concentration under basal conditions and after estrogen administration. - *Biochemistry*, 1971, 10, 2557-2563.
13. Zava D.T., Harrington N.Y., McGuire W.L. Nuclear estradiol receptor in the adult rat uterus: a new exchange assay. - *Biochemistry*, 1976, 15, 4292-4397.

THE EFFECT OF EXHAUSTIVE PHYSICAL EXERTIONS ON THE  
MOLECULAR MECHANISM OF GLUCOCORTICOID ACTION IN THE  
HEART AND SKELETAL MUSCLES

P. Körge, A. Eller, S. Timpmann, E. Seppet

S u m m a r y

Experiments on intact and adrenalectomized rats were carried out in order to investigate the effect of exhaustive physical exertions on the molecular mechanism of glucocorticoid action in heart and skeletal muscle. It was demonstrated that exhaustive exertions caused certain disturbances in the molecular events of glucocorticoid action in the heart and red skeletal muscle. The amount of dexamethasone binding sites in the heart and red skeletal muscle cytosol of adrenalectomized rats was decreased when it was determined 20 hrs. after exertion and adrenalectomy was performed within 30 min after the end of swimming. Precipitation of the binding protein with protamine sulfate and subsequent determination of free and hormone bound proteins demonstrated that the concentration of dexamethasone binding protein is decreased in the heart cytosol due to the decrease of uncharged form during extreme exertion. Exchange assay revealed that the amount of complexes accumulated in the heart nuclei was higher in the rats investigated after exertion compared with sedentary controls. In conclusion: the obtained results showed the efficiency and stability of glucocorticoid regulation of the heart metabolism and function are limited not only with the supply of hormone, but to a considerable extent, with the functional stability of the mechanism through which hormone realizes its biological effect in the heart cells during increased physical activity.

СОДЕРЖАНИЕ ЦАМФ В НАДПОЧЕЧНИКАХ У КРЫС ПРИ  
ФИЗИЧЕСКОМ УТОМЛЕНИИ И ПРИ ДРУГИХ  
ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ

М.Х. Войнова, М.Ф. Бондаренко

Кафедра патологической физиологии ЦОЛИУ врачей. Москва

В опытах на крысах показано, что при сильном физическом утомлении в результате плавания в течение 8 часов у крыс в надпочечниках увеличивалось содержание циклического 3,5-АМФ. Это увеличение было выражено преимущественно в мозговом слое надпочечников. Изменение содержания ЦАМФ в надпочечниках у крыс наблюдалось также при иммобилизационном стрессе. Показано, что содержание ЦАМФ в надпочечниках связано не только с обменом катехоламинов, но и с содержанием инсулина в организме.

Значение ЦАМФ, как универсального посредника гормональных воздействий на эффекторную клетку, выступающего в роли одного из компонентов рецепторной субстанции, широко обсуждается в литературе. В надпочечниках ЦАМФ участвует в регуляции биосинтеза кортикостероидов под влиянием АКТГ. Через ЦАМФ могут осуществляться также холинэргические влияния на синтез катехоламинов в мозговом слое надпочечников [4]. В предыдущем нашем исследовании было показано, что мышечное утомление, развивавшееся у крыс при длительной физической нагрузке, сочеталось с изменениями кортикостероидов в крови и угнетением биосинтеза катехоламинов в надпочечниках [2]. Практически не изучен вопрос о роли ЦАМФ при мышечном утомлении. В связи с этим мы поставили перед собой следующие задачи. Во-первых, дать характеристику содержания ЦАМФ в надпочечниках при чрезмерной физической нагрузке и при состояниях напряжения. Во-вторых, проследить особенности влияния различных воздействий на содержание ЦАМФ в надпочечниках, в

частности при дефиците катехоламинов, вызванном введением резерпина, а также при недостаточности инсулина в организме (экспериментальный сахарный диабет).

#### Материалы и методы исследования

Использованы беспородные крысы-самцы весом 200-250 г. Крысы плавали в специальных бачках при температуре 30-32° в течение 4-8 часов. По окончании плавания или через двое суток крыс забивали путем декапитации. Для воспроизведения имобилизационного стресса крыс растягивали в течение 1 часа на специальных станках. После чего крыс декапитировали. Одновременно декапитировали контрольных интактных животных. В гипоталамусе, в цельном надпочечнике, а также отдельно в корковом и мозговом слоях его исследовали содержание цАМФ радиоиммунным методом с использованием набора реактивов фирмы АМЕРШАМ (Англия). Разделение коркового и мозгового слоя надпочечников проводили после надреза капсулы легким сжатием и выдавливанием мозгового слоя. Однако из-за отсутствия гистологического контроля разделение на корковый и мозговой слой следует считать условным. Извлеченную ткань быстро растирали в охлажденной ступке в присутствии трис-буфера (рН 7,4) и ЭДТА. Гомогенат переносили в пробирки и кипятили на водяной бане в течение 4-х минут. В каждую пробу помещали либо целые надпочечники, либо ткань коркового или мозгового слоя (от двух крыс). Объем трис-буфера составил 1,2 мл для гипоталамуса и цельного надпочечника и 0,7 мл для коры или мозгового слоя. Пробу охлаждали и центрифугировали на холоду. По 0,3 мл центрифугата замораживали при -20° и в последующем проводили радиоиммунологическое исследование. Диабет вызывали у крыс в/в введением аллоксана (2% р-р из расчета 0,2 мл/100 г веса). Резерпин вводили внутривентриально через день по 0,2 мг/100 г веса (Raussey1, Венгрия).

#### Результаты и их обсуждение

В I-й серии опытов (табл. I) было показано, что в гипоталамусе через 4 ч после начала плавания наблюдалось нарастание содержания цАМФ. Через 8 часов существенных сдвигов выявлено не было. Через 2 суток после окончания плавания концентрация цАМФ в гипоталамусе была такой же, как в контрольных исследованиях. В надпочечниках, при плавании крыс в

Таблица 1  
Содержание цАМФ в тканях при физическом утомлении  
у крыс (пмоль/г)

Группа крыс	Гипоталамус	Надпочечники
Интактные	3557 $\pm$ 399 (12)	2083 $\pm$ 460 (13)
Плавание 4 часа	4882 $\pm$ 687* (10)	3353 $\pm$ 668 (10)
Плавание 8 часов	4029 $\pm$ 578 (11)	4018 $\pm$ 512** (10)
Плавание 8 час. отдых 2 суток	3519 $\pm$ 525 (7)	2229 $\pm$ 482 (8)

В скобках указано число исследованных крыс.

течение 4-х часов, значительных изменений содержания цАМФ не наблюдалось, однако, через 8 ч плавания оно статистически достоверно увеличивалось. Через 2 суток после окончания плавания концентрация цАМФ в надпочечниках возвращалась к исходному уровню. Во 2-й серии исследований производили раздельное определение содержания цАМФ в корковом и мозговом слое надпочечников (табл. 2). При 8-часовом плавании содер-

Таблица 2  
Содержание цАМФ в корковой и мозговой части  
надпочечников у интактных и плававших 8 час.  
крыс (пмол/г)

Зона надпочечников	Число исследований	Интактные крысы	Плававшие 8 час.
Корковый слой	17	2407 $\pm$ 350	2125 $\pm$ 164
Мозговой слой	10	997 $\pm$ 141	1890 $\pm$ 210**

\*\* - различия статистически достоверны по сравнению с данными у интактных крыс ( $p < 0,05$ )

\* - различия статистически вероятны по сравнению с данными у интактных крыс ( $0,1 > p > 0,05$ )

жание цАМФ в корковом слое практически не менялось, в то время как в мозговом слое надпочечников оно было значительно увеличено.

Нарастание цАМФ в надпочечниках отмечено не только при чрезмерном мышечном утомлении, для которого характерно истощение биосинтеза катехоламинов в надпочечниках [1, 2], но и при иммобилизационном стрессе, проводившемся в течение I часа. В этих условиях истощение катехоламинов в мозговом слое надпочечников еще не наступает. Состояние напряжения, как и при мышечном утомлении, приводило к увеличению содержания цАМФ в надпочечниках у интактных крыс и у крыс с аллоксановым диабетом. Однако в группе крыс с аллоксановым диабетом количество цАМФ в надпочечниках было ниже, чем в контрольной группе. Т.е. уровень инсулина в организме также отражается на содержании цАМФ в надпочечниках. Резкое истощение катехоламинов в депо вызывали введением резерпина 7 крысам. У 3 из них содержание цАМФ определяли после иммобилизационного стресса. Содержание цАМФ в надпочечниках составило в среднем 2364 и 1930 пмоль/I г ткани.  $H_0$  соотношение веса надпочечников к весу крыс после введения резерпина было в 3 раза больше, чем в предыдущих группах. С учетом веса крыс и надпочечников относительное содержание цАМФ в надпочечниках значительно выше. Это свидетельствует об интенсивных обменных процессах, происходящих в надпочечниках у крыс после введения резерпина.

Увеличение цАМФ, выявленное преимущественно в мозговом слое надпочечников у крыс, плававших в течение 8 часов, а также возрастание его при иммобилизационном стрессе является, видимо, компенсаторной реакцией, связанной с повышением чувствительности адренэргических рецепторов вследствие снижения содержания катехоламинов в тканях. Подобные взаимоотношения были описаны для других тканей. В частности известно, что адренэргическая химическая денервация сопровождалась увеличением цАМФ в аксонах, вызванным недостаточным уровнем активации адренорецепторов [5]. Частично повышение цАМФ в надпочечниках могло быть связано и с участками коры надпочечников, не достаточно полностью удаленными от мозгового слоя. В отличие от надпочечников в поздние сроки исследования (через 8 часов плавания) изменения в содержании цАМФ в гипоталамусе не выявлены.

В настоящее время мы не располагаем данными, показывающими, с какими рецепторами может быть связано описанное выше увеличение содержания цАМФ в мозговом слое надпочечников. Возможно, они связаны с рецепторами, реагирующими на измене-

ние содержания катехоламинов в организме и участвующими в регуляции синтеза катехоламинов.

Таблица 3

Содержание цАМФ в надпочечниках у крыс при иммобилизационном стрессе и уровень глюкозы в крови (в пмоль/г и мг% соотв.)

Группы крыс	цАМФ	Глюкоза
Интактные	1840 $\pm$ 328 (10)	71,0 $\pm$ 8,5 (10)
Интактные + стресс	3869 $\pm$ 673 <sup>ЖЖ</sup>	85,8 $\pm$ 9,2 (13)
Диабетические	1062 $\pm$ 122 <sup>Ж</sup> (7)	243 $\pm$ 50 (7)
Диабетические + стресс	2154 $\pm$ 359 <sup>ЖЖ</sup> (6)	210,6 $\pm$ 80 (6)

ЖЖ - статистически достоверное возрастание при стрессе (p < 0,05)

Ж - статистически вероятные изменения по сравнению с интактными крысами (0,1 > p > 0,05)

Мы полагаем, что эти изменения не являются специфическими, проявляющимися только при чрезмерной мышечной нагрузке. На модели иммобилизационного стресса выявлена аналогичная направленность сдвигов. Сахарный диабет представлял интерес как контрольное исследование в том плане, что при этой форме патологии недостаточность инсулина приводит к нарушению мембранной проницаемости и затруднению доступа тирозина, в частности для синтеза катехоламинов. При этой патологии стресс приводил при исходных низких цифрах к увеличению содержания цАМФ в надпочечниках. Острая недостаточность катехоламинов, вызванная введением резерпина, приводила к относительному увеличению содержания цАМФ в надпочечниках, не изменявшемуся при состоянии напряжения. Показательны изменения концентрации глюкозы в крови у обследованных крыс. Если в контрольной группе отмечено повышение глюкозы в крови при иммобилизационном стрессе, то при сахарном диабете и при нагрузке резерпином стресс не приводил к повышению глюкозы в крови, что вызвано глубокими нарушениями углеводного обмена, тесно связанного с обменом катехоламинов.

Полученные результаты свидетельствуют, что изменения содержания цАМФ в надпочечниках закономерно выявляются при мы-

печном утомлении и при других состояниях напряжения и что на содержании цАМФ в надпочечниках отражаются не только изменения обмена катехоламинов, но и уровень инсулина в организме.

#### Литература

1. Кассиль Г.Н., Вайсфельд И.Л., Матлина Э.Ш., Шрейберг Г.Л. Гуморально-гормональные механизмы регуляции функций при спортивной деятельности. М. Наука, 1979.
2. Матлина Э.Ш., Шрейберг Г.Л., Войнова М.Х., Дунаева Л.П. Взаимосвязь катехоламинов и кортикостероидов в процессе мышечного утомления. - Физиол. ж. СССР, 1978, 2, 171-175.
3. Biglieri E.G. A perspective on aldosterone abnormalities. - Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1976, 5, 4, 399-410.
4. Guidotti, A., MaO C.C., Costa E. Trans-synaptic regulation of tyrosine hydroxylase in adrenal medulla: possible role of cyclic nucleotids. In: Frontiers in catecholamine research, Pergamon Press. N.Y. 1974, 231-236.
5. Iporn J.R., Wolfe B.B., Handern T.K., Molinaff, P. Supersensitivity of rat cerebral cortex pre- and post-synaptic effects of 6-hydroxydopamine at noradrenergic synapses. - Mol. Pharmacol., 1977, 13, 1170-1180.
6. Sutherland E.W., Robinson G.A. The role of cyclic 35-AMP in response to catecholamines and other hormones. - Pharm. Rev., 1966, 18, 1, 145-161.

#### THE CONTENT OF CYCLIC AMP IN RAT SURRENALS UNDER PHYSICAL FATIGUE AND UNDER OTHER LOADING ON ORGANISM

M.Ch. Voinova, M.F. Bondarenko

#### S u m m a r y

After severe physical loading it was shown that the content of cyclic AMP was increased. This increase was mainly expressed in medula surrenals. The content of the cyclic AMP in rat surrenals was also changed after immobilize stress and after several pathological states. The cyclic AMP content in surrenals was connected not only with the catecholamine metabolism but with the level of insulin in organism.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ  
ДЛИТЕЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ АЭРОБНОГО И  
АЭРОБНО-АНАЭРОБНОГО ХАРАКТЕРА

Матсин Т.А.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория  
по основам мышечной деятельности ТГУ

Среди совокупности факторов, обуславливающих достижения спортсмена по видам выносливости, ведущее значение приобретают возможности функциональных систем.

Функциональные возможности выражаются а) в уровне предельной мобилизации соответствующих функций, имея в виду не отдельные параметры, а уровень функций в целом, б) в предельной длительности поддержания функциональной активности на необходимом уровне. Последнее можно обозначить термином "функциональная устойчивость", которая рассматривается нами как способность организма сохранять достаточно высокую функциональную активность различных систем в течение длительного времени, с тем чтобы обеспечить выполнение двигательных или других задач и избежать нарушения "жестких" констант внутренней среды организма /2,8/.

В дальнейшем представим обсуждение результатов ранее опубликованных нами экспериментальных работ /8,9,10,11,12/ по вопросам функциональной устойчивости.

Результаты исследования физиологических функций при выполнении стандартизированных равномерных нагрузок длительностью 30 мин - ЧСС в зоне 170-180 уд/мин; 60 мин - ЧСС в зоне 160-170 уд/мин; 90 мин - ЧСС 150-160 уд/мин на велоэргометре (n = 12; бегуны на средние и длинные дистанции) позволяют по показателям ЧСС, ПК и динамике лактата в крови сделать вывод, что использованные нагрузки имели преимущественно аэробный (нагрузки 90 и 60 мин.) и смешанный аэробно-анаэробный характер (нагрузка 30 мин.). При двух более длительных работах не превышались уровни (по средним показателям достигнутых наивысших величин) ЧСС - 170 уд/мин, ПК -

70% от МПК, лактата - 35 мг%. Совершение 30-минутной работы обусловило повышение ЧСС выше 175 уд/мин, ПК - выше 80% от МПК и лактата - выше 40 мг%. Предлагается наряду с оценкой уровня ЧСС и концентрации лактата в капиллярной крови в качестве выражения "включения" анаэробной энергетики использовать определение процентуальной величины ПК от МПК /17,32/. С использованием метода определения  $\text{Exs CO}_2$ , описанного Margaria /29/, при совершении ступенчато повышающихся нагрузок на велоэргометре нелинейное увеличение излишка, выделяемого  $\text{CO}_2$  у наших испытуемых, выявилось при ПК в диапазоне 67,2%  $\pm$  74,4% от МПК. Итак, из использованных нами длительных нагрузок на велоэргометре мощность 30-мин. работы входит в надпороговую зону, а мощность двух более длительных работ остается ниже пороговой. Нагрузки были преодолены данным контингентом без проявления выраженного "некомпенсированного" утомления /15/. Об этом свидетельствует отсутствие случаев снижения темпа педалирования исследуемыми в течение всех трех нагрузок.

Анализ динамики ПК во время длительных равномерных нагрузок выявил после фазы вработывания два рабочих уровня ПК. Наличие двух рабочих уровней ПК и некоторое снижение этого показателя при переходе от первого уровня ко второму при поддержании постоянного уровня внешней работы свидетельствует о существовании возможности "оплаты"  $\text{O}_2$ -дефицита, возникшего в период вработывания по ходу нагрузок умеренной мощности. Снижение рабочего уровня ПК при надпороговой нагрузке (30 мин.) в условиях несоответствия ПК кислородному запросу отражает изменения соотношения между аэробными и анаэробными процессами. Вероятно, это связано с обеспечением постоянства темпа педалирования при использованном сопротивлении велоэргометра.

Результаты нашего исследования подтверждают данные /21, 27,31/ о повышении содержания кортизола в плазме крови в течение первых тридцати минут длительных нагрузок умеренной мощности. Достоверность повышения уровня кортизола в крови в начале работы увеличивается вместе с повышением мощности нагрузки. Так, при 30-мин. (ПК 83,4%  $\pm$  1,9% от МПК) и 60-мин. работе (ПК 67,6  $\pm$  2,1% от МПК) достоверность повышения уровня кортизола в крови по  $t$  - критерию Стьюдента составила 99% ( $P < 0,01$ ), а при 90-мин. работе (ПК 57,7%  $\pm$  1,5% от МПК) - 95% ( $P < 0,05$ ).

В литературе отмечается, что заметное усиление продукции лактата происходит при нагрузках, требующих увеличения уровня ПК до 65-90% от МПК /20,25/. Показано существование обратной зависимости между анаэробными процессами и адренокортикальной активностью при физических нагрузках /3/, подтверждающее участие кортикостероидов в регуляции соотношения между анаэробным гликогенолизом и процессами окисления во время мышечной работы. В нашем исследовании эта закономерность проявляется в случаях достоверного снижения концентрации лактата по ходу нагрузки при двух более длительных из них. Коэффициент корреляции между уровнем кортизола и концентрацией лактата в крови в конце 60-мин. работы  $r = -0,690$ . При 90-мин. работе образование лактата находилось в обратной зависимости с увеличением уровня кортизола в крови к 30-й минуте нагрузки,  $r = -0,620$  ( $P < 0,05$ ). Однако интенсивность образования лактата в начальной стадии нагрузки и уровень стимуляции адренокортикальной активности находится в положительной корреляции. Об этом свидетельствует коэффициент корреляции между уровнями лактата и кортизола в крови на 15-й мин. 30-минутной нагрузки,  $r = 0,740$ .

Корреляционный анализ полученных данных позволяет охарактеризовать взаимосвязь между основными показателями работоспособности при совершении длительных нагрузок. Потребление кислорода и  $O_2$ -пульс при длительной работе в трех изученных зонах ЧСС поддерживался на более высоком уровне у испытуемых с наиболее высокими показателями ООС и МПК. Испытуемые с наиболее высокими показателями ООС и МПК, отражающими уровень адаптации к длительной работе, отличались более высоким и стабильным уровнем адренокортикальной активности при длительной работе по показателям кортизола и кортикостерона в крови, а также экскреции 17-ОКС. Это согласуется с результатами многочисленных исследований /1,3,22,28,30/, в которых отмечается взаимосвязь между уровнем тренированности и поддержанием адренокортикальной активности при выполнении длительных физических нагрузок. Между уровнем кортизола и кортикостерона в крови и экскрецией 17-ОКС отмечалась положительная коррелятивная связь при всех трех нагрузках ( $r = 0,620$  до  $0,840$ ).

Наиболее характерной чертой, сигнализирующей о снижении функциональной устойчивости организма при использованных на-

ми велоэргометрических нагрузках, является снижение максимального артериального давления (АД) к концу нагрузок. Степень выраженности этого снижения была в положительной связи с уменьшением уровня экскреции I7-ОКС при 60-мин. работе ( $r = 0,639$ ) и 90-мин. работе ( $r = 0,710$ ). Это согласуется с результатами А.А. Виру, Э.А.Виру /4/, которые наблюдали значительное уменьшение реакции АД на дополнительную нагрузку после нагрузок различной длительности в случаях понижения выделения кортикоидов с мочой. Влияние уровня глюкокортикоидов в крови на такие гемодинамические показатели, как минутный объем сердца, время изгнания, отношение периода изгнания к периоду напряжения и внутрисистолический показатель, установлено при выполнении различных нагрузок на велоэргометре в работах М.П.Можкина /14/ и некоторых других работах /6,7/. Не вызывает сомнения, что изменение уровня перечисленных выше гемодинамических показателей находит отражение в изменении реакции АД по ходу длительной работы.

Результаты исследования физиологических функций при выполнении тренировочных нагрузок бегунами на средние и длинные дистанции ( $n = 20$ ) и лыжниками ( $n = 10$ ), включающие различные виды длительного бега, позволяют судить о срочном воздействии тренировочной нагрузки на организм спортсмена. Выявилось, что увеличение как интенсивности, так и объема одиночной беговой нагрузки в отношении средних величин этих характеристик, применяемых на соответствующем тренировочном этапе, приводит к более выраженному снижению адренкортикальной активности. Применялся темповый бег длительностью менее 1 ч. (14 км) и бег в среднем темпе длительностью около 1 ч. (14 км), 2 ч. (24 км) и 3 ч. (33 км). Достоверного снижения экскреции I7-ОКС не наблюдалось при беге в среднем темпе длительностью менее 1 ч. Бег в среднем темпе на 14 км не обусловил существенного сдвига в содержании лактата в крови, потребление кислорода соответствовало 68% от МПК. В связи с этим возникает вопрос, была ли такая нагрузка вообще достаточной для спортсменов, чтобы активизировать гипофизарно-адренкортикальную систему. По данным Davies, Few /21/, физическая нагрузка обуславливает повышение содержания кортизола в крови в случае, если расход энергии по критерию ПК соответствует 60% от МПК. При нагрузках, обуславливающих меньший расход энергии, они наблюдали во время длительной ра-

боты снижение содержания кортизола в крови, что можно связывать с угнетающим действием монотонности **ситуации. Рассматриваемая** нагрузка обусловила расход энергии по потреблению кислорода выше 60% от уровня МПК. Однако **Hartley** и др. /23/ и **Keibel** /26/ не наблюдали у спортсменов повышения концентрации II-ОКС в крови во время работ, обусловивших повышение ПК до 70% и 80% от МПК соответственно. Таким образом, не **исключена** возможность, что бег в среднем темпе на 14 км был недостаточным для активации гипофизарно-адренокортикальной системы.

При темповом беге на 14 км ПК соответствовало 92% от МПК. Данные многочисленных исследований /21,23,26/ не позволяют сомневаться в том, что такая нагрузка усиливает активность гипофизарно-адренокортикальной системы. Снижение экскреции I7-ОКС при этом, по-видимому, обусловлено сменой первоначального усиления активности этой системы с последующим угнетением ее.

При увеличении длительности бега в среднем темпе от одного до двух часов обнаруживается также существенное снижение уровня экскреции I7-ОКС.

Итак, наиболее **резистентным** оказался организм к беговой нагрузке, которая характеризуется средней интенсивностью и длительностью.

Разделение 20 бегунов, участвовавших в темповом беге на 14 км, на две группы по спортивной квалификации, в первой - 10 бегунов I разряда и мастеров спорта (МПК -  $63,4 \pm 1,5$  мл.  $\text{кг}^{-1} \cdot \text{мин.}^{-1}$ ), а во второй - 10 бегунов II и III разряда (МПК -  $53,6 \pm 2,0$  мл.  $\text{кг}^{-1} \cdot \text{мин.}^{-1}$ ), - позволило охарактеризовать зависимость функциональной устойчивости адренокортикальной системы от тренированности исследуемых. Пробегание одинаковой дистанции при ЧСС  $170 \div 176$  уд/мин обусловило в группе бегунов II и III разряда более резкое понижение экскреции I7-ОКС, чем в группе бегунов I разряда и мастеров спорта ( $P < 0,05$ ). У более квалифицированных бегунов отмечаются в конце дистанции темпового бега более высокие показатели ПК и  $O_2$ -пульса. Использование аэробных возможностей при беге на более высоком уровне позволило более тренированным бегунам преодолеть дистанцию темпового бега с меньшим вовлечением анаэробных источников энергии по сравнению с менее тренированными. Более высокий уровень поддержания адренокор-

тикальной активности сочетался в группе более тренированных бегунов с высоким использованием аэробных возможностей. Это сочетание нашло свое выражение в корреляции между уровнем экскреции 17-ОКС во время бега и средней скоростью пробега-ния дистанции ( $r = 0,850$ ).

**Увеличение** объема длительного бега до 33 км в эксперименте с лыжниками ( $n = 10$ ) позволило нам судить об изменениях глюкокортикоидной активности во время нагрузки на основе изменения уровня кортизола в крови и четырех проб мочи, две из которых отражают изменения уровня экскреции кортикоидов во время самой нагрузки. Использование в качестве испытуемых лыжников-гонщиков высокой спортивной квалификации (мастера спорта) обосновано тем, что нагрузки подобного характера (бег по сильно пересеченной местности) и длительности (2 ÷ 3 ч.) являются в тренировке лыжников-гонщиков в начале подготовительного периода наиболее применяемыми.

По мере пробега дистанции происходило увеличение показателей аэробного обмена и ЧСС. Более резкое увеличение этих показателей в конце нагрузки мы объясняем увеличением степени пересеченности трассы с одной стороны. Концентрация лактата повысилась к концу дистанции до  $43,5 \pm 4,0$  мг%, что свидетельствует об умеренном включении анаэробного гликогенолиза при неполной компенсации кислородного запроса при данной нагрузке, характеризующейся ЧСС от 160 до 180 уд/мин и средней скоростью передвижения 4,05 м/с (4 мин. 10 сек. в среднем на км). Параметры дыхания и газообмена вмещаются в средние показатели для данной скорости бега, установленные В.С. Фарфелем и сотр. /16/ при беге на тротуаре. Потребление кислорода увеличивалось по ходу пробега дистанции, вместе с тем повышалась кислородная стоимость /13/ пробега километра дистанции. Так называемый  $O_2$ -приход /5/ при пробегании 1 км составил на 10-ом км  $8,72 \pm 0,65$  л  $O_2$ , а на 33-м км  $13,64 \pm 0,85$  л  $O_2$  ( $P < 0,05$ ).

В литературе довольно часто отмечается понижение суммарной экскреции 17-ОКС по мере увеличения длительности нагрузки /1,19,30/. Снижение экскреции 17-ОКС установилось у одной части лыжников уже на основании пробы мочи, собранной на 20-м км дистанции, у другой части - в конце кросса. Как уже было отмечено, снижению адренокортикальной активности при длительных нагрузках предшествует период повышенной ак-

тивности. У испытуемых, у которых снижение экскреции I7-ОКС обнаруживалось раньше, период повышенной адренокортикальной активности истекал, вероятно, более быстро. Если это так, то мы можем считать, что функциональная устойчивость гипофизарно-адренокортикальной системы у них меньше, чем у испытуемых, у которых снижение экскреции I7-ОКС наступало в конце дистанции или вообще не наступало. Правомерность такого подхода оправдывается обнаружением корреляции между углом наклона I7-ОКС при беге на 33 км и показателем аэробной работоспособности - МПК ( $r = -0,741$ ), а также показателем спортивного мастерства по успешности выступления на предшествующих исследованию соревнованиях - "суммой мест" ( $r = 0,678$ ). Корреляционный анализ выявил также, что чем выше мастерство лыжников, тем больше они могут повысить интенсивность окислительных процессов в конце длительного упражнения (кросса) и тем меньше при этом нужно применять анаэробные процессы (лактат повышается меньше).

В целях решения второй задачи, поставленной перед настоящим исследованием, которая заключалась в изучении особенностей функциональной устойчивости гипофизарно-адренокортикальной системы и развития **аэробной работоспособности** у высококвалифицированных лыжников-гонщиков ( $n = 5$ , мастера спорта) в процессе тренировки, использовались наблюдения в лабораторных условиях и естественных условиях спортивной тренировки.

Результаты лабораторных наблюдений, которые проводились с учетом отражения воздействия основных этапов подготовительного периода в конце мая, октябре и декабре, свидетельствуют о существенном развитии показателей работоспособности у лыжников-гонщиков под влиянием систематического воздействия физических нагрузок. Наиболее важными показателями развития тренированности являются сдвиги, отражающие увеличение функциональных возможностей организма в сфере энергообеспечения длительной физической активности (аэробная работоспособность по абсолютному и относительному показателю МПК). Увеличение МПК было сопряжено с повышением эффективности газообмена, увеличивался коэффициент использования  $O_2$ . О повышении функциональных возможностей кардио-респираторной системы свидетельствует также увеличение максимального  $O_2$ -пульса.

Наиболее характерные черты развития уровня работоспособности, заключающиеся главным образом в повышении функциональной устойчивости организма, выявились при совершении экспериментальных тренировочных нагрузок.

При беге по пересеченной местности на 33 км /конец мая/, беге на лыжероллерах на 32 км /октябрь/ и беге на лыжах на 40 км ЧСС достигла зоны  $175 \pm 5$  уд/мин. Несколько изменялся характер мышечной работы при переходе от бега по пересеченной местности к бегу на лыжероллерах и к бегу на лыжах.

Снижение образования молочной кислоты вместе с повышением использования аэробных возможностей /по % ПК от МПК/ на последующих экспериментальных тренировочных занятиях свидетельствует о повышении порога анаэробного обмена под влиянием примененных в подготовительном периоде тренировочных средств.

На четвертом круге бега на лыжероллерах выявилось достоверное снижение **средней** скорости бега и ПК, причем  $O_2$ -приход на пробегание 1 км дистанции уменьшился с 15,4 л до 14,0 л. Сопряженность перечисленных сдвигов со снижением уровня экскреции 17-ОКС на второй половине дистанции свидетельствует о снижении функциональной устойчивости организма. Таким образом, несмотря на **развитие** функциональных возможностей организма, отражающееся в повышении предельного уровня мобилизации аэробной производительности /МПК/, уровень функциональной устойчивости организма оказался неадекватным требованиям примененной нагрузки. Необходимо подчеркнуть, что уровень функциональных возможностей организма, позволяющий поддерживать ПК в пределах 80% от МПК в течение нескольких часов, свойствен лишь исключительно высокотренированным спортсменам по выносливости /18,24/.

Результаты исследований, проведенных в декабре, указывают на переход срочных явлений адаптации организма в **долгосрочные**. Об этом свидетельствует сочетание дальнейшего повышения уровня МПК и процента использования МПК при длительной нагрузке с достижением качественно нового уровня функциональной устойчивости организма. Поддержание постоянной средней скорости бега на лыжах и уровня ПК сопряжено со стабильным уровнем экскреции 17-ОКС во время нагрузки и в восстановительный период.

## Заключение

Выполнение равномерных физических нагрузок аэробного и аэробно-анаэробного характера при уровне потребления кислорода 55-90% от индивидуального максимума и частоты сердечных сокращений 150-180 уд/мин вызывает достоверное увеличение адренокортикальной активности у высокотренированных спортсменов. Увеличение продолжительности равномерной физической нагрузки при уровне потребления кислорода 55-70% от индивидуального максимума и частоты сердечных сокращений 150-170 уд/мин более 30-40 мин приводит к смене первоначального повышения адренокортикальной активности снижением до исходного уровня на втором часу работы. Первоначальное повышение адренокортикальной активности согласуется по степени выраженности с увеличением концентрации лактата в крови, в ходе дальнейшей работы повышенный и стабильный уровень глюкокортикоидной активности коры надпочечников взаимосвязан со скоростью устранения первоначально повышенного содержания лактата в крови. Снижение функциональной устойчивости тренированного организма при совершении длительных равномерных физических нагрузок выявляется наряду с изменением глюкокортикоидной функции коры надпочечников в снижении эффективности деятельности сердечно-сосудистой системы, выражающейся в снижении артериального давления и  $O_2$ -пульса. Интенсивность снижения адренокортикальной активности при совершении многочасовой беговой нагрузки имеет отрицательную связь с уровнем МПК и спортивными результатами. Увеличение как интенсивности, так и объема одиночной длительной беговой нагрузки в отношении средних величин характеристик интенсивности и объема применяемых на соответствующем этапе средств темпового и длительного бега усиливает степень снижения адренокортикальной активности по показателю экскреции I7-ОКС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виру А.А.—В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, I. Тарту, 1969, 2I.
2. Виру А.А.—В кн.: Совершенствование специальной выносливости спортсмена. М., 1974, 3I.
3. Виру А.А. Функции коры надпочечников при мышечной деятельности. М., 1977.
4. Виру А.А., Виру Э.А.—Уч. зап. Тартуск. гос. ун-та, вып. I54. Тарту, 1964, 73.
5. Волков Н.И., Ширковец Е.А.—В кн.: Биоэнергетика. Л., 1973, I9.
6. Казин Э.М., Дьячков В.А., Лурье С.Б., Мошкин М.П.—В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, 5. Тарту, 1975, 63.
7. Колпаков М.Г., Казин Э.М., Блинова Н.Г., Мошкин М.П., Маркель А.Л.—В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, 2. Тарту, 197I, IOI.
8. Матсин Т.А., Виру А.А. — Теория и практика физ. культуры, 1978, II, I9.
9. Матсин Т.А., Виру А.А. — Физиология человека, 1980.
- IO. Матсин Т.А., Виру А.А., Пярнат Я.П.—В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, 6. Тарту, 1975, 2I9.
- II. Матсин Т.А., Виру А.А., Нурмекиви А.А.—В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, 7. Тарту, 1977, I46.
- I2. Матсин Т.А., Кинкс Х.В., Виру А.А. — Теория и практика физ. культуры, 198I, № 2, 23.
- I3. Михайлов В.В., Петров С.В., Тюрин Ю.Д.—В кн.: Биоэнергетика. Л., 1973, IO7.
- I4. Мошкин М.П. Автореф. дисс. канд. Алма-Ата, 1973.
- I5. Фарфель В.С.—В кн.: I3-я всесоюзная конференция по физиологической и биохимической характеристике циклических видов спорта. Таллин, 1974, 230.
- I6. Фарфель В.С., Анищенко В.С., Куренков Г.И., Яхонтов Б.О.—В кн.: Биоэнергетика. Л., 1973, 23I.

17. Åstrand P.O. - Teor.Praxe tel.Vych. , 1968, 16, 7-12.
18. Åstrand P.-O., Rodahl K.-In: Textbook of Work Physiology. New-York e.c.1970.
19. Bugard P., Plas F., Chailley-Bert P., Henry M. - "Rev. Path. Gen.", 1961, 61, 159.
20. Davies C.T.M., Barnes C.A. - Int.Z.angew. Physiol. , 1972, 30, 247.
21. Davies C.T.M., Few I.D. - J.Appl.Physiol. , 1973, 35, 888.
22. Garraz G., Pin G., Beriel H. - Med.Educ.Phys. Sport , 1960, 34, 299.
23. Hartley S.H., Mason J.W., Hogan R.P., Jones L.G. and Kotchen T.A., Mougey E.G., Wherry F.E., Pennington L.L., Ricketts P.T. - J. Appl.Physiol. , 1972, 33, 607.
24. Hedman R. - Acta Physiol.Scand. , 1957, 40, 305.
25. Hermansen L., Stensvold I. - Acta Physiol.Scand. , 1972, 86, 191.
26. Keibel D. - Med.u.Sport , 1974, 14, 65-76.
27. Lehnert G., Leiber H., Scheller K.H. - Endocrinologie , 1968, 52, 402.
28. Losada A., Stevenson C., Bazzelatto J. - In: 14 Congreso International de Medicina Deporte.Santiago,1962, 93-102.
29. Margaria R. - Fed.Proc. , 1966, 25, 1409.
30. Rivoire M.R., Rivoire J., Poujol M.I. - Presse med. , 1953, 61, 1431.
31. Staehelin D., Labhart A., Froesch R., Kägi H-R. - Acta endocr. , 1955, 18, 521.
32. Wyndham C.H., Seftel C.G., Wilson V., Strydom N.B., Bredell G.A.G., von Rahden M.J.E. - S.Afr.Med.J. , 1965, 6, 1008.

FUNCTIONAL STABILITY OF ADRENOCORTICAL ACTIVITY  
DURING PROLONGED AEROBIC AND AEROBIC-ANAEROBIC  
EXERCISES

T. Matsin

S u m m a r y

Changes in adrenocortical activity of highly qualified middle and long distance runners (n=20) and cross country skiers (n=10) were studied during performance with different loads and duration of exercises on bicycle ergometer (30 min, 60 min and 90 min), running (14 km, 24 km, 33 km), rolling (32 km) and skiing (40 km). The results obtained showed that initial augmentation of the adrenocortical activity is followed by suppressed adrenocortical activity if exertion is prolonged. The correlation analysis revealed that in more qualified runners and skiers the oxygen uptake increased to a higher level and the blood lactate content was lower than in less qualified sportsmen. The level of maximal oxygen uptake and the competitions success highly correlated with the stability of adrenocortical activity.

## ДИНАМИКА АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОГЕНА В МЫШЦАХ И ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

А.А. Виру, Т.А. Смирнова, С.Я. Рооссон  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория по  
основам мышечной деятельности ТТУ

Крысы линии Вистар плавали 4, 8, 12 или 16 часов. Через 4 и 8 часов плавания наблюдались значительно повышенные уровни концентрации кортикостерона в крови и активности триптофаноксидазы в печени. Через 12 и 16 часов плавания эти показатели существенно не отличались от исходных величин или оказывались ниже их. Содержание гликогена в печени и красных мышечных волокнах уменьшалось наиболее резко в течение первых 4 часов плавания. В течение последних 4 часов плавания, т.е. после исчезновения повышенного уровня кортикостерона в крови снова усиливался темп уменьшения содержания гликогена в печени.

Еще в 1940 году было установлено, что после введения кортикостероидов увеличивается содержание гликогена в печени [11, 18]. Это результат усиления гликонеогенеза [25]. Опыты с введением меченых предшественников показали, что глюкокортикоиды способны усиливать гликонеогенез из бикарбонатов [4], пирувата [5, 16], лактата [5], глюкозы [20], глицерина [20] и аминокислот [21, 23], в частности изаланина [6, 12]. Это, безусловно, связано с индукцией глюкокортикоидами синтеза ряда ферментов гликонеогенеза [24, 26]. Отмечается также сопряженность повышения активности трансаминирующих ферментов с увеличением содержания гликогена в печени после введения глюкокортикоидов [10, 19, 22]. Исходя из этого, задачей настоящей серии опытов явилось сопоставление между собой динамики изменений концентрации кортикостерона в крови, содержания гликогена в печени и скелетных мышцах и активно-

сти триптофаноксидазы в печени. Индукция синтеза этого фермента убедительно установлена 8-10.

#### Методика

Опыты проводились на крысах-самцах линии Вистар (вес тела 180-240 г). Животные плавали в воде при температуре  $32 \pm 1^{\circ}$  в течение 4, 8, 12 и 16 часов. Непосредственно после окончания физической нагрузки под легким эфирным наркозом брали кровь из брюшной аорты, удаляли печень и брали пробы мышечной ткани четырехглавой мышцы бедра. Препарировали мышечные волокна красного и белого типа. На всю процедуру затрачивали не более 2 минут в термостатированном помещении при температуре  $4^{\circ}\text{C}$ . Содержание гликогена в печени и мышцах определяли по методу Ло е.а. [17]. Для изучения активности триптофаноксигеназы в ткани печени использовался метод, предложенный Кнох и Аугербаш [13]. Концентрацию кортикостерона в плазме крови определяли флуорометрическим методом после предварительной хроматографии на тонком слое силикагеля [15].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика концентрации кортикостерона в крови (рис. 1) согласовалась с ранее установленной картиной [1, 2, 14]: сперва повышение ее, затем по мере продолжения работы снижение ее уровня ниже исходного. С этой кривой оказались сопряженными изменения активности триптофаноксигеназы в печени. В об-их показателях выявились через 4 и 8 часов плавания значительно повышенные величины, а через 12 и 16 часов плавания величины, существенно не отличающиеся от исходного уровня или ниже его. Содержание гликогена в печени и красных мышечных волокнах (рис. 2) уменьшалось наиболее резко в течение первых 4 часов плавания. Потом (с 4 до 12 часов плавания) темп уменьшения гликогеновых запасов этих тканей оказался мало выраженным. Это объясняется переходом на преобладающее использование жиров в качестве субстрата окисления в работающих мышцах [3]. Сохранению запасов гликогена в печени способствует и усиление гликонеогенеза. После 4 часов плавания наступило выраженное уменьшение запасов гликогена в белых мышечных волокнах (рис. 2). Такая последовательность в затратах гликогена мышечными волокнами разных типов показана и ранее [7]. В течение последних 4 часов плавания, т.е. пос-

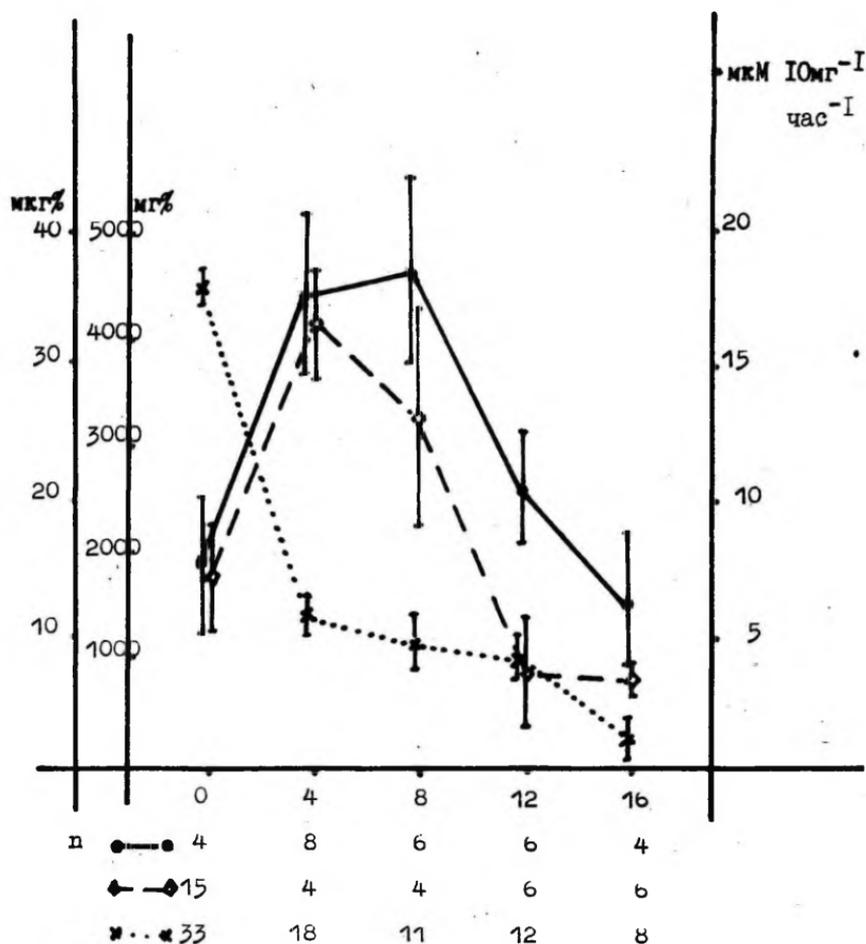


Рис. 1. Динамика изменений концентрации кортикостерона в крови (сплошная линия, в мкг %), активности триптофаноксидазы в печени (прерывистая линия, в мкм кинуренина на 10 мг сухого веса печени в час) и содержания гликогена в печени (пунктирная линия, в мг %). Цифры под линией абсциссы указывают количество подопытных животных.

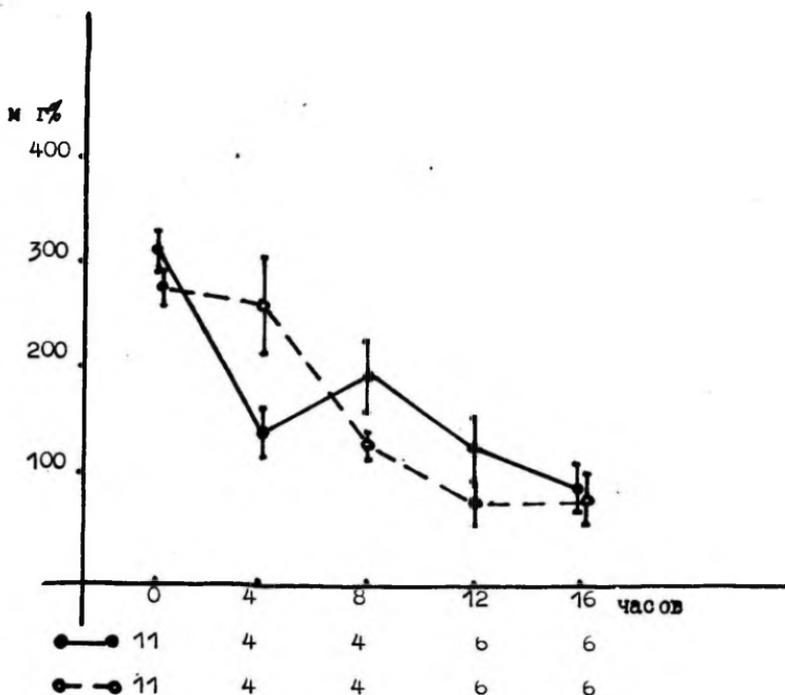


Рис. 2. Динамика изменений содержания гликогена в красных (сплошная линия) и белых (прерывистая линия) мышечных волокнах.

ле достижения концентраций кортикостерона в крови, равных исходному уровню или ниже его, снова нарастал темп уменьшения содержания гликогена в печени. Таким образом, полученные данные показывают согласованность между изменениями концентраций кортикостерона в крови, активности триптофаноксидазы и содержания гликогена в печени. Весьма логичным является рассматривание в основе этой сопряженности индукции синтеза триптофаноксидазы глюкокортикоидами [6-10] и их роли в гликогеногенезе [4-6, 11, 12, 16, 18-26]. Однако для подтверждения такой причинной связи требуются дальнейшие исследования.

## Литература

1. Виру А.А. Функция коры надпочечников при мышечной деятельности. М., Медицина, 1977.
2. Сэне Т.П., Массо Р.А., Окс М.С., Виру А.А., Сеппет Э. Функциональные изменения в коре надпочечников при адаптации к разным режимам двигательной активности. - Физиол. ж. СССР, 1978, 64, II44-II55.
3. Яковлев Н.Н. Биохимия спорта. М., Фис, 1974.
4. Ashmore J., Stricker F., Love W.C., Kilsheimer G. Cortisol stimulation of glycogen synthesis in fasted rats. - *Endocrinology*, 1961, 68, 599-606.
5. Ashmore J., Wagle S.R., Uete T. Studies on gluconeogenesis. - *Advances in Enzyme Regulation*, 1964, 2, 101-114.
6. Bellamy D., Dulieu K., Leonhard R. A. Glutamic-pyruvic transaminase and gluconeogenesis in liver slices: A comparison of the effects of cortisol injection with treatment in vitro. - *J. Endocrinol.*, 1967, 38, 357-358.
7. Costill D.L. Adaptation of skeletal muscle to strength training. - In: *Medicine and Sport*. Leningrad, 1979, 59-68.
8. Feigelson P., Greengard O. Immunochemical evidence for increased titers of liver tryptophan pyrrolase during substrate and hormonal enzyme induction. - *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, 3714-3717.
9. Goldstein L., Stella E.J., Knox W.E. The effect of hydrocortisone on tyrosine- $\alpha$ -ketoglutarate transaminase and tryptophan pyrrolase activities in the isolated, perfused rat liver. - *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, 1723-1726.
10. Greengard O., Weber G., Singhal R.L. Glycogen deposition in the liver induced by cortisone, dependence on enzyme synthesis. - *Science*, 1963, 141, 160-161.
11. Hartman F.A., Braunell K.A. The effect of cortin and of Na factor on the deposition of liver glycogen. - *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 377-378.
12. Haynes R.B. Studies of an vitro effect of glucocorti-

- coids on gluconeogenesis. - *Endocrinology*, 1962, 71, 399-406.
13. Knox W.E., Auerbach V.H. The hormonal control of tryptophan peroxidase in the rat. - *J. Biol. Chem.*, 1955, 214, 307-313.
  14. Körge, P., Roosson S., Oks M. Heart adaptation to physical exertion in relation to work duration. - *Acta cardiol.*, 1974, 29, 303-320.
  15. Körge, P., Viru, A., Roosson S. The effect of chronic physical overload on skeletal muscle metabolism and adrenocortical activity. - *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1974, 45, 41-51.
  16. Landau B.R., Mehler R., Ashmore, J. Elwyn D., Hastings A.B., Zottu S. Cortisone and the regulation of hepatic gluconeogenesis. - *Endocrinology*, 1962, 70, 47-53.
  17. Lo S., Russell J.C., Taylor A.W. Determination of glycogen in small tissue samples. - *J.appl. Physiol.*, 1970, 28, 234-236.
  18. Long C.N.H., Katzin B., Fry E.G. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. - *Endocrinology*, 1940, 26, 309-344.
  19. Matzelt D., Orlic-Bosch A., Voigt K.D. Der Einfluß von Cortisol auf transaminierende und glykolytische Enzymaktivitäten der Rattenleber. - *Biochem. Z.*, 1962, 335, 485-499.
  20. Moriwan T., Landau B.R. Sources of the carbon atoms of liver glycogen formed by cortisol administration to rats in vivo. - *Endocrinology*, 1963, 72, 134-145.
  21. Oji N., Shreeve W.W. Gluconeogenesis from  $^{14}\text{C}$ - and  $^3\text{H}$ -labeled substrates in normal and cortisone-treated rats. - *Endocrinology*, 1966, 78, 765-772.
  22. Rosen F., Nichol C.A. Studies on the nature and specificity of the induction of several enzymes responsive to cortisol. - *Advances in Enzyme Regulation*, 1964, 2, 115-135.
  23. Segal H.L., Lopez C.G. Early effects of glucocorticoids on precursors incorporation into glycogen. - *Nature*, 1963, 200, 143-144.
  24. Sie H.-G., Fishman W.H. Glycogen synthetase. Its response to cortisol. - *Science*, 1964, 143, 816-817.

25. Thorn G.W., Renold A.E., Canill G.F. The adrenal cortex and diabetes. - Diabetes, 1959, 8, 337-351.
26. Weber G., Singhal R.L., Sirivastava S.K. Action of glucocorticoids as inducer and insulin as suppressor of biosynthesis of hepatic gluconeogenic enzymes. - Advances in Enzyme Regulation, 1965, 3, 43-75.

DYNAMICS OF ADRENOCORTICAL ACTIVITY AND GLYCOGEN IN  
MUSCLES AND LIVER DURING PROLONGED MUSCULAR WORK

A. Viru, T. Smirnova, S. Roosson

S u m m a r y

Wistar rats swam 4, 8, 12 or 16 hrs. After swimming of 4 or 8 hrs the increased levels of blood corticosterone and liver tryptophan oxidase activity were obtained. After swimming of 12 and 16 hrs these indices did not significantly differ from the initial level or were below it. Liver and red muscle glycogen content decreased to the greatest extent during the first 4 hrs of swimming. During the last 4 hrs of swimming, that is after the end of the period of the increased blood level of corticosterone, the rate of the depletion of the liver glycogen content increased again.

## ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КОРТИЗОЛА В КРОВИ У СПОРТСМЕНОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

А.А. Виру, Т.А. Смирнова, К.Э. Томсон  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория  
по основам мышечной деятельности ТГУ

4 квалифицированных лыжницы совершили 30-мин. работу на велоэргометре (на уровне 75% от МПК) на 3-4-й, 11-14-й, и 18-21-й день овариально-менструального цикла. Установлено, что достаточно мощная мышечная работа обуславливает у тренированных женщин увеличение концентраций кортизола в крови. Существенных различий в изменениях кортизола в крови, потребления кислорода и частоты сердечных сокращений в зависимости от фаз овариально-менструального цикла не было установлено.

Высказано мнение, что в женском организме работа не приводит к повышению содержания глюкокортикоидов в крови [9]. Это мнение основывается на результатах исследования, в котором у женщин не наблюдали повышения уровня кортизола в крови. Однако это могло быть обусловлено тем, что нагрузка оказывалась недостаточной. У мужчин установлено, что пороговая нагрузка, вызывающая активацию гипофизарно-адренкортикальной системы, соответствует уровню потребления кислорода 60% от МПК [1, 5]. Поэтому ставилась задача изучить влияние работы на уровне 75% от МПК на содержание кортизола и кортикостерона в крови.

Особенности реакции эндокринных желез на физические нагрузки зависят от фаз овариально-менструального цикла [2, 3, 4, 6, 7, 10]. Поэтому наблюдения проводили трижды в течение овариально-менструального цикла.

## Методика

Наблюдения проводили над 4 квалифицированными лыжницами (I мастер спорта, I кандидат в мастера спорта и 2 перворазрядницы, возраст 22-25 лет). Они выполняли на 3-4-й, II-14-ый и 18-21-ый день овариально-менструального цикла 30-минутную работу на велоэргометре мощностью, соответствующей 75% от уровня максимального потребления кислорода. До работы, через 3-5 и 60 мин и после ее окончания из кубитальной вены брали пробы крови. В плазме крови определяли после предварительной тонкослойной хроматографии флуорометрическим методом концентрацию кортизола и кортикостерона [8]. Через каждые 5 мин работы определяли потребление кислорода с помощью забора выдыхаемого воздуха в спирометр Тисо и анализа его содержания электро-химическим анализатором, а также частоту сокращений сердца.

### Результаты исследования и их обсуждение

Выполняемая работа обуславливала у трех из четырех исследуемых повышение уровня кортизола в крови во всех случаях (табл. I). У четвертой спортсменки повышенный уровень корти-

Таблица I  
Концентрация кортизола в плазме крови (мкг%)  
при 30-мин. работе

Исследуемая	3-4-й день			II-14-й день			18-21-й день		
	До	После	Через 60 мин.	До	После	Через 60 мин.	До	После	Через 60 мин.
М.Р.	7,0	32,0	10,6	7,5	15,3	38,0	20,5	30,6	13,3
И.К.	10,0	13,1	38,0	4,0	16,0	4,0	17,0	20,6	20,5
Л.К.	28,6	39,3	31,3	25,3	40,0	14,6	18,4	20,6	9,3
В.Р.	14,6	10,7	15,3	20,3	15,0	24,7	19,3	15,3	23,3

зола в крови наблюдали лишь через 60 мин после окончания работы. Таким образом, полученные данные не позволяют согласиться с мнением, что у тренированных женщин работа не вызывает активации коры надпочечников. В то же время полученные

данные показывают, что у некоторых тренированных женщин повышение уровня кортизола в крови может выявиться лишь в восстановительном периоде.

У трех исследуемых, у которых в конце работы наблюдалось увеличение содержания кортизола в крови, степень этого изменения существенно не различалась в разных фазах овариально-менструального цикла (табл. 2). Отмечалась лишь некоторая тенденция к менее значительному приросту концентрации кортизола в конце цикла, но статистически существенного различия не установлено. В то же время выявилась также тенденция к понижению концентрации кортизола в крови через 60 мин восстановительного периода. В исходном содержании кортизола в крови существенных различий не наблюдалось.

Таблица 2  
Сдвиг концентрации кортизола в плазме крови (мкг%) в разных фазах овариально-менструального цикла у трех исследуемых

Дни овариально-менструального цикла	Сразу после работы	Через 60 мин
3-4-ый день	+12,9±6,4	+8,1±4,9
II-IV-ый день	+11,5±2,0	+3,3±12,2
I8-2I-ый день	+ 5,3±2,4	-4,3±3,9

В содержании кортикостерона в крови не наблюдалось существенных и однонаправленных изменений. Сопоставление величин потребления кислорода, частоты сокращений сердца и уровня лактата в крови не выявило существенных различий в разных фазах овариально-менструального цикла (табл. 3).

Таблица 3  
Потребление кислорода, вентиляция легких и частота сокращений сердца в конце работы (n = 4)

Дни овариально-менструального цикла	Потребление O <sub>2</sub> мл.мин <sup>-1</sup> кг <sup>-1</sup>	Вентиляция легких л.мин <sup>-1</sup>	Частота сокращения сердца уд. мин <sup>-1</sup>
3-4-й день	31,1±2,4	58,1±6,4	178±6
II-IV-ый день	29,7±2,3	58,1±8,6	160±5
I8-2I-ый день	32,9±3,4	58,1±9,5	178±7

Таким образом, полученные данные показывают, что достаточно мощная мышечная работа активизирует функцию коры надпочечников у тренированных женщин, как и ранее установлено у тренированных мужчин [1, 5]. У женщин не удалось отметить существенных различий в изменении кортизола в крови, потребления кислорода и частоты сердечных сокращений в зависимости от фаз овариально-менструального цикла.

### Литература

1. Матсин Т.А., Виру А.А. Функциональная устойчивость тренированного организма при выполнении длительных равномерных нагрузок в стандартных условиях. - Физиология человека, 1980, 6, 85-92.
2. Рейлент М.Ю. Об экскреции 17-оксикортикоидов и эстрогенов у тренированных и нетренированных женщин. - Учен. зап. Тартуск. ун-та, вып. 419, 1977, 178-181.
3. Синакк Ю.Г., Вытшенко Т.К. Экскреция стероидных гормонов у женщин в восстановительный период после физической нагрузки на выносливость. - В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. Тарту, 1971, с. 241-252.
4. Bonen, A., Belcastro A.N., Ling W., Simpson A.A., Neil R., MacGrail J.C. Effect of acute and chronic exercise of the circulating concentrations of progesterone, estradiol, FSH and LH. - 4th International Symposium on Biochemistry of Exercise. Brussels, 1979, 4.
5. Davies C.T.M., Few J.D. Effect of exercise on adrenocortical function. - J. appl. Physiol., 1973, 35, 887-891.
6. Hall J.E., Younglai E.V., Walker, C., Jones N.L., Sutton J.R. Ovarian hormonal responses to exercise. - Med. Sci. in Sports, 1975, 7, 65.
7. Jurkowski J.E., Jones, N.L., Walker W.C., Younglai E.V., Sutton J.R. Ovarian hormonal response to exercise. - J. appl. Physiol., 1978, 44, 109-114.
8. Körge, P., Viru, A., Roosson S. The effect of chronic physical overload on skeletal and muscle metabolism and adrenocortical activity. - Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 1974, 45, 41-51.
9. Shephard R.J., Sidney K.H. Effects of physical exercise on plasma growth hormone and cortisol levels in

- human subject. - In: Exercise and Sport Sciences Reviews. N.Y., San Francisco, Lond., Acad. Press, 1975, 3, 1-30.
10. Sutton J.R., Jurkowski J.E., Keane P., Jones N.L., Toews C.J. The effect of the menstrual cycle on the plasma catecholamine response to exercise in normal femals. - 4th International Symposium on Biochemistry of Exercise, Brussels, 1979.

ALTERATIONS OF BLOOD CORTISOL CONTENT IN FEMALE  
SPORTSMEN DURING PROLONGED MUSCULAR WORK

A. Viru, T. Smirnova, K. Tomson

S u m m a r y

4 qualified female skiers performed a 30-min exercise on the bicycle ergometer (on the level of 75 % of  $\dot{V}_{O_2}$  max) on the 3-4th, 11-14th and 18-21st day of ovarial-menstrual cycle. The results revealed that intensive muscular exercise caused in trained women and increase of the blood level of cortisol. Significant differences in the alterations of blood cortisol level, oxygen uptake and heart rate due to various phases of ovarial-menstrual cycle were not dedected.

## ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ПЕРВЫЕ 48 ЧАСОВ ПОСЛЕ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЫ

В.П. Зубанов, М.П. Мошкин, Л.Е. Панин

Институт клинической и экспериментальной медицины СО  
АМН СССР, г. Новосибирск, Новокузнецкий пед. институт

Сходный характер восстановления глюкокортикоидной активности коры надпочечников, характеризующийся увеличением концентрации II-ОКС в слюне через 12, а затем через 30 часов как после утренней, так и после вечерней нагрузок позволяет предположить, что после интенсивной работы имеет место единая динамика восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в этот период, по-видимому, в меньшей степени подвержена влиянию механизмов регуляции суточных ритмов.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после выполнения физической нагрузки изменяется в соответствии с закономерностями восстановительного процесса [2, 3]. В то же время функционирование этой системы подвержено суточной периодичности [4, 6, 7]. Возникает вопрос о взаимодействии факторов, регулирующих, с одной стороны, изменения кортикостероидной функции в процессе восстановления, с другой - контролирующих циркадные ритмы данной функции.

Для решения этого вопроса было проведено исследование временной динамики концентрации II-оксикортикостероидов (II-ОКС) в слюне и экскреции I7-кетогенных стероидов (I7-КГС) с мочой в первые 48 часов после выполнения физической нагрузки в фазы максимума и минимума функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие 8 здоровых нетренированных лиц мужского пола в возрасте 20-24 лет. После определения фоновых суточных ритмов через 3-5 дней эти же испытуемые выполняли физическую нагрузку утром (09 часов) и спустя 7-10 дней - в вечернее время (21 час).

Выполняемая нагрузка заключалась в следующем. Работа на велоэргометре с интенсивностью, соответствующей индивидуальной производительности при частоте сердцебиений 170 ударов в минуту ( $PWC_{170}$ ), через каждые 5 мин чередовалась с работой на кистевом динамометре с 0,5 максимальной силы и частотой 60 сокращений в минуту. Общая длительность работы 1 час.

В фоновых исследованиях забор слюны проводился в 21, 03, 09 и 15 часов; при исследовании с нагрузкой до, после работы и через каждые 6 часов восстановительного периода в течение двух суток. Собиралась слюна по 5 миллилитров в специальные стаканчики. Моча собиралась за шестичасовые промежутки времени, ограниченные моментом сбора слюны.

Концентрацию II-ОКС в слюне, отражающую уровень свободных глюкокортикоидов в крови [13], определяли флуориметрическим методом 8. Содержание I7-КГС в моче - методом Норимбергского в модификации Хускивадзе [9]. Фракция I7-КГС состоит главным образом из метаболитов глюкокортикоидов [5].

## Результаты исследования

В фоновых исследованиях максимумы концентрации II-ОКС в слюне и экскреции I7-КГС с мочой отмечались в 09 часов утра.

Достоверных отличий предрабочих уровней концентрации II-ОКС в слюне от фоновых не выявлено (перед нагрузкой в 09 часов концентрация II-ОКС в слюне составляла  $1,28 \pm 0,13$  мг%, в фоновых исследованиях -  $1,28 \pm 0,12$  мг%, перед вечерней нагрузкой -  $1,18 \pm 0,12$  мг% и  $0,88 \pm 0,20$  мг% соответственно).

В первые шесть часов восстановительного периода отмечалось достоверное снижение концентрации II-ОКС в слюне после вечерней и тенденция к снижению после утренней нагрузок (рис. 1). В дальнейшем наблюдалось увеличение концентрации через 12 и 30 часов после работы с последующим снижением до уровня, близкого к исходному перед нагрузками (рис. 1).

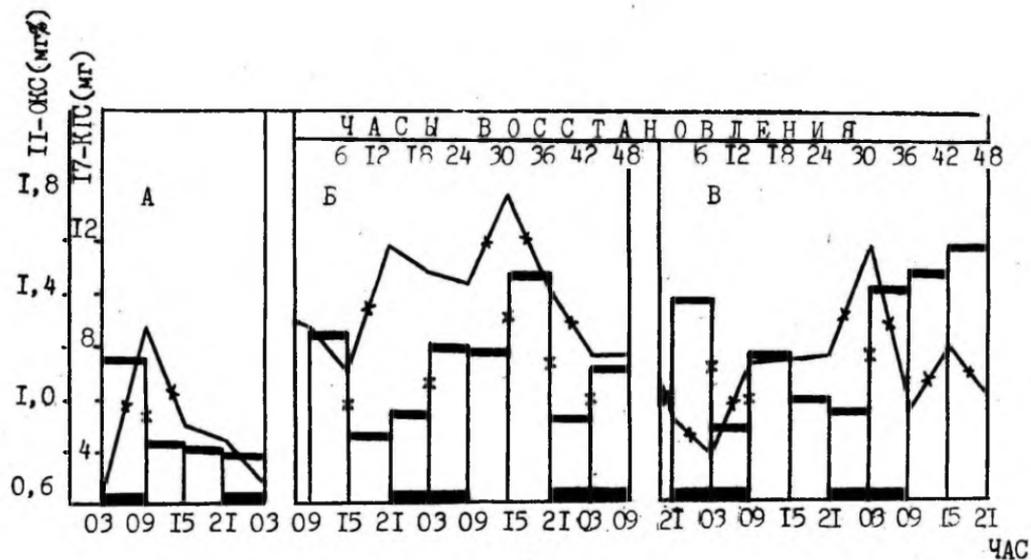


Рис. 1. Циркадные ритмы концентрации II-OKC в слюне (линия) и экскреции I7-KIC с мочой (столбики) в фоновых исследованиях (А), после утренней (Б) и вечерней (В) нагрузок. Звездочкой отмечены достоверные изменения показателя в момент времени  $t$  по сравнению с  $t - 1$  ( $p < 0,05$ ).

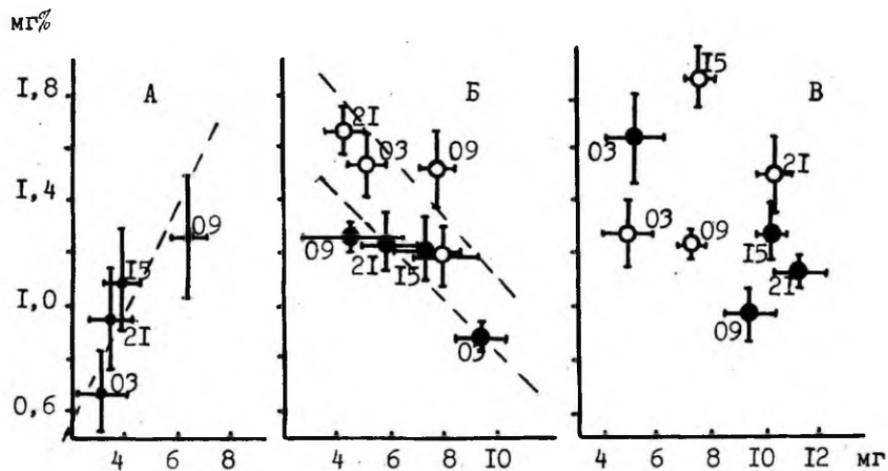


Рис. 2. Зависимость между концентрацией II-OKC в слюне (по ординате) и экскреции I7-KGC с мочой (по абсциссе) в фоновых исследованиях (А), в первые (Б) и вторые (В) сутки после утренней (светлые точки) и вечерней (темные точки) нагрузок. Цифры возле точек означают время суток.

Содержание I7-КГС в моче независимо от времени выполнения нагрузок повышалось в первые 6 часов и снижалось во второй шестичасовой период. Далее изменения экскреции I7-КГС с мочой после утренней и вечерней нагрузок были разнонаправленными, но повышались к 36 часу восстановительного периода. После вечерней нагрузки высокий уровень I7-КГС в моче удерживался и далее до конца исследований (рис. I).

Суточные ритмы концентрации II-ОКС в слюне и экскреции I7-КГС с мочой как после утренней, так и после вечерней нагрузок не восстанавливались на протяжении 48 часов (рис. I).

### Обсуждение результатов

Наблюдаемые в фоновых исследованиях суточные колебания концентрации II-ОКС в слюне и экскреции I7-КГС с мочой хорошо согласуются с многочисленными данными изучения циркадных ритмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4, 7, I4]. Синхронные изменения концентрации II-ОКС в слюне и экскреции I7-КГС с мочой свидетельствуют о том, что основной причиной утреннего подъема концентрации II-ОКС является увеличение секреции гормона, которая в этот период преобладает над его метаболизмом и выведением. Данное предположение хорошо согласуется с результатами прямых измерений суточного ритма секреции кортикостероидов у человека, максимум которой совпадает с максимумом концентрации гормона в крови [I2, I4].

На рисунке 2А показано, что в фоновых исследованиях между концентрацией II-ОКС в слюне и содержанием I7-КГС в моче (изменяющихся синхронно) прослеживается прямая зависимость.

В восстановительном периоде отмечалось изменение временных взаимоотношений между исследуемыми показателями, которое в этот период характеризовалось скорее всего реципрокностью, чем синхронностью (рис 2Б, В), особенно в первые сутки наблюдений (рис. 2Б).

Сопоставление результатов исследований восстановительного периода, характеризующегося увеличением концентрации II-ОКС в слюне через I2 и 30 часов как после утренней, так и после вечерней нагрузок, позволяет предположить, что после длительной и интенсивной работы временная динамика концентрации II-ОКС в слюне в большей степени подчинена закономерностям восстановительного процесса, чем влиянию механизмов регуляции суточных ритмов. Следует отметить, что нормальный суточный ритм (понижение концентрации гормона ночью и повы-

шение утром) сохранился только в первые 12 часов после вечерней нагрузки. В остальных же случаях максимумы концентрации приходились на 21, 15 часов (рис. 1Б) и 03 часа (рис. 1В), что свидетельствует о существенных перестройках циркадной ритмичности глюкокортикоидной активности надпочечников. Подтверждением высказанного предположения может служить динамика восстановления содержания 17-КГС в моче, увеличивающихся вслед за повышением концентрации 11-ОКС в слюне, особенно через 30-36 часов как после утренней, так и после вечерней нагрузок (рис. 1).

Значительное (по сравнению в эти периоды с фоновым) повышение уровня 17-КГС в моче в первые 6 часов после нагрузок совпадает с данными А.А. Виру [2], получившего увеличение 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов в первые часы после тренировочных занятий у спортсменов, отмечавшееся как в случае увеличения, так и в случае снижения экскреции кортикоидов в процессе самой нагрузки. Как известно, это могут быть глюкокортикоиды, усиленно продуцируемые в первые 30-50 минут после окончания работы [1].

Полученные результаты несколько противоречат данным других исследователей [10], которые показали, что после однократной двадцатиминутной физической нагрузки, выполненной в утреннее время, динамика концентрации кортизола в крови существенно не отличается от суточного ритма, полученного в контрольных исследованиях. По-видимому, эти различия связаны с меньшим объемом физической нагрузки, используемой в работе данных авторов. Очевидно, необходимо достижение определенного уровня утомления, после которого факторы, определяющие динамику восстановительных процессов, преобладают над факторами, определяющими суточную периодичность.

#### Выводы

1. В восстановительном периоде после интенсивных физических нагрузок происходит изменение временных взаимоотношений между концентрацией гормона в слюне и экскрецией его метаболитов с мочой.

2. При выполнении значительных по величине физических нагрузок происходит изменение суточного ритма кортикостероидной функции надпочечников, при этом динамика восстановления кортикостероидных ритмов в большей степени может быть

подчинена закономерностям восстановительных процессов, чем суточной периодичности.

#### Литература

1. Виру А.А. - Теория и практика физ. культуры, 1966, № 8, 50-52.
2. Виру А.А. Проблемы восстановления работоспособности спортсменов после высоких тренировочных нагрузок. Киев, 1974, с. 14-15.
3. Виру А.А. Функция коры надпочечников при мышечной деятельности. М., 1977.
4. Колпаков М.Г., Казин Э.М., Авдеев Г.Г. - Успехи физиол. наук, 1976, 7, 1, 8-23.
5. Крехова М.А. Современные методы определения стероидных гормонов. М., Медицина, 1968, 5-21.
6. Романов Ю.А., Рыбаков В.П. Биологические ритмы в механизме компенсации нарушенных функций. М., 1973, 146-163.
7. Романов Ю.А., Захарченко О.П., Степанова Л.И., Каменецкая Э.А. - Проблемы эндокринологии, 1976, 3, II3-II8.
8. Панков Ю.А., Усватова И.Я. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. М., 1965, 3, 137.
9. Юдаев Н.А. Химические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М., Медицина, 1961.
10. Follenius M., Branderberger G., in: Metabolic adaptation to prolonged physical exercise. 1975, 322-325.
11. Halberg F., Frank G., Harner R., Mattheris J., Aaker H., Grawen H., Hedy J., Experientia. 1961, 17, 282.
12. Hellman L., Nakada F., Curti J., Weitzman E., Kream J., Roffwary H., Ellman S., J.Clin. Endocr., 1970, 30, 411.
13. Schannon I.S., Tex. Repts. Biol. and Med., 1967, 25, 3, 437-445.
14. Weitzman E.D., Recent Studies of Hypothalamic Function. Int. Symp., Calgary., 1973, 26-38.

CIRCADIAN RHYTHM OF CORTICOSTEROIDS DURING  
FIRST 48 HR AFTER PHYSICAL EXERTION

V. Zubanow, M. Moshkin, L. Panin

S u m m a r y

The restitution of glucocorticoid activity during post-exercise period has similar character, i.e. the concentration of corticosteroids in saliva was increased after 12 hr and 30 hr from the end of the exercise, irrespective of the fact whether the exercise was performed in the morning or afternoon. The obtained results allow us to suggest that during the period after the intensive exertion there is a common dynamics in the restitution of the activity of hypothalamo-hypophyse-adrenal system, which, during that period depends on the circadian rhythm to a less extent.

## ОСОБЕННОСТИ КАТАБОЛИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Т.П. Сээне, К.П. Алев, А.А. Виру  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория по  
основам мышечной деятельности ТТУ

При введении крысам-самцам дексаметазона в скелетно-мышечную ткань увеличивается активность миофибриллярной протеазы, которая имеет тесную связь со снижением массы мышц. Как активация миофибриллярной протеазы, так и проявление катаболического эффекта на тканевом уровне происходит селективно. Более чувствительны к дексаметазону белые мышцы, что показывает существенное снижение массы этих мышц. Ключевые слова: скелетные мышцы, глюкокортикоиды, миофибриллярная протеаза.

Известно, что глюкокортикоиды в фармакологических дозах, а также спонтанное повышение уровня кортикостероидов в крови вызывает снижение мышечной массы [3] из-за снижения интенсивности протеиносинтеза и повышения катаболизма мышечных белков [6, 10]. Показано также, что катаболический эффект глюкокортикоидов зависит как от характера метаболизма мышц, так и от функциональной активности их [7, 8].

Учитывая то, что катаболический эффект глюкокортикоидов в основном проявляется на структурных белках и что об этом эффекте на их субединичном уровне крайне мало известно, представляет интерес катаболизм белков в различных типах мышц, что явилось и целью настоящей работы.

### Методика

Крысы-самцы линии Вистар в возрасте 16 недель содержались, как это было описано ранее [1]. Дексаметазон растворили в 0,15 М NaCl до 400 мкг/мл и вводили интраперитонеаль-

но 100 мкг на 100 г массы тела в течение 10 дней. Животных забивали под легким эфирным наркозом, и ш. *quadriceps femoris*, очищенный от видимого жира и соединительной ткани, разделяли на белые - содержащие гликолитические волокна, и на красные - которые содержат преимущественно оксидативно-гликолитические волокна [3, 5]. По чистоте белых и красных мышц судили о концентрации цитохромов  $aa_3$  в них [12]. Промежуточную часть ткани принимали за интермедиальные волокна. Из мышечной ткани выделяли миофибриллярную фракцию [4] и определяли содержание ДНК [2]. Активность миофибриллярной протеазы определяли по интенсивности освобождения тирозина при инкубации при pH 9,1 в течение 30 минут [9]. Активность протеазы выражали в микромолях тирозина на 1 грамм сырой мышечной ткани и на мг ДНК.

### Результаты исследований и их обсуждение

Хорошо известно, что содержание митохондрий как и АТФ-азная активность миозина и актомиозина является одним из критериев при классификации мышц на разные типы. В белых мышцах содержание маркеров митохондрий - цитохромов  $aa_3$  - составляет  $9,5 \pm 0,9$  нмоль на г сырой ткани, а в красных мышцах -  $33,5 \pm 2,9$  нмоль/г. Учитывая значительную разницу в содержании цитохромов  $aa_3$  в мышцах разного цвета можно их считать надежным показателем контаминирования при анализе этих двух типов мышц. Как видно из таблицы I, в мышцах белого цвета активность миофибриллярной протеазы существенно ниже, чем в красных. При введении дексаметазона активность миофибриллярной протеазы увеличивается в обоих типах мышц, но в белых это более выражено и имеет тесную корреляцию со снижением массы этого типа мышц (табл. 2).

Кислотные протеазы, которые считаются лизосомального происхождения, при введении дексаметазона существенно не изменяются. Так, у контрольных животных активность кислотных протеаз в красных мышцах составляет  $3,449 \pm 0,250$  мкмоль на грамм сырой ткани, а после введения дексаметазона -  $2,759 \pm 0,330$  нмоль/г. В белых мышцах она составляет соответственно  $1,236 \pm 0,175$  и  $2,069 \pm 0,300$  н/моль/г. Как показывают результаты наших исследований, катаболический эффект глюкокортикоидов связан с активацией миофибриллярной протеазы. Особенно выражено проявляется этот эффект на белых мышцах. Более вы-

Таблица I

Активность миофибриллярной протеазы в мышечной ткани  
при введении дексаметазона

Группа	Красные волокна		Белые волокна	
	мкмоль тирозина			
	на г сырой ткани	на мг ДНК	на г сырой ткани	на мг ДНК
Контрольная (n = 12)	0,897±0,091	2,98±0,26	0,379±0,053	2,63±0,25
Получавшая дексаметазон (n = 12)	2,414±0,384 P < 0,05	15,09±2,01 P < 0,001	2,932±0,280 P < 0,001	37,11±2,60 P < 0,001

Таблица 2

Изменения массы различных типов волокон в м. quadriceps femoris  
при введении дексаметазона

Группа	мг/г массы тела		
	красные	белые	интермедиальные
Контрольная (n = 24)	0,93±0,08	4,65±0,10	2,29±0,15
Получавшая дексаметазон (n = 24)	1,15±0,13	2,44±0,26 P < 0,01	2,01±0,18

сокие показатели активности миофибриллярной протеазы при выражении ее на ДНК получены из-за значительного снижения содержания ДНК при введении дексаметазона. Глюкокортикоиды, как это было предположено ранее, вызывают снижение синтеза ДНК из-за повышения синтеза ингибитора синтеза ДНК [6]. Некоторое повышение кислотных протеаз в белых мышцах при введении дексаметазона не позволяет говорить о повышении активности лизосомальных протеаз, поскольку этот сдвиг незначителен. Масса *m. quadriceps femoris* при введении дексаметазона снижается на 28%. Таким образом, катаболический эффект глюкокортикоидов в скелетных мышцах связан с активацией миофибриллярной протеазы и происходит селективно в различных типах мышц.

#### Литература

1. Сэне Т., Массо Р., Алев К. Влияние повышенной функциональной активности на сократительную функцию скелетных мышц. - Физиол. ж. СССР, 1980, 66, 354-361.
2. Цанев Р., Марков Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновой кислоты. - Биохимия, 1960, 25, 151-159.
3. Baldwin K., Winder W., Holloszy J. Adaptation of actomyosin ATPase in different types of muscle to endurance exercise. - Am. J. Physiol., 1975, 229, 422-426.
4. Bárány M., Bárány K., Gaetjens E. Exploratory concepts in muscular dystrophy II. - Proceedings of an International Conference, Carefree, Arizona, 1973, 451-462. Excerpta Medica, Amsterdam.
5. Barnard R., Edgerton V., Furukawa T., Peter. Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white and intermediate fibers. Am. J. Physiol., 1971, 220, 410-414.
6. Goldberg A. The influence of food deprivation and adrenal steroids on DNA synthesis on various mammalian tissues. - Am. J. Physiol., 1975, 228, 310-317.
7. Goldberg, A. Protein turnover in skeletal muscle. 1. Protein catabolism during work-induced hypertrophy and growth induced with growth hormone. - J. Biol. Chem., 1969, 244, 3217-3222.

8. Goldberg A. Relationship between cortisone and muscle work in determining muscle size. - J. Physiol., 1969, 200, 667-675.
9. Mayer M., Amin R., Shafrin E. Rat myofibrillar proteases: Enzyme properties and adaptive changes in conditions of muscle protein degradation. - Arch. Biochem. Biophys., 1974, 161, 20-25.
10. Peters M., Richardson M., Small M., White A. Some biochemical effects of triamcinolone acetonide on rat liver and muscle. - Biochem. J. 1970, 116, 349-355.
11. Porzio M., Pearson A. Improved resolution of myofibrillar proteins with sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel. - Biochim. Biophys. Acta, 1977, 490, 27-34.
12. Schollmeyer, P. Klingenberg, M. Über den cytochrom-Gehalt tierischer Gewebe. - Biochem. Z., 1962, 335, 426-429.
13. Vignos P., Greene R. Oxidative respiration of skeletal muscle in experimental corticosteroid myopathy. - J. Lab. Clin. Med., 1973, 81, 365-378.

PECULIARITY OF CATABOLIC EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON  
DIFFERENT TYPES OF SKELETAL MUSCLE

T. Seene, K. Alev, A. Viru

S u m m a r y

Myofibrillar protease activity was found elevated particularly in white fibers of m. quadriceps femoris after dexamethasone treatment while the muscle mass of this type of muscle reduced by 47 %.

Our results reveal that there is a selective elevation of myofibrillar protease activity in different types of muscles during dexamethasone treatment.

## ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА СТЕРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ АДРЕНАЛЭКТОМИИ

Р.А. Массо

Лаборатория мышечной деятельности ТГУ

Стереологический ультраструктурный анализ кардиомиоцитов адреналэктомированных крыс выявил значительные сдвиги в ультраструктуре клеток у животных, которые находились I нед. после операции в агональном состоянии. У крыс, получивших вместо воды 1 %-й раствор хлористого натрия, стереологические показатели клеток в покое не были изменены. Однако работоспособность последних была сильно снижена и как однократные (истощающие), так и повторные (тренировочные) физические нагрузки сопровождались нарушением количественных и качественных ультраструктурных показателей в кардиомиоцитах.

Известно, что при адреналэктомии в миокарде развиваются значительные биохимические и структурные сдвиги. Адреналэктомия сопровождается расстройствами в биоэлектрических и механических показателях сердца (ослабление сердечной функции, уменьшение минутного объема сердца, понижение кровяного давления и циркулярный коллапс) [2, 6]. Морфологическими исследованиями обнаружены в миокарде обширный отек и атрофия кардиомиоцитов [9]. На ультраструктурном уровне выявлены деструктивные изменения митохондрий и миофибрилл [4, 9]; расширение элементов саркоплазматического ретикулума, исчезновение гликогена, накопление жировых капель вокруг митохондрий и отек клеток [9]. Целью настоящей работы было уточнить сдвиги в кардиомиоцитах при адреналэктомии и изучить влияние физических нагрузок на миокард животных при помощи количественного (стереологического) ультраструктурного анализа.

## Материал и методика

Опыты были проведены на двусторонне адреналэктомированных крысах-самцах линии Вистар. Животных исследовали: а) через 1 нед. после операции (1-ая группа); б) через 1 месяц после операции (2-ая группа); в) непосредственно после дополнительной физической нагрузки до полного истощения (3-ая группа); г) через 48 ч после истощающей нагрузки (4-ая группа); д) после тренировочного цикла (5-ая группа). Физической нагрузкой служило плавание (температура воды  $33 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ). Физические нагрузки начинались через 2 недели после операции. При тренировочном цикле длительность плавания увеличивали дважды в неделю по 10 мин от 30 мин до 140 мин. Эти животные получили вместо воды 1 %-й раствор NaCl, и забивали их через 24 ч после последней нагрузки. Контрольная группа (6-ая группа) состояла из интактных животных. Материал из апикальной части миокарда фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида в какодилатном буфере (pH 7,2), дополнительно 1% забуференным раствором четырехокси осмия и заливали в эпон-812. Морфометрический (стереологический) анализ кардиомиоцитов провели по методике Вейбеля [10] на электронограммах при помощи специальной тест-сетки и обрабатывали статистически. (Морфологический анализ провели на базе Института общей и молекулярной патологии ТГУ).

## Результаты исследования

Наши опыты показали, что приблизительно 30% адреналэктомированных крыс-самцов линии Вистар пережили критический двухнедельный период, фатальный для других, и находились в хорошем состоянии в течение месяца и дольше, несмотря на то, что хлористый натрий к их питьевой воде дополнительно не прибавлялся. Качественные и количественные показатели кардиомиоцитов у этих крыс не отличались от контрольных показателей (табл. I). Однако субклеточная организация кардиомиоцитов была существенно нарушена у крыс при острой адренальной недостаточности, когда у них наблюдались симптомы агонии (1-ая группа). Канальцы саркоплазматического ретикулума были значительно расширены, митохондрии набухшие и многие из них с разрушенными кристами. Гранулы гликогена встречались в значительно уменьшенном количестве. Во многих местах отмечалось

Таблица I

Стереологические показатели кардиомиоцитов при адреналэктомии ( $\bar{X} \pm m$ )

№ группы	Условия эксперимента	Число животных	Стереологический показатель		
			$V_{V_{\text{МИТ}}}$	$V_{V_{\text{МФ}}}$	$N_{V_{\text{МИТ}}}$
1	2	3	4	5	6
1.	Агональные животные (I нед. после операции)	12	0,336 $\pm$ 0,05	0,443 $\pm$ 0,06	0,041 $\pm$ 0,05*
2.	Пережившие животные (I месяц после операции)	10	0,345 $\pm$ 0,05	0,384 $\pm$ 0,06	0,063 $\pm$ 0,02
3.	Пережившие, непосредственно после истощающей нагрузки	6	0,352 $\pm$ 0,04	0,403 $\pm$ 0,05	0,049 $\pm$ 0,01*
4.	Пережившие, через 48 ч. после истощающей нагрузки	4	0,246 $\pm$ 0,05*	0,293 $\pm$ 0,04*	0,068 $\pm$ 0,02
5.	Пережившие, тренированные, через 24 ч. после нагрузки	4	0,258 $\pm$ 0,04*	0,378 $\pm$ 0,04	0,072 $\pm$ 0,02
6.	Контрольные животные	18	0,330 $\pm$ 0,02	0,440 $\pm$ 0,04	0,070 $\pm$ 0,02

\* - достоверное различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными животными (6-ая группа)

значительное набухание эндотелиальных клеток стенок кровеносных капилляров. Однако миофибриллы в большинстве клеток были нормальные. Стереологический анализ выявил достоверное снижение показателя численной плотности митохондрий ( $N_{V \text{МИТ}}$ ) в кардиомиоцитах.

Когда переживших адреналэктомию крыс заставляли плавать, у них наступало утомление совместно с выраженными структурными изменениями в миокарде. В общем эти изменения были сходны с таковыми, наблюдаемыми при острой адренальной недостаточности. Непосредственно после нагрузки было отмечено снижение показателя численной плотности митохондрий, а через 48 ч после нагрузки стереологические показатели относительного объема митохондрий ( $V_{V \text{МИТ}}$ ) и миофибрилл ( $V_{V \text{МФ}}$ ) достоверно отличались от соответствующих показателей в контрольной группе.

Животные 5-ой группы были использованы для изучения возможности повышения работоспособности у адреналэктомированных крыс при помощи физической тренировки. (Эффективность используемой нами тренировочной программы доказана значительным повышением работоспособности тренированных крыс по сравнению с нетренированными). После адреналэктомии различие в работоспособности между тренированными и нетренированными животными исчезало: максимальная длительность плавания в 3-ей группе была  $75,5 \pm 21,5$  мин., в 5-ой группе -  $90,71 \pm 26,9$  мин.

Хронические плавательные нагрузки причиняли в кардиомиоцитах крыс изменения, сходные с описанными после напряжения до истощения. После нагрузок не наблюдалось увеличения содержания гликогена в кардиомиоцитах, типичного для интактных животных. Часть кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток капилляров имела признаки отека. Во многих из них были разрушены внутренние мембраны митохондрий и миофибриллы. В некоторых участках была нарушена целостность мембран вставочных пластинок. Стереологическим анализом было установлено, что относительный объем митохондриального аппарата в кардиомиоцитах был пониженным.

#### Обсуждение результатов

Наши опыты показали, что стереологический анализ может дать ценную информацию для уточнения сущности структурных сдвигов в кардиомиоцитах при адреналэктомии. Выявилось, что

характерные для адrenaлэктомии расстройства в механических показателях сердца [2] в острой фазе адrenaльной недостаточности сопровождаются уменьшением мощности митохондриального аппарата в клетках. Нормализацию ультраструктурной организации миокарда у 30% крыс, переживших критический двухнедельный период, фатальный для других, и находящихся в хорошем состоянии в течение месяца и дольше, несмотря на то, что NaCl к их питьевой воде не прибавлялся, связываем мы с имеющейся у них добавочной адrenaкортикальной тканью. Известно, что ретроперитонеальная бурая жировая ткань у крыс содержит существенные количества кортикостероидов [8]. Однако, когда переживших адrenaлэктомию животных заставляли плавать, то их работоспособность была явно понижена и уже сравнительно кратковременные нагрузки приводили к развитию существенных изменений в структуре и распределении электролитов и воды в миокарде [7], сходных с изменениями при острой адrenaловой недостаточности и истощающей нагрузке у интактных животных. Разрушение митохондрий в кардиомиоцитах ведет к уменьшению численной плотности их и хотя во время 48-часового восстановительного периода происходит нормализация числа митохондрий в клетках, не могут синтетические процессы в митохондриальном аппарате обеспечить нормальное функционирование клеток. Качественный и количественный анализ показал, что истощающие физические нагрузки вызывают у адrenaлэктомированных животных возникновение отека в кардиомиоцитах во время восстановительного периода. (Это выражается и в уменьшении относительных объемов митохондрий и миофибрилл в кардиомиоцитах). Полученные данные свидетельствуют также, что в условиях адrenaлэктомии признаки тренированности не образуются. Учитывая участие глюкокортикоидов в регуляции активности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы в миокарде [1, 3], причем данные кинетического анализа свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды регулируют не только каталитическую активность фермента, но и его количество в плазменной мембране [5], кажется вероятным, что определенный уровень этих гормонов необходим для поддержания ионных градиентов на мембране клеток миокарда.

## Литература

1. Кырге П.К. Катионный обмен миокарда и его гормональная регуляция при истощающих физических нагрузках и тренировке. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1974.
2. Мошкин М.П. Взаимодействие кортикостероидной функции и гемодинамики в реакции организма на физическую нагрузку. Автореф. канд. дисс. Алма-Ата, 1973.
3. Borsch-Galetke E., Dransfeld H., Gruff K. Specific activity and sensitivity to strophanthidin of the  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -activated ATPase in rats and guinea pigs with hypoadrenalism. - *Naynyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1972, 274, 74-80.
4. Glen-Bott M., Imms F.J., Jones M.T., Papadaki L. The influence of adrenocortical insufficiency on the ultrastructure of cardiac muscle. - *J. Anat. (London)*, 1970, 106, 187-188.
5. Hegyvary C. Effect of aldosterone and methylprednisolone on cardiac  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. - *Experientia*, 1977, 33, 1280-1281.
6. Imms F.J., Neame R.L.B. Circulatory changes following adrenalectomy in the rat. - *Cardiovasc. Res.*, 1974, 8, 268-275.
7. Kõrge P., Masso R., Roosson S. Changes in myocardial water, electrolytes and ultrastructure after adrenalectomy. - *Acta biol. med. germ.*, 1974, 32, 362-374.
8. Ratsimamanga, A.R., Rahandraha T., Nigeon-Duruil M., Rabinowitz M. Présence de l'hormone de survie type surrénalien dans la graisse interscapulaire du rat surrenaloprivé. - *J. Physiol. (Paris)*, 1958, 50, 479-483.
9. Suzuki T. Electron microscopic study on the effects of adrenalectomy on the heart muscle. - *Tohoku J. exp. Med.*, 1967, 91, 239-248.
10. Weibel E.R., Bolender R.P. Stereological techniques for electron microscopic morphometry. In: *Principles and Techniques of Electron Microscopy.* / Hayat M., ed. - New York: Van Nostrand, 1973, 3, 237-296.

EFFECT OF PHYSICAL LOAD ON STEREOLOGICAL PARAMETERS  
OF CARDIOMYOCYTES AFTER ADRENALECTOMY

R. Masso

S u m m a r y

Stereological analysis showed that the ultrastructural parameters of rat cardiomyocytes were significantly changed a week after adrenalectomy. When rats got 1 % saline the changes were not established at rest but their physical work fitness was considerably reduced. Stereological parameters were significantly changed after a single exertion and after a training cycle.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ  
ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ  
АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА ОРГАНИЗМА  
К МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

А.Г. Кочетков

Кафедра анатомии человека медицинского института  
им. С.М. Кирова, г. Горький

На беспородных собаках-самцах изучены морфо-функциональные эквиваленты реакции системы гипофиз-надпочечники второго (максимальная "работоспособность") и четвертого (стабилизация "работоспособности" на пониженном уровне) периодов адаптационного процесса при систематических двигательных нагрузках, дозируемых по ответным реакциям организма. Реакция элементов системы в изученные периоды адаптационного процесса неоднозначная, что определяет различный уровень "работоспособности". Во втором периоде наибольшая степень активации отмечена в клетках базофильного ряда аденогипофиза и клетках пучковой зоны надпочечников. В четвертом периоде как в аденогипофизе, так и в надпочечниках выявлены признаки истощения и "поломов", сопровождаемые гипертрофией клубочковой зоны и мозгового вещества надпочечников.

Ключевые слова: адаптационный процесс, индивидуально дозированная нагрузка, гипофизарно-надпочечниковая система.

Стадийность адаптационного процесса привлекала внимание многих исследователей [6, 17, 18, 4 и др.]. Однако в силу различного методического подхода она описана неоднозначно. После создания метода четкого дозирования фактора, базирующегося на ответных реакциях организма [25], была создана основа для получения повторяющихся результатов и описания унифицированных периодов адаптации организма к систематическим мышечным нагрузкам. Выделено четыре периода реакции организма на систематические нагрузки [26], различающиеся фи-

зиологическими, биохимическими и гистоморфологическими параметрами, а также по уровню работоспособности. Первый период характеризуется волнообразным ростом работоспособности и большими колебаниями параметров морфо-функциональных эквивалентов. Второй период имеет стабилизированную на максимальном уровне работоспособность с одновременной стабилизацией физиологических параметров и активацией метаболических процессов в тканях. В третьем периоде постепенное снижение функциональных возможностей кислородообеспечивающего аппарата сопровождается повторным нарастанием гликолитических процессов, появлением признаков перенапряжения в морфологических структурах, снижением работоспособности. Четвертому периоду свойственно установление работоспособности на пониженном уровне, дальнейшее снижение функций кислородообеспечивающего аппарата, преобладание гликолитических путей энергообеспечения, нарастание признаков перенапряжения в морфологических структурах. В литературе отсутствуют сведения о морфо-функциональных эквивалентах реакции гипофизарно-надпочечниковой системы в различные периоды адаптации организма к систематическим индивидуально дозированным физическим нагрузкам (ИДФН), между тем знания о них необходимы не только с позиций тренировочного процесса при улучшении спортивного мастерства, но и в реабилитационной практике после ряда заболеваний.

Наибольший интерес с позиций удержания максимального уровня работоспособности и предупреждения повреждений в процессе тренировочного режима имеет изучение второго и четвертого периодов адаптации.

Целью настоящей работы являлось изучение морфо-функциональных эквивалентов реакции системы гипофиз-надпочечники при систематических индивидуально дозированных физических нагрузках (ИДФН) во втором и четвертом периодах адаптационного процесса.

#### Методика

Эксперимент выполнен на 26 половозрелых беспородных собаках-самцах в возрасте 2-3 лет, которые были разбиты на три группы. I группа - 10 интактных животных, 2 группа - 9 животных, получивших  $34 \pm 2$  ИДФН до 4 стадии (второй период адаптации), 3 группа - 7 животных, получивших  $72 \pm 2$  ИДФН до 4 стадии (четвертый период адаптации). ИДФН определялись бе-

гом животных на третбане и дозировались согласно [26]. Животные ежедневно (кроме одного дня в неделю получали ИДФН до 4 стадии, которая по качественным показателям может быть приравнена к нагрузкам большой мощности. При достижении второго или четвертого периодов адаптации, тотчас после выполнения нагрузки, животные наркотизировались тиопенталом натрия и в условиях управляемого дыхания производилось извлечение надпочечников (НП) и гипофизов (ГП). Забор органов проводили в стандартных условиях и всегда в утренние часы (от 10 до 11). Криостатные срезы НП толщиной 7 мкм инкубировали в средах для выявления СДГ, ЛДГ, Г-6-ФД, НАД- и НАДФ-диафораз. Кроме того, проводили окраску липидов суданами III, IV и черным, неспецифических эстераз, липаз, кислой и щелочной фосфатаз клеток НП, на содержание ДНК (по Фельгену), РНК (по Браше) и гематоксилином, а также ГП по Дыбану [10]. Размеры ядер клеток, а также диаметр капилляров измеряли с помощью винтового окулярмикроскопа МОВ х 15. Величину зон надпочечника измеряли окулярмикроскопом. Прописи использованных методом заимствованы в руководствах [23, 20, 15]. Оценку гисто-энзиматических реакций и содержания ДНК проводили на сканирующем интегрирующем микрофотометре. С целью изучения ультраструктуры клеток ГП и НП кусочки ткани фиксировали по Колфилду и заливали в араалдит. Срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали на JEM-100B.

### Результаты исследования

НП животных второго периода адаптации имеют больший средний вес, чем у интактных животных, что в свою очередь обусловило увеличение индекса надпочечники/почки на достоверную величину ( $2,629 \pm 0,044$  у интактных животных и  $3,474 \pm 0,146$  у животных экспериментальных,  $p < 0,001$ ). На разрезе НП полнокровны, наибольшее раскрытие синусоидных капилляров определено в пучковой зоне (167%), меньшее - в мозговой зоне (121%) и еще менее - в клубочковой зоне (108%). Однако относительно размеров интактных животных отмечено максимальное увеличение размеров клубочковой зоны (115%), несколько меньше - пучковой и сетчатой зон (110%) и менее всего - зоны мозгового вещества (103%). Представлена не только гипертрофия всей клубочковой зоны, но и отдельных клубочков, которые хорошо отграничены друг от друга расширенными синусоидными капиллярами; цитоплазма большинства их клеток хорошо воспринимает эозин, обнаруживая мелкоячеистую структуру. Для пуч-

ковой зоны данной серии животных характерно увеличение количества "светлых" клеток до 84% (у интактных животных лишь 76,2%). Картину некоторой дезорганизации зоны создают отсутствие упорядоченной пучковости, неоднородное сродство с золином, наличие клеток, различных по форме, размерам и заполненности цитоплазмой, очаги микронекрозов и участки пролиферации соединительно-тканых клеток. Окраска препаратов на РНК выявила усиление окрашиваемости цитоплазмы клеток пучковой и клубочковой зон по сравнению с интактными животными. При этом отметим, что размеры ядер клеток пучковой зоны достоверно увеличены, их площадь на 7% превышает соответствующие показатели интактной группы (табл. I). Содержание ДНК ядер клеток наружной пучковой зоны также увеличено

Таблица I.

Размеры площадей ядер ( $\mu\text{км}^2$ ) клеток гипофиза и надпочечников собак

Группы	Аденогипофиз			Надпочечники			
	базо- филы	ацидо- филы	хромо- фобы	клубочк. зона	пучко- вая зона	мозго- вое ве-во	
интакт- ные	№	300	300	300	400	400	400
	M	23,37	20,41	20,56	27,86	20,97	27,84
	$\pm m$	0,35	0,45	0,36	0,43	0,28	0,35
	C%	25,9	23,2	30,4	31,0	27,2	25,2
второй период адапта- ции	№	300	300	300	300	300	300
	M	27,18	20,10	28,90	24,92	24,13	26,78
	$\pm m$	0,65	0,43	0,38	0,40	0,51	0,39
	C%	41,4	37,0	22,7	27,8	36,5	25,19
	p	0,001	-	0,001	0,001	0,001	-

№ - количество клеток, C% - коэффициент вариации.

(табл. 2). Содержание липидов и холестерина в пучковой зоне уменьшено по сравнению с интактными животными. Липидные включения значительной части клеток имеют мелкодисперсный характер. В клетках клубочковой зоны содержание липидов и холестерина практически не различимо по сравнению с интактными животными. Гистоэнзиматические реакции, характеризующие общий энергетический уровень клеточной деятельности (СДГ,

Таблица 2  
Содержание ДНК (в усл. ед.) в ядрах клеток надпочечников  
собак второго и четвертого периодов адаптации к  
систематическим ИДФН

Группы		Интактные	Второй период адаптации	Четвертый период адаптации
Зоны				
Клубочковая	M	2,916	4,159	4,883
	± m	0,057	0,104	0,103
	C%	13,8	17,5	14,6
	P <sub>I</sub>	-	< 0,001	< 0,001
	P <sub>2</sub>	-	-	< 0,001
Пучковая	M	2,987	4,053	4,627
	± m	0,067	0,075	0,167
	C%	18,6	13,2	25,6
	P <sub>I</sub>	-	< 0,001	< 0,001
	P <sub>2</sub>	-	-	< 0,01

C% - коэффициент вариации;

P<sub>I</sub> - относительно интактной группы;

P<sub>2</sub> - относительно второго периода.

ЛДГ, Г-6-ФД и НАД-диафораза), превосходили по своей выраженности соответствующие реакции интактных животных (табл. 3). К этому нужно добавить, что липазная активность клеток коркового вещества НП экспериментальных животных была повышенной по сравнению с интактными животными. Электронномикроскопически в клетках пучковой зоны определяются хорошо выраженные митохондрии с четкими окружающими и кристными мембранами. Митохондрии имеют разные размеры и среди них много крупных (рис. 1). Другой особенностью состояния пучковой зоны во втором периоде адаптации является небольшое количество липосом, растянутые цистерны цитоплазматической сети, а также увеличение электронноплотных гранул, имеющих связь с цистернами цитоплазматической сети, которые, по мнению [29], относятся к секреторным.

В клетках мозгового вещества преобладают признаки усиленного выведения секрета. Последнее определяет обеднение гранулами секрета цитоплазмы клеток, появление гранул катехоламинов с сильно расширенным пространством вокруг электронноплотного, содержимого.

Оптическая плотность (в усл. ед.) препаратов надпочечников, окрашенных на СДГ и ЛДГ, собак второго и четвертого периодов адаптации

Группы	Зоны	С Д Г		Л Д Г	
		клубочковая	пучковая	клубочковая	пучковая
Интактные	М	0,173	0,128	0,337	0,204
	$\pm m$	0,011	0,003	0,020	0,090
	С%	36,2	15,6	38,5	27,9
Второй период адаптации	М	0,196	0,148	0,532	0,329
	$\pm m$	0,006	0,003	0,070	0,011
	С%	20,4	14,1	7,7	17,9
	$P_1$	$< 0,01'$	$< 0,001'$	$< 0,01'$	$> 0,05'$
4-й период адаптации	М	0,233	0,272	0,434	0,388
	$\pm m$	0,009	0,015	0,013	0,015
	С%	8,5	6,25	8,9	4,38
	$H_1$	$< 0,001'$	$< 0,001'$	$< 0,001'$	$> 0,05'$
	$P_2$	$< 0,001'$	$< 0,001'$	$> 0,05'$	$< 0,01'$

x - обозначения те же, что и в таблице 2.

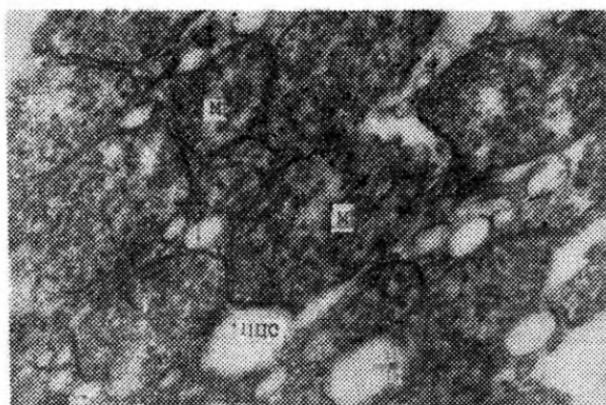


Рис. 1. Надпочечник собаки во втором периоде адаптации. Пучковая зона. Фрагмент клетки. Увеличение  $\times 13000$ . М - митохондрии, ЦПС - цистерны цитоплазматической сети.

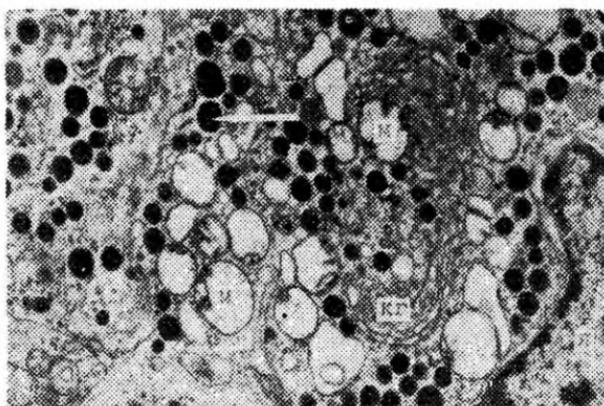


Рис. 2. Аденогипофиз собаки во втором периоде адаптации. Фрагмент клетки. Увеличение  $\times 10000$ . Я - ядро, КГ - комплекс Гольджи, гранулы секрета-стрелка.

В аденогипофизе отмечено умеренное кровенаполнение. Процентное соотношение основных клеточных форм изменилось в сторону уменьшения ацидофильных форм и увеличения числа хромофобов и базофилов. Как правило, базофилы имеют хорошо развитую цитоплазму с обильно представленным в ней комковатым содержимым. В боковых частях аденогипофиза определяются деструктивные изменения клеток, выраженные в потере границ, сморщивания ядер, формировании полостей с клеточным детритом. Кариометрически определено недостоверное увеличение ядер ацидофилов и значительное увеличение площади ядер базофилов и хромофобов (табл. I). Электронномикроскопически в клетках ПП определяются признаки сильного функционального напряжения, проявляющееся набуханием митохондрий, просветлением матрикса, редукцией крист (рис. 2).

В четвертом периоде адаптации абсолютной вес НП также увеличен. Это определило возрастание индекса надпочечника/почки на 129% относительно интактных животных. Увеличение веса НП сопровождается изменениями размеров зон. Эти изменения не однозначны при сравнении со вторым периодом. Так, относительно интактной группы клубочковая зона увеличивается на 129%, мозговое вещество - на 115%. Что касается пучковой и сетчатой зон, то, напротив, отмечено их уменьшение до 90% относительно контрольной величины. Синхронно с этими данными

изменяется капиллярное русло: максимальное раскрытие отмечено в клубочковой зоне и мозговом веществе (II6,6% и I27% соответственно). Размеры синусоидов пучковой зоны уменьшились относительно размеров второго периода адаптации на II% и составили I27% от уровня контрольных животных.

На гистологических препаратах у всех животных этого периода определяется гипертрофия клубочковой зоны и мозгового вещества. Гипертрофия клубочковой зоны в целом сопровождается значительными изменениями выраженности формы и композиции клубочков. Обращает внимание появление многочисленных мелких клубочков хорошо отграниченных выраженной соединительной тканью, а также появление очагов круглоклеточной инфильтрации в некротически измененных клубочках. Здесь же определяются очаги amitotически делящихся паренхиматозных клеток. Гипертрофия клубочковой зоны сопровождается увеличением размеров ядер клеток ( $p < 0,01$ ), а также увеличением содержания ДНК в них.

Пучковая зона четко делится на две части за счет преимущественного расположения в наружной части клеток с очень развитой цитоплазмой, но полностью свободной от содержимого. У таких клеток плохо выражена цитолемма, зачастую они имеют два ядра. Кариометрически найдено увеличение размеров ядер клеток пучковой зоны, которое сопровождается увеличением содержания ДНК в ядрах (табл. I, 2). Мозговое вещество на обзорных препаратах выглядит гипертрофированным. Значительную часть составляют "светлые" клетки с большим объемом цитоплазмы, прилежащих к широко раскрытым синусоидам. Другой особенностью мозгового вещества в этот период адаптации является коллагенизация зоны и появление грубых, расправленных аргирофильных волокон. Гистоэнзиматические реакции, маркирующие состояние энергетических ферментных систем, свидетельствуют об увеличении активности последних. Особенно это касается клеток, прилежащих к сосудам и, более всего, к центральной вене. Они имеют настолько интенсивную реакцию, что четкие голубые гранулы диформаза полностью заполняют цитоплазму, оставляя свободными лишь ядерные пространства. Неоднородность в функциональных проявлениях зоны подчеркивается наличием клеток с хорошо развитой цитоплазмой и клеток с плохо контурируемой цитолеммой и сморщенным гиперхромным ядром.

Значительно возросла реакция, выявляющая эстеразную ак-

тивность. Липазная же активность хотя и превышает уровень интактных животных, но все же менее представлена, чем во втором периоде адаптации. Увеличилась интенсивность реакции, выявляющей щелочную фосфатазу. Локализация конечного продукта реакции неодинакова в клубочковой и пучковой зонах. В клубочковой зоне он располагается у сосудистого полюса цитоплазмы паренхиматозных клеток, а в пучковой зоне - преимущественно локализован в цитоплазме эндотелия синусоидных капилляров. Реакция на кислую фосфатазу превышает интенсивность реакций контрольных животных лишь в клубочковой зоне.

Электронномикроскопически в четвертом периоде адаптации определяются признаки, характеризующие не только процесс усиленного функционирования, но и деструктивные изменения. Общим для всех клеток коркового вещества является уменьшение количества липосом. Последние окружены гипертрофированными митохондриями с небольшим числом крист, просветленным матриксом и размытыми окружающими мембранами. Кроме того, липосомы окружены расширенными цистернами цитоплазматической сети, что обуславливает изрезанность их границ. Другой особенностью является появление многочисленных маленьких митохондрий с плотным матриксом и компактно упакованными кристами. В мозговом веществе признаки усиленной секреции сопровождаются объединением множества гранул и выделением их по типу секвестрируемой вакуоли (рис. 3), а также множественным выходом

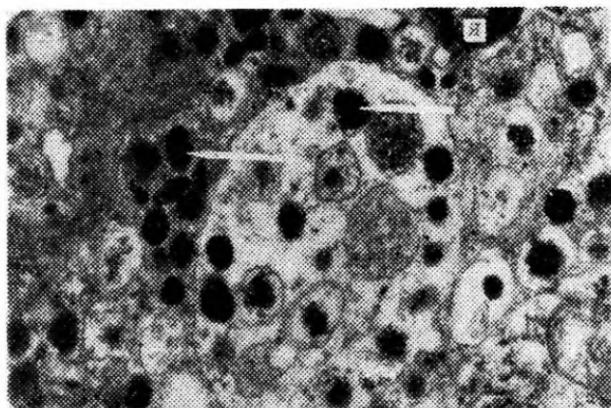


Рис. 3. Надпочечник собаки в четвертом периоде адаптации. Мозговое вещество. Фрагмент адrenoци-та. Увеличение  $\times 17000$ .

секреторных гранул в межклеточное и сосудистое пространство с нарушением целостности клеточных оболочек и эндотелиального покрытия (рис. 4). Форсированная секреторная деятельность клеток сопровождается набуханием митохондрий, просветлением их матрикса, уменьшением количества крист, дезорганизацией и отеком цитоплазмы.

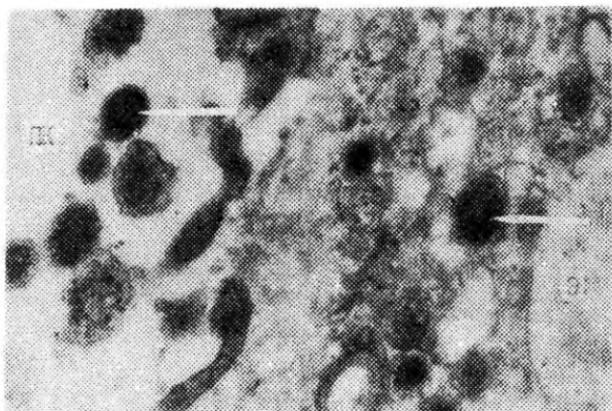


Рис. 4. Надпочечник собаки в четвертом периоде адаптации. Мозговое вещество. Фрагмент адреноцита. Увеличение  $\times 52000$ . Э - цитоплазма эндотелиоцита, ПК - просвет капилляра.

Оценивая общую картину аденогипофиза животных четвертого периода адаптации, нужно сказать, что в ней ярко представлены явления дискомплексации, особенно элементов базофильного ряда. Картину дискомплексации усиливают расширенные сосуды, периваскулярный отек, базофильный коллоид в межклеточном пространстве. Как следствие этих явлений, а также напряженной деятельности клеток проявляется атрофия железистой ткани, появление вакуолизированных клеток базофильного ряда. Дистрофические явления отмечены не только среди базофильных клеток, которые в отдельных участках лишаются ядер и образуют большую вакуоль, но и ацидофилов, в цитоплазме которых отмечаются некробиотические процессы, а также признаки разрушения ядерной оболочки и ядра в целом. Рядом с клетками, имеющими нарушенную оболочку, явления лизиса ядер, располагаются двуядерные и amitotически делящиеся клетки. Электронномикроскопически отмечено нахождение в расширенных межкле-

точных пространствах и в просвете сосудов многочисленных гранул секрета. Цитоплазма большинства клеток дезорганизована с гипертрофированными элементами комплекса Гольджи и цитоплазматической сети. Цистерны цитоплазматической сети широко открыты, в цитоплазме много свободных рибосом. Митохондрии большинства клеток набухшие, с просветленным матриксом и резким уменьшением крист не только в количестве, но и в величине. Среди набухших митохондрий немало митохондрий открытого типа и серповидной формы, что свидетельствует о высокой метаболической активности, связанной не только с секрецией, но и с синтетической деятельностью [30].

### Обсуждение результатов

Предыдущие исследования реакции гипофизарно-надпочечниковой системы на однократную ИДФН различной величины позволили обосновать принципы зонального, этапного и селективного реагирования [12]. Было показано, что однократная ИДФН до 4 стадии, определяя активацию гипофизарно-надпочечниковой системы с фокусом максимальной активности среди элементов базофильного ряда аденогипофиза и в элементах пучковой зоны, способствует формированию интеграции и экономному функционированию кардио-респираторного аппарата. Последнее послужило основой построения тренировочного режима с использованием ИДФН до 4 стадии. Как показали наши исследования, периоды максимальной "работоспособности" (второй период адаптации) и снижения последней (четвертый период адаптации) имеют определенное морфо-функциональное основание.

Характерной для второго периода адаптации к многократным ИДФН до 4 стадии является наибольшая активация элементов, формирующих и выделяющих глюкокортикоиды. Широко известны метаболические, кинетические и корригирующие влияния глюкокортикоидов, выражающиеся во многих проявлениях, в том числе в экономизации использования энергетических ресурсов [27, 17, 19, 14], в восстановлении энергетических ресурсов из депо негликогеновой природы [11], тонизировании окислительного фосфорилирования дыхательной цепи и стимулировании сукцинатдегидрогеназной ветви [5], в оказании благоприятного эффекта на сократительную способность миокарда [21], увеличивая сердечный выброс, определяя положительное инотропное действие [3] и гемодинамическую реакцию на физическую нагрузку [22].

В связи с перечисленным становится понятным, почему ИДФН до 4 стадии во втором периоде адаптации, обеспечивая преимущественную активацию пучковой зоны, гормоны которой определяют широкую приспособительную реакцию организма, способствует экономной и интегрированной деятельности кардио-респираторной системы, что, в свою очередь, обеспечивает высокий уровень "работоспособности" животного. Средний уровень "работоспособности" у наших животных этого периода относительно исходных величин составил 307,9% [2].

Морфо-функциональные эквиваленты гипофизарно-надпочечниковой системы в четвертом периоде адаптации к систематическим ИДФН до 4 стадии характеризуются: 1 - утратой зависимости от величины ИДФН, 2 - наличием признаков перенапряжения и разрушения структур. В этот период определяется сильная гипертрофия клубочковой зоны и мозгового вещества. В пучковой зоне, как и в аденогипофизе, отмечены признаки атрофии и повреждения железистых клеток. Снижение функциональных резервов пучковой зоны, компенсаторная гипертрофия мозгового вещества и клубочковой зоны приводят к перестройке метаболических процессов и энергетического снабжения организма [13, 16]. У наших животных в этот период отмечено ухудшение метаболических условий функционирования скелетных мышц и миокарда, обеднение их энергоресурсами, появление в них некротически измененных клеток, очагов склероза и кровоизлияний [28, 8]. Все это определило снижение "работоспособности" до 203,9%, а у отдельных животных почти до исходного уровня. Подобные явления объясняются утратой интегративных связей в системе из-за высокой степени упорядоченности и возрастания сил принуждения [7], приводящих к уменьшению степеней свободы, а, следовательно, увеличению помех в передаче информации [1] и к большей вероятности "поломов" среди элементов системы [24, 9]. Продолжение тренировок или увеличение нагрузки не приводят к росту "работоспособности" животных в четвертом периоде адаптации, а лишь увеличивают явления истощения, перенапряжения и деструкции гипофизарно-надпочечниковой системы на многих уровнях от субклеточного до органного.

## Литература

1. Бондарин В.А. - В кн.: Теория информации в медицине. Минск, Беларусь, 1974, 6.
2. Вазин А.Н. Адаптационные изменения кислородообеспечивающих аппаратов и работоспособности организма в условиях мышечных нагрузок. Докт. дисс., Горький, 1974.
3. Винницкий Л.И. - В кн.: Опыт изучения систем нейро-эндокринной регуляции. М., 1972, 34.
4. Виру А.А. Функции коры надпочечников при мышечной деятельности. М., Медицина, 1977.
5. Вольский Г.Г., Осадчая Л.М., Маркель А.Л. - В кн.: Кортикостероидная регуляция водно-солевого гомеостаза. Новосибирск, Наука, 1967.
6. Гиппенрейтер Е.Б. - В кн.: Проблемы космической биологии. М., 1968, 8, 254.
7. Голицын Г.А. - В кн.: Принципы системной организации функций. М., Наука, 1973, 109.
8. Денисов А.И. Адаптационно-морфологические изменения скелетных мышц при физических нагрузках. Канд. дисс., Горький, 1973.
9. Дичев Т.Г., Тарасов К.Е. Проблема адаптации и здоровье человека. М., Медицина, 1976.
10. Дыбан А.П. - Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 8, 2, 103.
11. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И. - В кн.: Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М., Наука, 1978, 217.
12. Кочетков А.Г. - Медицинский реферативный журнал: 1978, I, 9, 2175.
13. Кырге П.К. - В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипокинезия. Материалы симпозиума. Новосибирск, 1970, 102.
14. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М., Медицина, 1970.
15. Дили Р. Патологическая техника и практическая гистология. М., Мир, 1969.

16. Матлина Э.Ш., Шрейберг Г.Л., Войнова М.Х., Дунаева Л.П. - Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова, 1978, 64, 2, 171.
17. Меньшиков В.В. Гуморальные механизмы регуляции функций организма в норме и патологии. М., Медицина, 1970.
18. Миррахимов М.М. - В кн.: Механизмы регулирования жизнедеятельности организма в условиях патологии. Материалы У Всесоюзн. конфер. патофизиологов. Баку, 1970, 91.
19. Перцева М.Н., Желудкова Э.П., Кузнецова Л.А. - В кн.: Третий Всесоюзный биохим. съезд. Рефераты научных сообщений. Рига, 1974, 1, 65.
20. Пирс Э. Гистохимия. Практическая и прикладная. М., Иностранная литература, 1964.
21. Попович Д., Сехляну В. Гормоны и сердечно-сосудистая патология. М., Медицина, 1969.
22. Разумова Т.Г. - В кн.: Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации. Новосибирск, 1963, 32.
23. Ромейс Б. Микроскопическая техника и практическая гистология. М., Иностранная литература, 1964.
24. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М., Медицина, 1977.
25. Сорокин А.П., Стельников Г.В., Вазин А.П. - В кн.: Материалы XI Всесоюзной научн. конф. по физиологии, морфологии, биомеханике и биохимии мышечной деятельности. Свердловск, 1970, 416.
26. Сорокин А.П., Стельников Г.В., Вазин А.Н. Адаптация и управление свойствами организма. М., Медицина, 1977.
27. Скулачев В.П. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. М., Изд. АН СССР, 1962.
28. Стельников Г.В. Морфо-функциональная характеристика изменений миокарда при адаптации к некоторым факторам внешней среды. Докт. дисс., Горький, 1974.
29. Gemmelli R.T., Laychock S.G., Rubin R.P. Ultrastructural and biochemical evidence for a steroid-containing secretory organelle in the perfused cat adrenal gland. Journ. Cell Biol., 1977, 72, 1, 209.
30. Pollard L., Bassett J.R., Cairncross K.D. Plasma glucocorticoid elevation and ultrastructural changes in the adenohypophysis of the male rat following prolonged exposure to stress. - Neuroendocrinol, 1976, 21, 4, 312.

MORPHOLOGICAL-FUNCTIONAL EQUIVALENT REACTIONS  
OF HYPOPHYSIS-ADRENAL SYSTEM IN DIFFERENT PERIODS  
OF BODY ADAPTATION PROCESS TO MUSCULAR ACTIVITY

A. G. Kochetkov

S u m m a r y

26 mongrel male-dogs were used to study morphological-functional system in the second (maximal "capacity for work") and the fourth (stabilization of "capacity for work" on the decreased level) adaptation period at systematic motor load, dozed out according to the respondent body reactions. The reaction of system elements within the periods of adaptation process were not synonymous. The second period was marked by the greatest degree of activation in the adenohipophysis basophil cells and in the cells of adrenal bundle zone. The fourth period was signified by the signs of depletion and "colapses" in adenohipophysis as well as in adrenals, where the hypertrophy of bundle zone and cerebral substance were observed.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОХИМИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПО-  
ЧЕЧНИКОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ  
В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Л.А. Битюцкая, А.А. Батыршина

Кафедра анатомии и кафедра физиологии и биохимии  
Волгоградского государственного института культуры

В работе дан анализ количественных характеристик гистохимически выявляемых веществ (фосфолипидов, нейтрального жира, РНК и ШИЖ-позитивных веществ) в корковом веществе надпочечников неполовозрелых собак-самцов, получивших нагрузку в непрерывном и интервальном режимах в течение 2, 3 и 6 месяцев. Выявлено, что в период полового созревания наиболее физиологичным является непрерывный режим, направленный на развитие аэробных возможностей организма.

Период полового созревания, как известно, характеризуется сложными перестройками в организме, связанными с окончательным формированием опорно-двигательного аппарата, половых желез и т.д. В этот период индивидуального развития необходимо особенно внимательно относиться к выбору режимов тренировочного процесса, что в свою очередь невозможно без точных знаний адаптации отдельных органов и систем к физическим нагрузкам.

Надпочечные железы играют огромную роль в поддержании гомеостаза [16, 6] и сохранении высокой работоспособности организма [3, 4]. Однако исследования о морфологических перестройках надпочечных желез при значительных физических нагрузках в период полового созревания немногочисленны [11, 12].

Задачей настоящего исследования было изучение изменений основных компонентов тканевой структуры коры надпочечников, ответственных за процесс стероидогенеза в период полового

созревания при различных режимах экспериментальной тренировки.

### Методика

Эксперимент проведен на неполовозрелых беспородных собаках-самцах в три серии. I серия включала исследование надпочечников контрольных животных. Во II серии исследовали животных, тренировавшихся в непрерывном режиме, в III серии - в интервальном режиме. Во II и III сериях опыта было по три группы животных, продолжительность экспериментальных тренировок которых составляла: в первой группе два месяца, во второй - три и в третьей - шесть месяцев. Всего исследовано 144 надпочечника.

Дозировка нагрузки контролировалась по пульсу. К концу эксперимента возраст животных составлял 8 месяцев, а объем экспериментальной нагрузки - 10 км.

Извлеченные надпочечники фиксировались в 12 %-ом нейтральном формалине и жидкости Карнуа. На срезах после обработки красителями (метилловым зеленым-пиронином, суданом III-IV и черным "В", ШИК-реактивом) с помощью микрофотометра ФМ-58 проводился количественный анализ гистохимически определяемых веществ - РНК, нейтральных жиров, фосфолипидов и ШИК-позитивных веществ (гликогена и нейтральных мукополисахаридов).

### Результаты исследования

Полученные результаты (рис. 1, 2) показали, что при обоих режимах нагрузки изменения происходят как в клубочковой, так и в пучковой зонах.

Непрерывный режим вызывает в начальные сроки воздействия (I и II группы) уменьшение фосфолипидов, нейтрального жира и ШИК-позитивных веществ. Содержание РНК увеличивается. После шестимесячной нагрузки РНК фосфолипиды и нейтральные жиры в клубочковой зоне не превышают уровня контроля, в то же время значительно увеличивается количество определяемого гликогена и нейтральных мукополисахаридов. В пучковой зоне помимо ШИК-веществ наблюдается также накопление РНК.

При интервальном режиме в клубочковой зоне в начальные сроки эксперимента отмечено снижение почти всех исследуемых компонентов ткани, особенно ШИК-позитивных веществ. Исключе-





ние составляют нейтральные жиры, количество которых в клетках накапливается. В пучковой зоне наблюдается более резкое увеличение этих веществ, и помимо этого идет накопление РНК, а также кислых липидов. Необходимо отметить, что липиды представлены в виде крупных капель. К концу 6-го месяца эксперимента содержание всех компонентов за исключением РНК незначительно ниже уровня контрольной группы.

### Обсуждение результатов

В настоящее время критерием активности надпочечной железы считаются такие морфологические признаки, как гипертрофия железы, уменьшение липидного материала с одновременным накоплением РНК в цитоплазме клеток [1, 9, 13, 17, 18] и т.д. Установлена коррелятивная связь между гистохимическими признаками клеточной активности коркового вещества надпочечников и нарушением в них синтеза стероидных гормонов [17].

Доказано [14], что усиление функции коркового вещества надпочечной железы вызывает уменьшение в секреторных клетках гранул гликогена, который служит источником энергии при образовании кортикостероидов. Помимо гликогена в качестве дополнительного источника энергии при функциональном напряжении железы являются также нейтральные мукополисахариды [7]. Поэтому изучение именно этих структурных элементов представляет практический интерес.

Проведенный нами анализ количественных характеристик гистохимически выявляемых веществ в коре надпочечников выявил неоднозначные изменения при различных режимах.

При непрерывном режиме наблюдаемые явления в начальные сроки опыта свидетельствуют о состоянии высокой функциональной активности адренкортикальной системы без признаков "перенапряжения" [9]. Более длительное воздействие приводит к росту "резерва" надпочечной железы и способности выполнить данную нагрузку с меньшими затратами. При интервальном режиме наряду с признаками активного функционирования железистой ткани наблюдаются явления нарушения метаболизма клеток (резкое увеличение нейтрального жира и появления кислых липидов), что некоторые авторы связывают с гипоксией органа [5, 15]. При интервальном режиме большая часть бега происходит в анаэробных условиях и вполне допустимо, что за двухмесячный срок тренировки надпочечник не успел адаптироваться

к новому уровню обменных процессов. По данным Нетт Т. (1967), недостаток кислорода является стимулом для раскрытия резервных и образования новых капилляров [2].

В наших исследованиях [2] наблюдалось увеличение количества капилляров, резкое расширение их просвета, набухание ядер эндотелия, уменьшение кислых мукополисахаридов, что является показателем либо нарушения гистогематических барьеров, либо снижения оттока жидкости от органа [8]. И то и другое приводит к гипоксии секреторной ткани.

Таким образом, характер гистохимических изменений в коре надпочечников свидетельствует о том, что в период полового созревания на начальных этапах тренировки наиболее физиологичным является непрерывный режим, который направлен на развитие аэробных возможностей организма.

#### Литература

1. Аруин Л.И. Морфологические критерии состояния функциональной активности коры надпочечников (обзор литературы). - Архив патологии, 1966, 8, 9-14.
2. Битюцкая Л.А. Влияние физической нагрузки на микроциркуляторное русло надпочечных желез в период полового созревания организма. - В сб.: Актуальные вопросы спортивной медицины и лечебной физкультуры. Фрунзе, 1979, 22.
3. Виру А.А. Функциональная активность коры надпочечников при физических нагрузках. Автореф. докт. дисс. биол. наук. Тарту, 1970.
4. Виру А.А. Функция коры надпочечников при мышечной деятельности. М., 1977.
5. Гришанов Д.Л. Некоторые адаптационные изменения надпочечных желез при воздействии индивидуально дозированных физических нагрузок. Автореф. канд. дисс. Горький, 1975.
6. Зимкин Н.В. Эндокринные функции и мышечная деятельность. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. Вып. I. Тарту, 1969, 13.
7. Кагарейцева Г.Д. Морфологическая характеристика щитовидной железы, гипофиза и надпочечников и гистохимическое определение мукополисахаридов в этих железах при экспериментальной гипотермии. Автореф. канд. дисс. Ивано-Франковск, 1970.

8. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М., 1975.
9. Лешене Я., Сталиорайтете Е. Эндокринные железы новорожденного (функциональная морфология). Вильнюс, 1969.
10. Нетт Т. Тренировка в непрерывном беге. - В кн.: Фред Уилт. Бег, бег, бег. М., 1976, 289-298.
11. Рябов К.П. К вопросу о возвратно-функциональной гистохимии коры надпочечника. - Материалы I Прибалтийской конференции. Каунас, 1965, 259-260.
12. Юргенс И.Л. Цитологическая характеристика функционального состояния коры надпочечников при хроническом действии нагрузок. Автореф. канд. биол. наук. Владивосток, 1972.
13. Carr J.A. The ultrastructure of the human adrenal cortex before and after stimulation with ACTH. - J. Path. Bact., 1961, 81, 1, 101-106.
14. Cohen R. The histochemical distribution and metabolic significance of glucose 6-phosphate. - Endocrinologia, 1961, 68, 710-715.
15. Gordon G. B. Lipid accumulation in hypoxic tissue culture cells. - J. Cell Biol., 1972, 55, 91.
16. Ingle D.J. The Role of the Adrenal Cortex in Homeostasis. - Pediatrics, 1956, 12, 407-413.
17. Sloper J.C. Morphology and zoning of the human adrenal cortex. - Baltimore, 1962, 30, 74-81.
18. Symington T. The morphology and zoning of the human adrenal cortex. - In: The human adrenal cortex. - Baltimore, 1962, 30, 3-20.

A QUANTITATIVE HISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION  
OF THE EFFECT OF PHYSICAL EXERTIONS ON THE  
FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE ADRENALS OF IMMATURE DOGS

L. Bityutskaya, A. Batyrschina

S u m m a r y

A quantitative histochemical analyse on phospholipides, neutral lipide, RNA and PAS-positive substance changes in the adrenal cortex of immature male dogs due to physical training with continuous and interval running regime during 2,3 and 6 months is presented. It is shown that during the period of puberty the more physiological regime of physical training is continuous running, directed to the improvement of the aerobic capacity of organism.

РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА НА  
ВОЗДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕННЫХ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

В.Н. Литвинова, В.А. Рогозкин

Отдел допингового контроля спортсменов Ленинградского  
научно-исследовательского института физической культуры

На крысятах 10-30-дневного возраста было показано, что введение андрогенных анаболических стероидов (ААС) вызывает различные взаимосвязанные реакции внутренних органов животных. Характер их зависит от химического строения стероида и возраста крыс. Анализ корреляционных структур взаимосвязей, образующихся после введения ААС, позволяет выявить появление необратимых процессов, приводящих к нарушению функций отдельных органов. Лабильность образования корреляционных структур можно рассматривать как проявление адаптационных изменений в метаболизме организма в ответ на воздействие стероидных гормонов.

Ключевые слова: андрогенные анаболические стероиды, структуры корреляционных связей, химическое строение (структура), возраст крыс.

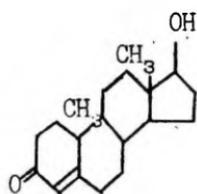
В настоящее время синтезировано большое количество андрогенных анаболических стероидов (ААС) и показано, что они обладают различным анаболическим эффектом. В ряде работ указывается на увеличение мышечной массы и веса организма при их использовании [4, 5, 8, 9]. Наряду с этим имеются данные о появлении нежелательных побочных эффектов под действием ААС, проявляющихся в нарушении функции почек, печени, надпочечников [1, 7, 10]. Разнонаправленное влияние стероидов на организм и прежде всего на рост, обменные процессы в тканях принято связывать с наличием в них рецепторов гормонов. Рецепторы обнаружены во многих тканях животного организма: в семенниках, вентральной простате, гипофизе, гипоталамусе, эпифизе, почках, легких, подчелюстной железе, печени, селе-

зенке, скелетных мышцах, матке и других органах. Р в связи с этим можно предположить, что при введении ААС действие\* будет оказываться на все органы и ткани организма, однако, ответная реакция на внешнее воздействие будет различной. Цель настоящей работы - изучить реакции различных внутренних органов на прием ААС у белых крыс разного возраста.

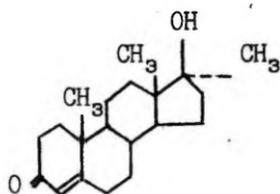
### Методика исследования

В эксперименте использованы крысята с исходным весом 20-22 г и 85-89 г соответственно через 10 и 30 дней после рождения. В течение двух недель крысята питались материнским молоком, более взрослые крысята начинали получать дополнительную подкормку лабораторным кормом.

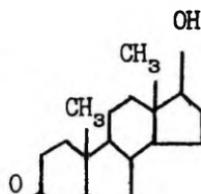
На основе разработанной нами ранее [2] химической классификации ААС были выбраны следующие стероидные гормоны: 17 $\alpha$ -метилтестостерон, метандростенолон (андростеновый ряд ААС), 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (5 $\alpha$ -ДГТ) (андростановый ряд ААС) и 19-нортестостерон (эстреновый ряд ААС) (рис. 1). Исследовали сырой вес 1. почек, 2. сердца, 3. тимуса, 4. селезенки 5. легких, 6. muscle levator ani (м. л. а.), 7. икроножной мышцы, 8. печени и 9. надпочечников. Крысятам на протяжении 6 дней вводили парентерально ААС по 50 мкг/1 г веса тела в виде масляной суспензии в объеме 0,1 мг, контрольным крысятам вводили только масло. Животных забивали декапитацией на следующий день после последней инъекции. Количество животных в группах 10-дневных крысят - 7, в группах 30-дневных крысят - 8. Статистическую достоверность результатов определяли методом Стьюдента. Анализ корреляционных связей осуществляли с помощью ЭВМ.



Тестостерон



17 $\alpha$ -метилтестостерон



5 $\alpha$ -ДГТ  
H

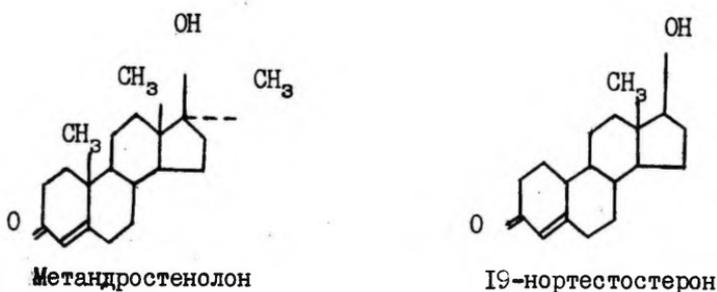


Рис. 1. Химическое строение ААС, использованных в работе

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов изменений веса органов и мышц у 10-дневных крысят (табл. 1) показывает, что все использованные ААС вызывают статистически достоверное увеличение веса сердца, м.л.а., икроножной мышцы, печени, почек. При этом наибольшее влияние на почки оказывает 17 $\alpha$ -метилтестостерон, а наименьшее - метандростенолон. 17 $\alpha$ -метилтестостерон из всех ААС вызывает и наиболее сильную гипертрофию сердца, кроме того, он стимулирует функцию надпочечников, что не наблюдается в случае остальных ААС.

Для лимфоидных органов наблюдается следующий характер изменений: метандростенолон вызывает статистически достоверное увеличение веса тимуса по сравнению с контролем, вес селезенки достоверно снижается под влиянием 5 $\alpha$ -ДГТ, 19-нортестостерона и особенно сильно метандростенолона и повышается под влиянием 17 $\alpha$ -метилтестостерона; наблюдается некоторая тенденция снижения веса легких, однако, эта реакция достоверна только для метандростенолона.

У 30-дневных крысят не выявляется четко выраженной гипертрофии органов по сравнению с 10-дневными крысятами (табл. 2). Уже менее выражена гипертрофия почек (хотя и сохраняется) по сравнению с контрольными животными, сохраняется достоверное увеличение веса м.л.а., но гипертрофия икроножной мышцы в каждом случае уже незначительна. Не наблюдается влияния ААС на вес сердца. Более отчетливо проявляется снижение веса тимуса (достоверное под влиянием 17 $\alpha$ -метилтестостерона и 5 $\alpha$ -ДГТ) и снижение веса селезенки. Обра-

Таблица I

Изменение веса различных органов у 10-дневных крысят под влиянием андрогенных анаболических стероидов (мг;  $M \pm m$ )

Органы	Контроль	17 $\alpha$ -метил-тестостерон	Метандростенолон	5 $\alpha$ -ДГТ	19-нортестостерон
1. Почки	313,5 $\pm$ 5,2	423,5 $\pm$ 12,7 <sup>I</sup>	331,9 $\pm$ 7,4	389,4 $\pm$ 13,7 <sup>I</sup>	380,5 $\pm$ 6,3 <sup>I</sup>
2. Сердце	159,7 $\pm$ 2,5	202,3 $\pm$ 5,8 <sup>I</sup>	189,5 $\pm$ 4,6 <sup>I</sup>	173,1 $\pm$ 2,3 <sup>2</sup>	171,3 $\pm$ 4,3 <sup>I</sup>
3. Тимус	115,7 $\pm$ 8,0	127,7 $\pm$ 5,0	189,5 $\pm$ 8,5 <sup>I</sup>	117,3 $\pm$ 5,8	117,0 $\pm$ 7,2
4. Селезенка	148,7 $\pm$ 7,6	174,0 $\pm$ 5,5 <sup>2</sup>	99,7 $\pm$ 1,9 <sup>I</sup>	103,8 $\pm$ 3,3 <sup>I</sup>	113,2 $\pm$ 4,7 <sup>I</sup>
5. Легкие	442,8 $\pm$ 13,7	415,3 $\pm$ 10,6	350,0 $\pm$ 7,3 <sup>I</sup>	408,0 $\pm$ 11,0	416,0 $\pm$ 15,6
6. ш.л.а.	12,5 $\pm$ 0,3	24,8 $\pm$ 0,7 <sup>I</sup>	24,4 $\pm$ 0,9 <sup>I</sup>	26,1 $\pm$ 1,8 <sup>I</sup>	17,0 $\pm$ 0,9 <sup>I</sup>
7. Икроножная мышца	76,7 $\pm$ 1,3	97,3 $\pm$ 2,1 <sup>I</sup>	100,1 $\pm$ 1,8 <sup>I</sup>	104,0 $\pm$ 2,9 <sup>I</sup>	91,8 $\pm$ 3,5 <sup>I</sup>
8. Печень	917,0 $\pm$ 32	1150,0 $\pm$ 45 <sup>I</sup>	1013 $\pm$ 28 <sup>2</sup>	1025 $\pm$ 33 <sup>I</sup>	1022 $\pm$ 6 <sup>2</sup>
9. Надпочечники	7,4 $\pm$ 0,2	8,3 $\pm$ 0,25 <sup>2</sup>	7,3 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,3

Примечание: I - изменения по отношению к контролю достоверны  $p < 0,01$

2 - изменения по отношению к контролю достоверны  $p < 0,05$

Таблица 2

Изменение веса различных органов у 30-дневных крысят под влиянием андрогенных анаболических стероидов (мг;  $M \pm m$ )

Органы	Контроль	17 $\alpha$ -метил-тестостерон	Метандростенолон	5 $\alpha$ -ДГТ	19-нортестостерон
1. Почки	992,6 $\pm$ 25,5	105,3 $\pm$ 17,1	1171 $\pm$ 15,3	1092 $\pm$ 46,3	1052 $\pm$ 19,2
2. Сердце	468,8 $\pm$ 10,2	468,3 $\pm$ 14,8	465 $\pm$ 12,2	474,3 $\pm$ 12,0	489,8 $\pm$ 7,5
3. Тимус	410 $\pm$ 17,8	333 $\pm$ 24,5 <sup>2</sup>	358,4 $\pm$ 21	316,8 $\pm$ 13,9 <sup>I</sup>	366,8 $\pm$ 15,1 <sup>I</sup>
4. Селезенка	448 $\pm$ 25,6	364,3 $\pm$ 16,9 <sup>2</sup>	373 $\pm$ 12,4	347,3 $\pm$ 39,6 <sup>2</sup>	315,1 $\pm$ 9,8 <sup>I</sup>
5. Легкие	665 $\pm$ 30,6	669,6 $\pm$ 27,6	739 $\pm$ 17,2	633,4 $\pm$ 23,7	688 $\pm$ 12,0
6. ш.л.а.	50,8 $\pm$ 4,0	59 $\pm$ 2,98 <sup>2</sup>	89 $\pm$ 4,3 <sup>I</sup>	68,0 $\pm$ 3,7 <sup>I</sup>	65,5 $\pm$ 5,4 <sup>2</sup>
7. Икроножная мышца	490 $\pm$ 18,8	538 $\pm$ 17,1	580 $\pm$ 13,2	531,4 $\pm$ 18,9	532,5 $\pm$ 9,4
8. Печень	4756 $\pm$ 109,3	4519 $\pm$ 182,3	4792 $\pm$ 138,5	4660 $\pm$ 178,6	5094 $\pm$ 125
9. Надпочечники	18,9 $\pm$ 0,36	24,1 $\pm$ 0,71 <sup>I</sup>	23,0 $\pm$ 0,25 <sup>I</sup>	27,0 $\pm$ 0,9 <sup>I</sup>	24,1 $\pm$ 0,096 <sup>I</sup>

Примечание: обозначения как в примечении к таблице 1

щает на себя внимание увеличение веса надпочечников, достоверное во всех опытных группах. Изменение ответной реакции желез внутренней секреции (надпочечников, тимуса), по-видимому, отражает другой уровень развития гипофизарной регуляции функций организма у крысят через месяц после рождения.

После обработки данных результатов на ЭВМ были изучены корреляционные связи между органами животных контрольных и опытных групп. Схемы корреляционных связей представлены на рисунках 1 и 2. Анализ приведенных корреляционных структур показывает, что в каждом случае между органами возникают взаимосвязи, характер которых зависит от химического строения стероида и возраста животных. В контрольной группе 10-дневных крысят (рис. 2а) наблюдается замкнутая взаимосвязь (1-9-3-8-4-1) с двумя внутренними связями (8-9 и 1-3). Рассматривая организм как саморегулирующуюся систему можно сказать, что такая структура подтверждает существование механизма саморегуляции. Изменение функции одного из этих взаимосвязанных органов приводит к непосредственным или косвенным изменениям функции других органов.

Воздействие 17 $\alpha$ -метилтестостерона (рис. 2б) вызывает качественно новые связи между органами, увеличивает число органов, достоверно коррелирующих друг с другом. При наличии замкнутой взаимосвязи (1-7-2-5-6-8-9-1) наблюдаются внутренние взаимосвязи (1-2, 1-5, 1,6, 1-8), которые указывают на то, что основное воздействие стероида направлено на почки и через них на все другие органы, т.е. в данном случае функция почек является определяющей в механизме саморегуляции.

Анализ структуры связей, возникающих под действием метандростенолона, показывает, что наряду с существованием замкнутой взаимосвязи, характеризующей обратимый процесс, появляются незамкнутые взаимосвязи (1-2 и 2-4-6), свидетельствующие, по-видимому, о необратимости процессов, которые, например, могут отрицательно сказаться на функции почек (рис. 2 в).

Структура корреляционных взаимосвязей, возникающих между органами под влиянием 5 $\alpha$ -ДГТ, свидетельствует об основной направленности действия стероида на икроножную мышцу (рис. 2 г).

При использовании 19-нортестостерона структура наблюдаемых взаимосвязей свидетельствует о нарушении процесса саморегуляции (рис. 2 д).

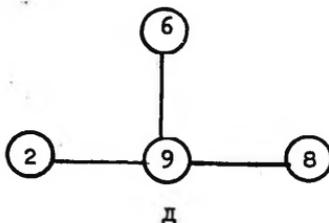
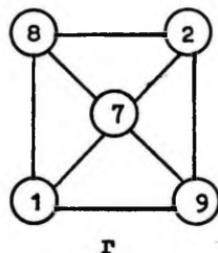
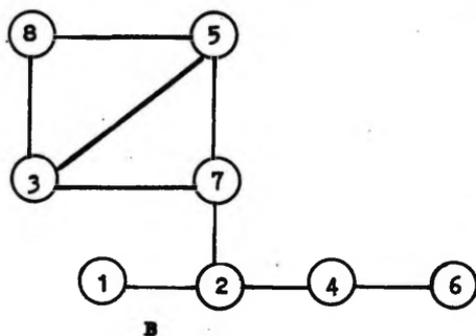
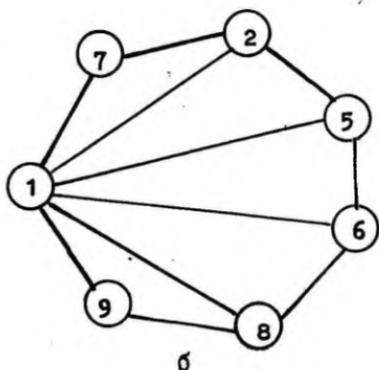
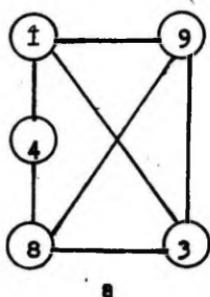


Рис. 2. Схемы корреляционных связей между органами у 10-дневных крысят, возникающие после 6-дневного введения АС: а - контроль; б - 17 $\alpha$ -метилтестостерон; в - метандростенолон; г - 5 $\alpha$ -ДГТ; д - 19-нортестостерон. (Наблюдаемые связи носят положительный характер и достоверны;  $n = 7$ .)

У 30-дневных крысят в контрольной группе отмечается образование качественно новой замкнутой связи (6-8-1-2-6) с внутренней связью (8-2) и незамкнутой связью (8-4). Кроме того, имеет место достоверная отрицательная взаимосвязь (7-9) между икроножной мышцей и надпочечниками. При этом функция печени в образовавшейся системе взаимосвязей приобретает большее значение, чем для 10-дневных крысят (рис. 3 а).

Функция печени является определяющей и в случае введения 17 $\alpha$ -метилтестостерона. Структура образовавшихся взаимосвязей свидетельствует о возрастании роли печени в механизме саморегуляции по сравнению с контрольной группой и о качественно новом механизме регуляции по сравнению с 10-дневными крысятами (рис. 3 б).

Как видно из рисунка 3в, под действием метандростенолона возникает более простая структура взаимосвязей, отличающаяся от структуры у 10-дневных крысят, но также характеризующаяся появлением необратимых процессов.

Структура взаимосвязей, наблюдаемая в результате действия 5 $\alpha$ -ДТ, свидетельствует о большой роли функции почек в механизме саморегуляции (рис. 3 г).

В случае возникновения 19-нортестостерона наблюдается сложная структура взаимосвязей по сравнению с таковой у 10-дневных крысят. В ней имеется и замкнутая взаимосвязь (3-9-8), и открытые связи, и достоверные отрицательные взаимосвязи. Определяющей в данной корреляционной структуре является функция печени (рис. 3 д).

Анализ химических структур использованных ААС и ответных реакций на их введение позволяет сделать предположение, что ответные реакции очень чувствительны к любому изменению в строении стероида. Надо подчеркнуть, что ААС, близкие по структуре к тестостерону (5 $\alpha$ -ДТ - главный метаболит тестостерона с насыщенной структурой и 17 $\alpha$ -метилтестостерон) не только нарушают процессы саморегуляции, но и вовлекают в структуру корреляционных связей большее число органов, чем в контроле. При этом взаимосвязи качественно разнообразны.

При использовании метандростенолона, синтезированного из дегидроэпиандростерона, и 19-нортестостерона, синтезированного из дегидроизоандростеронацетата [6], сокращается количество органов, вовлеченных в процессы саморегуляции, наблюдается появление открытых связей, характеризующих возможность протекания необратимых процессов у животного разного

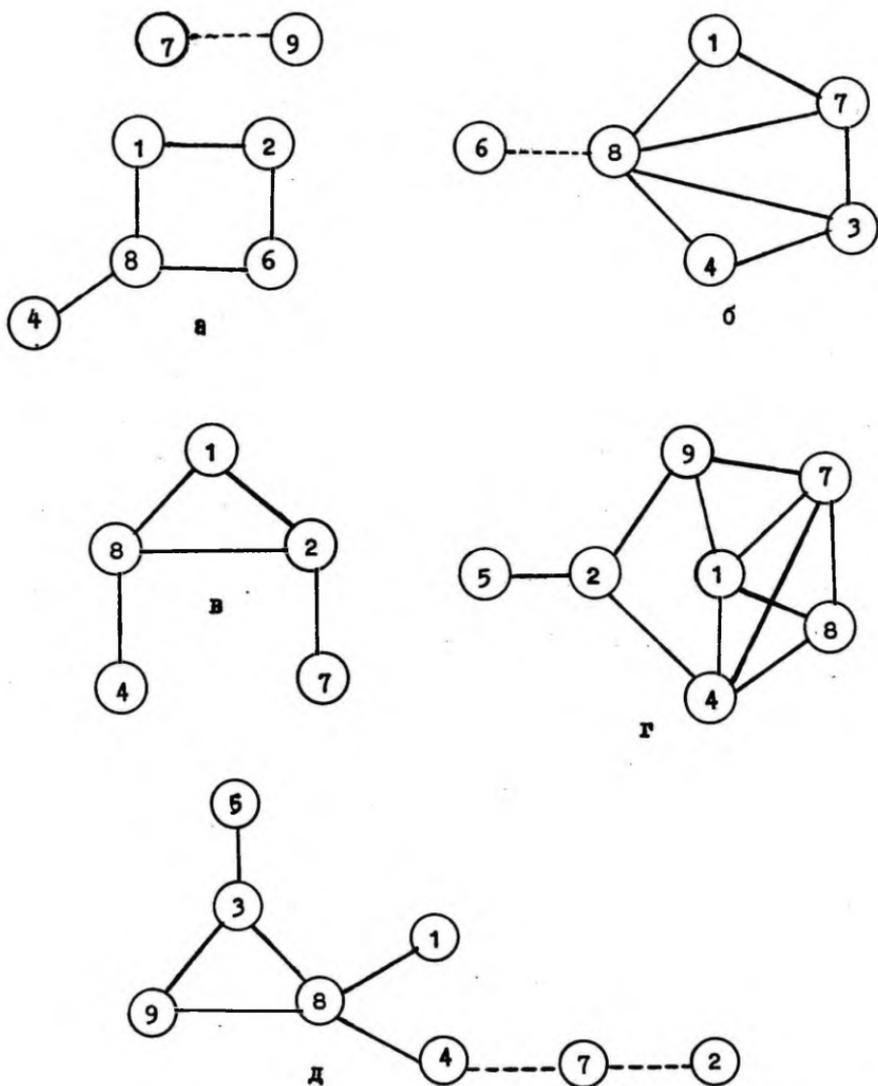


Рис. 3. Схемы корреляционных связей между органами у 30-дневных крысят, возникающие после 6-дневного введения АС: а - контроль; б - 17 $\alpha$ -метилтестостерон; в - метандростенолон; г - 5 $\alpha$ -ДГТ; д - 19-нортестостерон. (Наблюдаемые связи носят положительный и отрицательный характер и достоверны,  $n = 8$ .)  
 ————— - положительные связи  
 - - - - - отрицательные связи

возраста, приводящих к нарушению функций различных органов.

Приведенные данные свидетельствуют, что ААС оказывают различное влияние на организм в разные периоды его развития. Прежде всего это, вероятно, можно связать с различным уровнем развития регуляторной системы организма животных разных возрастных групп.

Действие андрогенов обусловлено наличием рецепторов. Основные рецепторы для андрогенов - это рецепторы 5 $\alpha$ -дигидротестостерона [3] (метаболит тестостерона, образующийся под влиянием 5 $\alpha$ -редуктазы). Ферменты, участвующие в инактивации андрогенов, найдены повсюду в организме. Рецепторами ААС служат рецепторы андрогенов [3, 8].

Результаты исследования свидетельствуют, что при воздействии извне (введение гормональных веществ) организм отвечает в каждом случае по-разному: наблюдается образование характерных достоверных взаимосвязей между органами. По-видимому, эти факты отражают процессы адаптации организма к различным воздействиям. Можно думать, что гибкость образования различных корреляционных структур лежит в основе всей жизнедеятельности организмов. Наличие саморегулирующейся системы связей, представленные в работе результаты расширяют и углубляют смысл распространенного в литературе термина "орган-мишень". Анализ результатов, представленных в таблицах, показывает, что под влиянием ААС меняется вес любого органа (увеличивается или уменьшается). "Орган-мишень", по-видимому, можно также выявить путем анализа корреляционных структур, образующихся в ответ на введение гормонов. В данном случае под "органом-мишенью" надо понимать такой орган (такие органы), который(-ые) имеет(-ют) наибольшее количество взаимосвязей. Так, выяснено, что у 10-дневных крысят при введении 17 $\alpha$ -метилтестостерона определяющими в структурных взаимосвязях являются функция почек, при применении метандростенолона и 5 $\alpha$ -ДГТ-мышцы. У 30-дневных крысят при введении ААС отмечается возрастание роли функции печени, при использовании 5 $\alpha$ -ДГТ увеличено значение функции почек.

В заключение можно констатировать, что ответные реакции на воздействие ААС зависят от структуры стероидов и возраста крыс. Анализ корреляционных структур позволяет выявить возникновение необратимых процессов, приводящих к нарушению функций отдельных органов при использовании ААС. Наряду с этим лабильность корреляционных структур в ответ на введение

ААС, по нашему мнению, можно рассматривать как проявление адаптационных изменений в метаболизме организма на воздействие стероидных гормонов.

#### Литература

1. Дильман В.М. Клиническое применение половых гормонов и их аналогов. Вильнюс, 1961, 279 с.
2. Литвинова В.Н., Рогозкин В.А. Структура и метаболизм анаболических андрогенных стероидов. - В сб.: Медицина и спорт. Л., 1979, 86-107.
3. Мак-Гайр В., Чамнесс Г., Костлоу М., Горвиц К. Рецепторы гормонов в опухолях молочной железы. - В кн.: Взаимодействие гормонов с рецепторами. Под ред. Леви Дж. М., Мир, 1979, 257-284.
4. Цдаев Н.А., Покровский Б.В. Сравнение андрогенного и уретропного действия метилтестостерона и метандростенола (1-дегидрометилтестостерона). - Пробл. эндокрин., 1967, 13, 3, 81-86.
5. Цдаев Н.А., Покровский Б.В. Анаболический и андрогенный эффекты метандростенолона в опытах на самцах крысах. - Вопр. мед. химии, 1961, 12, 5, 527-532.
6. Camerino B., Sciaky R. Structure and biological effects of anabolic steroids. - Pharmac. Therap., 1975, 1, 233-275.
7. Kilshaw B.H., Harkness R.A., Hobson B.M., Smith A.W.H. The effects of large doses of the anabolic steroid methandrostenolone on an athlete. - Clin. Endocrinol., 1975, 4, 537-541.
8. Rogozkin V. Metabolic effects of anabolic steroids on skeletal muscle. - Medicine and Science in sports, 1979, 11, 160-163.
9. Vernon B.G., Buttery P.I. Protein metabolism in rats treated with trienbolone acetate. - Anim. Prod., 1978, 26, 1-9.
10. Westaby D., Paradinas F.J., Ogle S.J., Kandell J.B., Marray-Leon J.M. Liver damage from long-term methyl testosterone, Lancet, 1977, 8032, 261-263.

REACTIONS OF ORGANISM OF WHITE RATS OF DIFFERENT  
AGE TO INFLUENCE OF ANDROGENIC ANABOLIC STEROIDS

V.N. Litvinova, V.A. Rogozkin

S u m m a r y

Using young rats of 10 - 30 days of age as subjects, it was shown that the administration of androgenic anabolic steroids (AAS) causes various interrelated reactions in the animals' inner organs. The nature of these reactions depends on the chemical structure of steroid and the age of rats. The analysis of correlational structures of the interrelationships observed after the AAS administration enables the identification of irreversible processes leading to the disfunction of some organs. The lability of the formation of correlational structures can be considered as the manifestation of adaptional changes of metabolism in the organism as a reaction to the influence of steroid hormones.

## ВЛИЯНИЕ АНАБОЛИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА В НАДПОЧЕЧНИКАХ ПРИ СИСТЕМАТИ- ЧЕСКОЙ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Б.И. Фельдкорен, Т.П. Коцегуб

Отдел допингового контроля спортсменов Ленинградского  
научно-исследовательского института физической культуры

В экспериментах на белых крысах, подвергавшихся систематическим физическим нагрузкам, установлено, что введение анаболических стероидов приводит к существенному возрастанию работоспособности животных. В этих условиях обнаружено существенное увеличение содержания глюкокортикоидов в надпочечниках. Показано также, что в процессе тренировки происходит возрастание дексаметазонсвязывающей способности цитозоля скелетных мышц и печени. Результаты исследования позволяют выдвинуть предположение о том, что один из путей реализации эффекта анаболических стероидов на развитие функциональных возможностей животных опосредован повышенной способностью надпочечников к секреции глюкокортикоидов при физических нагрузках предельной интенсивности и рецепцией этих гормонов в органах-мишенях.

Ключевые слова: физическая нагрузка, содержание кортикостерона в надпочечниках, концентрация тестостерона в сыворотке крови.

За последние годы накоплен обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о регуляторной роли глюкокортикоидов в адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам [2]. С другой стороны, проводятся интенсивные исследования влияния анаболических стероидов на функцию коры надпочечников в условиях обычного двигательного режима и в сочетании с мышечной деятельностью, а также возможные механизмы действия анаболических стероидов на развитие физической работоспособности [3, 7]. Вместе с тем следует при-

знать, что полученные к настоящему времени результаты об эффекте анаболических стероидов на гормональный статус и функциональные возможности организма часто весьма противоречивы. Такое состояние проблемы, вероятно, обусловлено тем обстоятельством, что эксперименты проводятся на различных объектах, в условиях тренировочных программ, различающихся по направленности и продолжительности, различаются также дозы и схемы использования анаболических стероидов.

Цель настоящей работы состояла в сравнении эффекта анаболического стероида пролонгированного действия ретаболила (деканоата - 19 - нортестостерона) и 19 - нортестостерона на развитие физической работоспособности животных, выполнявших систематическую мышечную деятельность скоростно-силового характера, и изучении возможных путей реализации этого эффекта.

#### Методика

Эксперименты проводились на беспородных крысах-самцах весом 180-190 г, получавших синтетический лабораторный рацион. Систематическая мышечная деятельность заключалась в ежедневном плавании животных с дополнительным грузом в течение 29 дней. В качестве тренировочной нагрузки было использовано повторяющееся плавание в течение 1 мин с интервалом отдыха в 1,5 мин. Дополнительный груз составлял 13% от веса тела в начале эксперимента и увеличивался каждые 6 дней на 1-2%. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяли радиоиммунологически стандартными наборами фирмы SEA-IRE-SORIN, концентрацию 19-нортестостерона - с использованием анти-сыворотки, полученной в нашей лаборатории, и меченого гормона В/О "Изотоп" (уд. акт. - 46 кюри/ммоль). Концентрацию кортикостерона в надпочечниках определяли методом конкурентного связывания, применяя транскортин сыворотки крови крыс и радиоактивный гормон фирмы "Amersham" (Англия) с уд. акт. 93 кюри/ммоль. Измерение дексаметазонсвязывающей способности цитозоля скелетных мышц и печени производили по Волчеку с соавторами [4].

#### Результаты исследования

Задача первого этапа работы состояла в выборе доз и схемы использования анаболических стероидов. Ранее нами было показано [5], что физическая нагрузка сопровождается харак-

терным двухфазным изменением уровня тестостерона в сыворотке крови с максимальными концентрациями 4,3-10,9 нг/мл после четвертого часа отдыха. В связи с этим было интересно проверить эффективность введения таких доз 19-нортестостерона, которые приводили бы к появлению в крови сходных концентраций анаболического стероида. В результате экспериментов установлено, что при интраперитонеальной инъекции 0,05 мг/100 г 19-нортестостерона в течение часа уровень препарата в крови составлял 6-4 нг/мл (рис. 1).

нг/мл

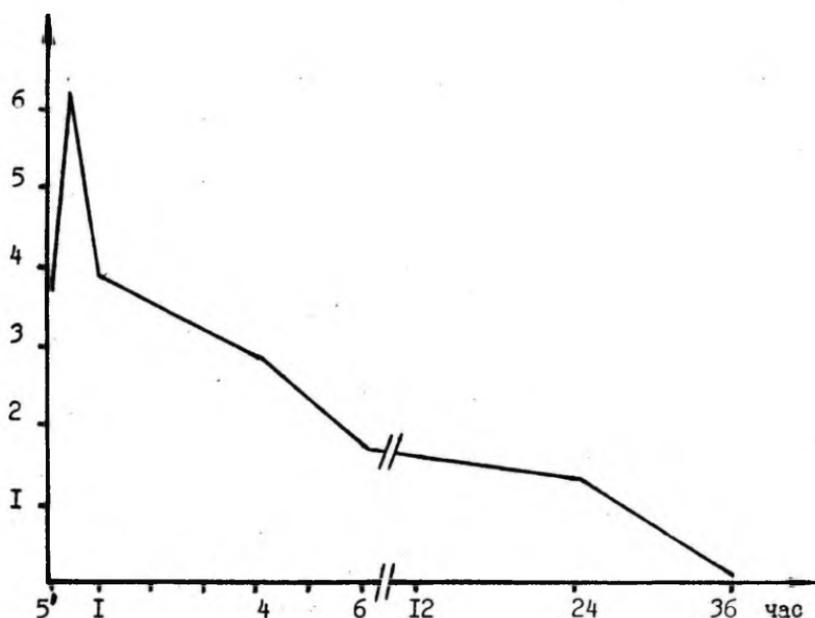


Рис. 1. Концентрация 19-нортестостерона в сыворотке крови крыс после интраперитонеального введения 0,05 мг препарата на 100 г веса животных.

Таким образом, в условиях систематических физических нагрузок животные ежедневно через 4 часа отдыха получали 19-нортестостерон в этой дозе и эквивалентные количества ретаболила внутримышечно, один раз в течение 4 дней. Как известно, этот анаболический стероид обладает пролонгированным

действием и его биологически активным метаболитом также является 19-нортестостерон [6].

В предыдущей работе нами было показано, что введение анаболических стероидов приводит к существенным угнетениям синтеза тестостерона в организме [8]. В данной серии опытов эти результаты подтвердились в случае использования ретаболила, однако, при введении 19-нортестостерона по избранной схеме уровень тестостерона в крови не изменялся (табл. I). На наш взгляд, полученные данные указывают на более адекватный характер действия относительно небольших доз 19-нортестостерона при адаптации к систематической мышечной деятельности.

Таблица I

Влияние АС на содержание тестостерона в сыворотке  
крови белых крыс (нг/мл;  $M \pm m$ ,  $n = 5$ )  
P - уровень достоверных различий к контролю

Условия эксперимента	Без введения АС	С введением 19-нортестостерона	С введением ретаболила
Контроль	1,8±0,3	2,4±0,7	0,3±0,01
		P 0,1	P 0,05
Тренировка	2,5±0,1	1,8±0,7	0,4±0,03
		P > 0,1	P < 0,05

Особый интерес представляет сравнение влияния инъекций 19-нортестостерона и ретаболила на развитие физической работоспособности в процессе тренировки. Было установлено, что использование 19-нортестостерона на фоне физических нагрузок приводит к 5-кратному возрастанию способности животных плавать до утомления, введение ретаболила вызвало увеличение этого показателя только в 2,4 раза (табл. 2). Для контрольных групп животных введение анаболических стероидов оказалось не эффективным.

Как показано в ряде исследований [1, 9], анаболические стероиды активируют систему синтеза белка в скелетных мышцах. Вместе с тем в наших экспериментах не удалось обнаружить существенных различий в таких показателях интенсивности протеиносинтеза в ткани, как активность РНК-полимеразы I, содержание РНК и белка. Возрастание функциональных возможно-

Таблица 2

Влияние анаболических стероидов на способность животных к плаванию до утомления с грузом 17% от веса тела ("Количество повторений",  $M \pm m$ ,  $n = 5$ )

Условия эксперимента	Без введения АС	С введением 19-нортестостерона	С введением ретаболила
Контроль	$7 \pm 3^*$	$9 \pm 2$	$6 \pm 2$
Тренировка	$17 \pm 5^{*x}$	$86 \pm 1^x$	$41 \pm 12^x$

Достоверные различия между группами: \*  $P < 0,05$   
x  $P < 0,01$

стей животных при введении анаболических стероидов в этих условиях может быть обусловлено увеличением мощности системы энергообеспечения мышечной деятельности. Известно, что уровень энергетического обмена при физических нагрузках тесно связан с функцией коры надпочечников [2], хотя мы не наблюдали увеличения веса этих органов при введении анаболических стероидов, содержание кортикостерона в надпочечниках тренированных животных увеличивалось более чем в 3 раза и 2,5 раза под действием 19-нортестостерона и ретаболила соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Влияние анаболических стероидов на вес надпочечников и содержание кортикостерона у тренированных белых крыс ( $M \pm m$ ,  $n = 4$ )

Условия эксперимента	Вес надпочечников (мг)	Содержание кортикостерона в надпочечниках (мкг/г)
Без введения АС	$44,4 \pm 6,3$	$30,1 \pm 6,4$
Введение 19-нортестостерона	$45,1 \pm 4,0$	$94,3 \pm 20,1^*$
Введение ретаболила	$33,4 \pm 0,3$	$77,6 \pm 0,6^*$

\* Достоверное отличие по отношению к группе без введения АС ( $P < 0,01$ )

Кроме того, как видно из таблицы 4, в процессе тренировки увеличивается и рецепторная способность органов-мишеней.

Таблица 4

Влияние систематической мышечной деятельности на связывание  $H^3$ -дексаметазона цитозолем скелетных мышц и печени (имп. мин<sup>-1</sup>/мг белка; М ± м, n = 7)

Условия эксперимента	Исследуемая ткань	
	скелетные мышцы	печень
Контроль	696,0 ± 326,0	2025,0 ± 220,8
Тренировка	1348,0 ± 210,7	5401,0 ± 913,7
	P < 0,05	P < 0,05

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что эффект анаболических стероидов при систематической мышечной деятельности зависит от схем использования препаратов и, вероятно, связан с возрастанием гормонпродуцирующей способности надпочечников. Эти данные соответствуют представлениям о важной роли глюкокортикоидов для обеспечения максимального уровня физической работоспособности.

#### Литература

1. Базулько А.С. Стимуляция нероболом синтеза белков и РНК в скелетных мышцах крыс при интенсивных физических нагрузках. - В сб. Биохимические пути повышения эффективности спортивной тренировки. Л., 1974, 96-100.
2. Виру А.А. - В кн.: Функции коры надпочечников при мышечной деятельности. М., 1977, 83-98.
3. Виру А.А. Анаболические стероиды. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, вып. VI. Тарту, 1976, 257-264.
4. Волчек А.Г., Данилов С.М., Ким А.А. Изучение глюкокортикоидных рецепторов цитозола различных органов крысы. М., 1974, 94-100.

5. Коцегуб Т.П., Фельдкорен Б.И. Влияние физической нагрузки на содержание тестостерона в сыворотке крови у тренированных белых крыс. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. Тарту, 1980.
6. Пивницкий К.К. Анаболические стероидные гормоны. Проблемы тестирования и связь активностей со строением.-Пробл. эндокринологии. 1974, 20, 4, III-122.
7. Похолечук Ю.Т., Свечников Г.Б., Свечникова Н.В. Влияние больших физических нагрузок и 1-дегидрометилтестостерона (нерабола) на функцию коры надпочечников белых крыс. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, вып. VII. Тарту, 1977, 169-174.
8. Чайковский В.С. Фельдкорен Б.И., Рогозкин В.А. Влияние анаболических стероидов на содержание тестостерона в крови белых крыс. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, вып. VII. Тарту, 1977, 161-164.
9. Rogozkin V., Feldkoren B. The effect of retabolil and training on activity of RNA polymerase in skeletal muscles. - Medicine and Science in Sports, 1979, 11, 4, 345-347.

**EFFECT OF ANABOLIC STEROIDS ON CONTENT OF CORTICOSTERONE  
IN ADRENALS DURING SYSTEMATIC PHYSICAL EXERCISES**

B.I. Feldkoren, T.B. Kocegub

S u m m a r y

19-nortestosterone and long-acting steroid retabolil effects on the development of physical work capacity during training have been studied in inail albino rats. 19-nortestosterone administrations (0.05 mg per 100 g body weight) were made every day in rest period and equivalent doses of retabolil were injected every four days.

It has established that the administrations of anabolic steroids were accompanied by the increase of the physical work maximal duration. It also showed the increase of the glucocorticoid content in adrenals. Possible mechanisms of anabolic steroid effects were discussed.

ВЛИЯНИЕ ГОМОЛАТЕРАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ КОНЕЧНОСТИ  
НА ОБМЕН АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОИДИНОВОМ ТОКСИКОЗЕ

Г.И. Хараг, В.О. Осинская

Харьковский НИИ эндокринологии и химии гормонов

В эксперименте на контрольных и гипертиреоидизированных кроликах исследовано влияние многократной работы мышц левого бедра (путем электростимуляции) на обмен адренергических регуляторных факторов. Установлено, что у контрольных кроликов кратковременное (2-3 недели) воздействие приводит к снижению уровня норадреналина (НА) в сердце и гипоталамусе, суммы катехоламинов (КА) - в надпочечниках, "лабильных" ПО - в работающей мышце. Длительное воздействие (6-7 недель) вызывает аналогичные сдвиги НА в сердце, гипоталамусе, скелетных мышцах (левой, правой), активируя биосинтез КА в надпочечниках. У гипертиреоидизированных животных такое же одностороннее сокращение вызывает еще более выраженное снижение НА в сердце, гипоталамусе, печени при кратковременном воздействии, а при длительном вызывает снижение уровня НА и в скелетных мышцах, адреналина (А) и суммы КА - в надпочечниках; нарушается "хиноидный" обмен КА.

Известно, что тиреотоксикоз характеризуется нарушением работоспособности больных, мышечной слабостью, адинамией, повышенной утомляемостью, что связано с нарушением обмена веществ и его регуляции, в которой большая роль принадлежит адренергическим гормонам-медиаторам. Систематическая дозированная мышечная деятельность здорового организма животных и человека, по данным многих исследователей [1, 2, 4-6, 11, 12], благотворно влияет не только на его работоспособность, но и на резистентность к различным экспериментальным воздей-

ствиям и болезням. Поэтому представлялось важным выяснить, как при тиреотоксикозе многократная мышечная деятельность влияет на адаптационные механизмы адренергической регуляции. В связи с этим первой задачей нашего исследования явилось изучение влияния систематической, дозированной, интенсивной, односторонней мышечной работы ("тренировки") на обмен адренергических регуляторных факторов при экспериментальном тиреоидиновом токсикозе.

### Материалы и методы

Исследование проведено на кроликах-самцах породы Шиншилла весом 2,0-2,5 кг, которых мы подразделили на 6 групп: 1 - интактные, 2 - контрольные "тренированные" 2-3 недели, 3 - контрольные "тренированные" 6-7 недель, 4 - гипертиреоидизированные, 5 - гипертиреоидизированные "тренированные" 2-3 недели, 6 - гипертиреоидизированные "тренированные" 6-7 недель. Экспериментальный тиреоидиновый токсикоз (ЭТТ) вызывали путем гипертиреоидизации - длительного кормления кроликов возрастающими дозами тиреоидина, доводя их до состояния средней тяжести (характерные признаки тиреотоксикоза, исхудание 15,6-25,6%). "Тренировка" осуществлялась путем ежедневной (по 10 мин/день) работы мышц левого бедра задней конечности (вызываемой электрораздражением) в течение двух сроков: короткого - 2-3 недели и длительного - 6-7 недель. Электрораздражение посылалось с электроимпульсатора ЭИ-1 частотой импульса 10 гц, длительностью импульса 10 м/сек, с силой тока от 0,2 до 2 ма. Прикладыванием электродов к поверхности освобожденной от шерсти кожи бедра левой конечности вызывалось отчетливо видимое сокращение скелетных мышц. Правую конечность не раздражали. После декапитации (в день забоя животных воздействию не подвергали) исследовали содержание адреналина (А), норадреналина (НА) в сердце, скелетных мышцах правого и левого бедра, печени, селезенке, надпочечниках, гипоталамусе и стволе мозга, а "стабильную" и "лабильную" фракции продуктов окисления (ПО) катехоламинов (КА) - по "хиноидному" пути в сердце, скелетных мышцах, печени [8, 9].

Полученные результаты статистически обработаны с использованием как параметрических [10], так и непараметрических [3] методов.

## Полученные результаты и их обсуждение

У здоровых контрольных кроликов систематическая интенсивная дозированная деятельность мышц одной задней конечности приводила к уменьшению функциональных резервов адренергического медиатора: при "кратковременном" сроке воздействия (2-3 недели) значимо меньшим было количество НА в гипоталамусе ( $P < 0,001$ ), сердце ( $P < 0,02$ ) и суммы КА в надпочечниках ( $P = 0,05$ ). При этом снижалась концентрация "лабильных" ПО в левой работающей мышце ( $P < 0,05$ ).

При удлинении срока воздействия до 6-7 недель в надпочечниках происходит возвращение уровня КА к норме (содержание А, НА и суммы КА достоверно не отличается от показателя интактных животных), что может свидетельствовать о возможном адаптационном усилении биосинтеза КА в результате более длительной, даже односторонней "тренировки". Несколько возрастает (в сторону нормы) и концентрации НА в гипоталамусе. Содержание в сердце НА остается таким же сниженным ( $P < 0,02$ ), как и при "коротком" сроке воздействия; в скелетных мышцах (левой и правой) значимо ( $< 0,01$ ;  $< 0,05$ ) ниже уровень НА по сравнению с интактными, меньше становилось в левой работающей мышце не только "лабильных" ( $0,1 > P > 0,05$ ), но и "стабильных" ПО ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, усиление биосинтеза КА и при этой длительности односторонней "тренировки" еще не в полной мере компенсировало потребности повседневной интенсивности мышечной нагрузки.

У кроликов с экспериментальным тиреоидиновым токсикозом средней тяжести (у которых еще не наблюдалось изменений в показателях обмена КА) такая же мышечная деятельность, проводимая в течение 2-3 недель, вызвала, как и у контрольных животных, достоверное снижение содержания НА в сердце ( $P < 0,05$ ), гипоталамусе ( $P < 0,05$ ) и печени ( $P = 0,05$ ), закономерных сдвигов в хиноидном обмене КА не наблюдалось.

Удлинение сроков мышечного воздействия до 6-7 недель у гипертиреодизированных кроликов существенно снижало в сердце (также, как и у контрольных и гипертиреодизированных с "коротким" сроком воздействия) уровень содержания симпатического медиатора ( $P < 0,001$ ), в скелетных мышцах правой конечности (как и у контрольных с длительным воздействием кроликов) концентрации НА, в надпочечниках - А и суммы КА

Таблица I

Содержание катехоламинов в органах контрольных кроликов и с экспериментальным тиреоидиновым токсикозом (ЭТТ) до и после "тренировки"

№ п/п	Группы животных	Стат. показ.	Сердце		Гипоталамус		Печень		Скелетные мышцы мкг/г		Надпочечники мкг/орган		
			НА	НА мкг/г	НА мкг/орган	правая	левая	А	НА	Сумма КА			
1.	Контрольные	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	8,35±0,38	1,35±0,13	26,8±3,45	0,29±0,03	0,34±0,03	144,4±25,7	13,8±3,6	158,32±245			
2.	Контрольные "тренирован." 2-3 недели	$\bar{X} \pm S\bar{X}$ $P_{1,2}$	6,56±0,57 <0,02	0,69±0,08 <0,001	25,5±3,8 >0,1	0,28±0,07 >0,1	0,25±0,04 >0,1	105,0±13,9 = 0,2	8,14±2,7 >0,1	113,2±16,5 = 0,05			
3.	Контрольные "тренирован." 6-7 недель	$\bar{X} \pm S\bar{X}$ $F_{1,3}$	6,14±0,75 <0,02	0,85±0,16 <0,05	21,6±5,3 >0,1	0,20±0,02 <0,05	0,19±0,03 <0,01	130,7±37,5 >0,1	19,0±9,0 >0,1	149,4±46,5 >0,1			
4.	ЭТТ	$\bar{X} \pm S\bar{X}$ $F_{1,4}$	8,07±0,64 >0,1	1,12±0,21 >0,1	20,9±2,82 >0,1	0,31±0,03 >0,1	0,25±0,03 >0,1	104,9±14,4 = 0,2	16,7±4,8 >0,1	121,7±15,5 >0,1			
5.	ЭТТ "тренирован." 2-3 недели	$\bar{X} \pm S\bar{X}$ $P_{4,5}$	5,33±1,03 <0,05	0,58±0,09 <0,05	13,0±2,69 = 0,05	0,21±0,08 >0,1	0,20±0,06 >0,1	96,0±9,4 = 0,2	13,3±4,3 >0,1	109,2±9,77 >0,1			
6.	ЭТТ "тренирован." 6-7 недель	$\bar{X} \pm S\bar{X}$ $P_{4,6}$	4,24±0,63 <0,001	0,66±0,13 0,1 > P > 0,05	20,3±3,4 >0,1	0,18±0,02 <0,01	0,19±0,03 >0,1	68,6±7,6 <0,05	19,2±2,4 >0,1	87,8±7,71 <0,05			

Таблица 2

Содержание продуктов окисления (ПО) катехоламинов в органах контрольных кроликов и с экспериментальным тиреоидиновым токсикозом (ЭТТ) до и после "тренировки"

№ п/п	Группы животных	Стат. показ.	"Стабильные" ПО			"Лабильные" ПО			
			Сердце мкг/орган	Скелетные мышцы мкг/г		Печень мкг/орган	Скелетные мышцы мкг/г		Печень мкг/орган
				правая	левая		правая	левая	
1.	Контрольные	$\lambda \pm S \bar{x}$	1,23±0,22	0,49±0,08	0,56±0,08	27,6±5,09	0,55±0,08	0,73±0,11	52,3±11,9
2.	Контрольные "тренирован." 2-3 недели	$\lambda \pm S \bar{x}$ $P_{1,2}$	1,62±0,27 >0,1	0,54±0,12 >0,1	0,51±0,09 >0,1	32,5±6,91 >0,1	0,48±0,08 >0,1	0,49±0,09 <0,05	67,4±12,9 >0,1
3.	Контрольные "тренирован." 6-7 недель	$\lambda \pm S \bar{x}$ $P_{1,3}$	1,02±0,18 >0,1	0,34±0,08 >0,1	0,32±0,05 <0,05	18,6±6,1 >0,1	0,45±0,13 >0,1	0,40±0,13 0,1-0,05	30,5±8,6 >0,1
4.	ЭТТ	$\lambda \pm S \bar{x}$ $P_{1,4}$	1,92±0,46 >0,1	0,46±0,11 >0,1	0,50±0,14 >0,1	32,3±5,99 >0,1	0,44±0,07 >0,1	0,64±0,09 >0,1	30,5±8,6 >0,1
5.	ЭТТ "тренирован." 2-3 недели	$\lambda \pm S \bar{x}$ $P_{4,5}$	2,06±0,49 >0,1	0,48±0,09 >0,1	0,57±0,13 >0,1	25,8±4,31 >0,1	0,41±0,10 >0,1	0,54±0,05 >0,1	52,0±6,1 >0,1
6.	ЭТТ "тренирован." 6-7 недель	$\lambda \pm S \bar{x}$ $P_{4,6}$	1,12±0,13 <0,05	0,19±0,03 <0,05	0,17±0,02 <0,05	20,2±3,9 >0,1	0,38±0,14 >0,1	0,42±0,15 >0,1	23,6±3,4 <0,01

( $P < 0,05$ ;  $P < 0,05$ ). Последнее, вероятно, свидетельствует о том, что в надпочечниках у гипертиреодизированных животных (в отличие от здоровых) биосинтез КА не успевает восполнить усиленное их выделение из надпочечников в связи с увеличением катаболизма при повседневной интенсивной мышечной нагрузке. Интересно, что у этих же кроликов (с ЭТТ и длительным сроком мышечного воздействия) содержание НА в печени уже сдвигается в сторону нормы, достигая уровня исходных данных, т.е. уровня НА у гипертиреодизированных животных без тренировки, и значимо ( $P = 0,05$ ) увеличивается по сравнению со средними, выявленными при кратковременном мышечном воздействии; эти данные также говорят в пользу возможных адаптационных реакций регуляторной системы в таком органе, как печень, играющей важную роль в энергообеспечении организма. Сдвиг в сторону нормы средних величин уровня НА мы наблюдали и в гипоталамусе этих животных, хотя сравнение средних с гипертиреодизированными кроликами, не подвергавшимися мышечной нагрузке, не достигает уровня значимости.

Длительная, ежедневная в течение 6-7 недель мышечная нагрузка приводила также к достоверному уменьшению "стабильных" ПО не только (как у контрольных животных) в левой тренируемой конечности ( $P < 0,05$ ), но и в правой, находящейся в состоянии относительного покоя ( $P < 0,05$ ), и в сердце ( $P < 0,05$ ). Количество "лабильных" ПО уменьшалось значимо только в печени ( $P < 0,01$ ), чего не наблюдалось у контрольных животных при такой же "тренировке".

Таким образом, при систематической интенсивной мышечной нагрузке, осуществляемой путем электрораздражения мышц бедра, у контрольных животных выявлено в короткие сроки воздействия уменьшение уровня НА в гипоталамусе, сердце, суммы КА в надпочечниках, а при более длительной тренировке - некоторая нормализация биосинтеза КА в надпочечниках. Такое же мышечное воздействие у гипертиреодизированных кроликов приводило к еще большему снижению содержания симпатического медиатора в указанных органах. Значительное уменьшение содержания НА в сердце этих животных может быть обусловлено его увеличенной "тратой", вызываемой еще более усиливаемой мышечной нагрузкой, тахикардией, свойственной гипертиреозу. Существенную роль в снижении уровня КА играет также нарушение биосинтеза КА в надпочечниках [13]. Однако при длительных сроках мышечной тренировки даже у гипертиреодизированных

животных в надпочечниках наряду с уменьшением уровня А и суммы КА не было снижения содержания НА. У этих же животных обнаруживались [7] некоторые адаптационные изменения в обменных процессах: увеличивалось содержание гликогена, активность фосфоорилазы, в крови снижался повышенный при ЭТТ уровень лактата. Таким образом, систематически повторяющиеся мышечные сокращения, вызываемые электростимуляцией мышц бедра, вызывают некоторые приспособительные изменения в обмене веществ организма, осуществляемые с помощью адренергических регуляторных механизмов (о чем свидетельствует резкое снижение уровня КА), но не приводят к полноценной адаптации биосинтеза и катаболизма КА. Постепенно, при удлинении сроков воздействия наблюдается некоторая адаптация биосинтеза КА не только у здоровых животных, но и частично при ЭТТ. Возможно, что еще более длительно проводимые мышечные нагрузки привели бы к активации биосинтеза КА в соответствии с требованиями жизнедеятельности в этих условиях.

#### Выводы

1. У контрольных кроликов систематическая интенсивная работа (кратковременная, 2-3 недели) мышц левого бедра приводит к снижению содержания НА в сердце и гипоталамусе, суммы КА в надпочечниках, "лабильных" ПО в сокращающихся мышцах. Длительное воздействие (6-7 недель) также снижает уровень НА в сердце, гипоталамусе и скелетных мышцах (левой и правой), "лабильных" и "стабильных" ПО в левой мышце, однако активируется биосинтез КА в надпочечниках: сумма КА возрастает до уровня нормы.

2. У гипертиреоидизированных кроликов ежедневные мышечные сокращения, проводимые в течение 2-3 недель, вызывают снижение уровня НА в сердце, гипоталамусе, печени. При длительном воздействии у этих животных в сердце, селезенке, скелетной мышце (правой), гипоталамусе падает содержание НА, в надпочечниках - А и суммы КА; меньше становится концентрация "стабильной" фракции ПО в скелетных мышцах (левого и правого бедра) и сердце, а "лабильной" фракции - в печени. При этом нормализуется уровень НА в печени.

3. Применяемая нами систематическая интенсивная мышечная нагрузка, вызывающая у здоровых и гипертиреоидизированных животных некоторые приспособительные изменения в обмене веществ организма, осуществляемые с помощью адренергических

механизмов, приводит сначала к их увеличенной "трате", а затем наблюдается некоторая адаптация биосинтеза КА.

#### Литература

1. Большакова Т.Д., Дибобес Г.К. - В сб.: Мышечная деятельность и состояние нейроэндокринной регуляции. М., 1973, 105.
2. Генес С.Г. - Клиническая медицина, 1973, I, 68-78.
3. Гублер Е.В., Гнекин А.А. - Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., 1973.
4. Летунов С.П., Мотылянская Р.Е. - В сб.: Выносливость у спортсменов. М., 1973, 7.
5. Матлина Э.Ш., Васильев В.Н., Суркина И.Д., Калиметова С.М., Адамович И.М., Клембровская Т.А., Галимов С.Д. - В сб.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, вып. VI, Тарту, 1975.
6. Мейерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактика. М., Медгиз, 1973.
7. Озерова М.Р. - Тез. докл. симпозиума "Механизм действия гормонов". Ташкент, 1976, 102.
8. Осинская В.О. - Биохимия, 1957, 22, 537-545.
9. Осинская В.О. - В кн.: I-ый Всесоюзный биохимический съезд. Л., 1964, 181.
10. Рокицкий П.Ф. Биохимическая статистика. Минск, 1967.
11. Русин В.Я. Влияние мышечной тренировки, адаптации к холоду и введения дибазола на неспецифическую сопротивляемость организма. Автореф. докт. дисс. Л., 1969.
12. Трефилов Г.В. - В сб.: Адаптация человека и животных в норме и патология, 91. Ярославль, 1971, 78.
13. Clark W.G. Pharmacol. Rev. 1959, 11, 2, 2, 330-349.

THE INFLUENCE OF THE EXTREMITY MUSCLES HOMOLATERAL  
STIMULATION ON THE METABOLISM OF ADRENERGIC REGULATION  
FACTORS AT THE EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS

G.I. Harag, V.O. Osinskaya

S u m m a r y

Under the experimental conditions the influence of the left extremity muscles electrostimulation (many times) on the metabolism of the adrenergic regulation factors on the intact and hyperthyroid rabbits was studied. In the case of control rabbits we found that 1) the stimulation during a short period (2 - 3 weeks) caused the decrease of the noradrenaline (NA) in the heart and hypothalamus, as well as in the sum of catecholamines (CA) in the adrenal gland, 2) like a short stimulation the prolonged stimulation (6 - 7 weeks) caused the decrease of NA in the heart, hypothalamus, skeletal muscles and influenced markedly the biocynthetic activity in the adrenal gland. This decrease electrostimulation in the hyperthyroid rabbits caused some more decrease of NA in the heart, hypothalamus liver while the prolonged stimulation caused a decrease of NA in the skeletal muscle and a fall of adrenaline and sum of CA in the adrenal gland.

КАЛЬЦИТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ И СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В  
ПЛАЗМЕ КРОВИ ВЗРОСЛЫХ И НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМОК КРЫС  
В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ МЫШЕЧНОЙ НА-  
ГРУЗКИ УМЕРЕННОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ И ИНТЕНСИВНОСТИ

И.А. Држевецкая, Н.Г. Беллев  
Кафедра физиологии и анатомии человека и животных  
Ставропольского государственного  
педагогического института

В опытах на самках крыс показано, что мышечная нагрузка умеренной длительности и интенсивности (бег на тротуаре со скоростью 20 м/мин в течение 3 часов) приводит к увеличению кальцитониновой активности (КТ-активности) и снижению уровня общего кальция в плазме крови. В восстановительном периоде происходит уменьшение КТ-активности до исходного уровня, длящееся у взрослых крыс 4 суток, а у неполовозрелых - 2 суток. Нормализация концентрации общего кальция происходит у неполовозрелых крыс постепенно, а у взрослых - фазово. Следовательно, для восстановительного периода после усиленной мышечной деятельности характерна динамика эндокринной регуляции гомеостаза кальция, неодинаковая в различные возрастные периоды. Ключевые слова: кальцитонин, кальций, мышечная деятельность.

Иону кальция принадлежит важная роль в выполнении многообразных функций организма, необходимых для осуществления активной мышечной деятельности. В связи с этим представляет значительный интерес изучение регуляции гомеостаза кальция в процессе выполнения мышечных нагрузок и в восстановительном периоде после них. Предыдущими исследованиями нашей лаборатории [1, 4] было показано, что мышечная деятельность вызывает у крыс увеличение секреции кальцитонина - гормона С-клеток щитовидной железы, понижающего содержание кальция в крови. Соответственно на протяжении 1-6 часов мышечной на-

грузки происходит снижение уровня общего кальция до гипокальциемических величин.

Секреция кальцитонина и особенности гомеостаза кальция в восстановительном периоде после усиленной мышечной деятельности в литературе не освещены.

В связи с указанным целью настоящей работы было изучить в эксперименте динамику кальцитониновой активности плазмы крови и концентрацию в ней общего кальция в процессе релаксации после мышечной нагрузки. Поскольку эндокринной регуляции гомеостаза кальция присущи некоторые половые различия [8, 12], опыты проводились на крысах одного пола - самках. Учитывая, что интенсивность секреции кальцитонина и чувствительность к нему тканей зависит от возраста [1, 9, 10, 11], эксперименты были поставлены отдельно на взрослых и неполовозрелых животных.

#### Методика

Опыты проведены на 75 самках крыс, в том числе 45 взрослых (7-8 месяцев) и 30 неполовозрелых (1-1,5 месяца). Мышечная нагрузка заключалась в беге на тротуаре со скоростью 20 м/мин в течение 3 часов. Для взрослых крыс это время составляло примерно 33%, а для неполовозрелых - 43-45% длительности предельной нагрузки. Следовательно, примененная нагрузка могла быть условно отнесена к работе умеренной длительности и интенсивности. До нагрузки, непосредственно после нее, а также 1, 2, 3 и 4 суток спустя у группы крыс (5-10 животных) под легким эфирным наркозом делали забор крови из бедренной вены. Определяли содержание общего кальция комплексометрическим методом [5] и кальцитониновую активность (КТ-активность) плазмы. Последняя устанавливалась биологическим тестированием на мышах [7] и выражалась в мед стандарта МРС на мл (мед/мл). В качестве стандарта использовали лосолевый кальцитонин фирмы Sandoz (Швейцария). Для биологического тестирования использовано 170 мышей.

#### Результаты и их обсуждение

Согласно представленным в таблице и на рисунке данным, у взрослых самок крыс до нагрузки КТ-активность плазмы не определялась, что соответствует норме (0-1 мед/мл). После 3-часового бега она увеличивалась до  $24 \pm 1,6$  мед/мл, что было

Таблица  
Динамика КТ-активности и содержания общего кальция в плазме крови неполовозрелых  
и взрослых самок крыс в восстановительном периоде после мышечной нагрузки (М + м)

Условия опыта	КТ-активность, мед/мл			Кальций, мг%		
	Неполовозрелые	Взрослые	P <sub>2</sub>	Неполовозрелые	Взрослые	P <sub>2</sub>
До нагрузки	0(5)	0(5)		8,4±0,1(5)	8,3±0,12(5)	>0,1
Непосредственно после нагрузки	20±2,6(5)	24±1,6(5)	>0,05	5,5±0,02(5) P <sub>I</sub> <0,001	6,2±0,01(5) P <sub>I</sub> <0,001	<0,001
Восстановительный период:						
1 сутки	4,7±1,4(5)	10,8±2(10)	<0,05	6,4±0,04(5) P <sub>I</sub> <0,001	6,5±0,1(10) P <sub>I</sub> <0,001	>0,1
2 суток	1±0,1(5)	8,7±2,1(10)	<0,01	6,6±0,08(5) P <sub>I</sub> <0,01	8,0±0,03(10) P <sub>I</sub> <0,05	<0,01
3 суток	0,65±0,1(5)	8,5±2,2(10)	<0,001	7,3±0,07(5) P <sub>I</sub> <0,05	7,4±0,09(10) P <sub>I</sub> <0,05	>0,5
4 суток	0(5)	0,4±0,3		8,1±0,2(5) P <sub>I</sub> >0,5	8,3±0,1(10)	>0,1

Примечание: в скобках - количество крыс. Достоверность различий: P<sub>I</sub> - с исходными данными, P<sub>2</sub> - между показателями двух возрастных групп

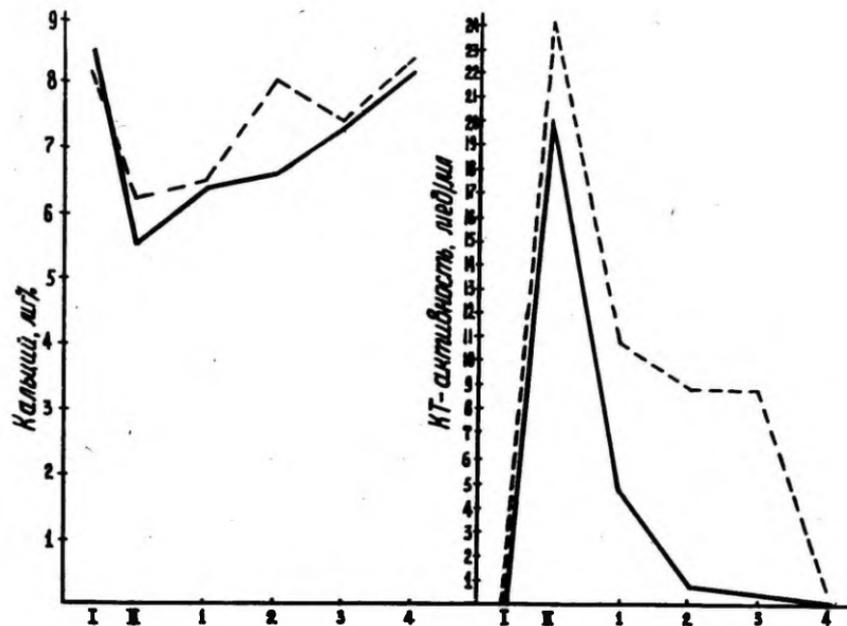


Рис. 1. Динамика уровня кальция и кальцитонинной активности плазмы крови самок крыс в восстановительном периоде после мышечной нагрузки. По горизонтали: I - до нагрузки, II - непосредственно после нагрузки. 1, 2, 3, 4 - сутки восстановительного периода. Сплошная линия - неполовозрелые крысы, прерывистая - взрослые крысы.

близко к величинам, установленным ранее у крыс-самцов [5-8-месячного возраста при такой же длительности и скорости бега I]. Это увеличение КТ-активности плазмы свидетельствовало об активировании секреции кальцитонина С-клетками щитовидной железы. В течение первых суток восстановительного периода КТ-активность плазмы снизилась до  $10,8 \pm 2$  мед/мл, т.е. более, чем в два раза. В последующие двое суток КТ-активность сохранялась на уровне  $7,7 \pm 2 - 8,5 \pm 2,2$  мед/мл, а к концу четвертого дня упала практически до исходного уровня ( $0,4 \pm 0,3$  мед/мл). Таким образом, снижение КТ-активности плазмы, повышенной в результате предшествующей мышечной деятельности, происходило ступенчато и завершалось лишь через 4 суток восстановительного периода.

Мышечная нагрузка приводила у взрослых самок крыс к снижению уровня общего кальция плазмы с  $8,3 \pm 0,2$  до  $6,2 \pm 0,01$  мг%, что вполне соответствовало увеличению КТ-активности плазмы. Однако в процессе восстановительного периода не наблюдалось полного параллелизма между динамикой КТ-активности плазмы и кальциемии. Так, через 2 суток после нагрузки, на фоне продолжающегося уменьшения КТ-активности, произошло увеличение содержания общего кальция до  $8,0 \pm 0,03$  мг%, т.е. почти до исходного уровня. Через 3 суток, несмотря на стабилизацию КТ-активности плазмы, содержание в ней кальция вновь понизилось до  $7,4 \pm 0,19$  мг%. И лишь через 4 суток восстановительного периода устанавливались нормальные величины обоих показателей. Указанное отсутствие параллелизма между динамикой КТ-активности и содержанием кальция в плазме указывает на то, что у взрослых самок крыс гомеостаз кальция в периоде реституции после мышечной нагрузки испытывает влияния не только со стороны кальцитонина, но и других гормонов. К последним в первую очередь должен быть отнесен паратгормон. Наряду с этим нельзя не учитывать стимулирующее влияние глюкокортикоидов на секрецию кальцитонина при стрессе [2].

У неполовозрелых самок крыс мышечная нагрузка вызывала увеличение КТ-активности плазмы до  $20 \pm 2,6$  мед/мл, что не отличалось достоверно от величины у взрослых крыс. Возрастные различия выявились в дальнейшие сроки восстановительного периода: уже через сутки КТ-активность плазмы снизилась более, чем в 4 раза (до  $4,7 \pm 1,4$  мед/мл), а через 2 суток - до  $1 \pm 0,1$  мед/мл, т.е. до верхней границы нормы. Следовательно, у неполовозрелых самок крыс нормализация секреции кальцитонина в

восстановительном периоде после мышечной нагрузки умеренной длительности и интенсивности происходит значительно быстрее, чем у взрослых крыс.

Возрастные различия выявлены и в отношении динамики содержания кальция в плазме. Непосредственно после мышечной нагрузки у неполовозрелых крыс концентрация общего кальция в плазме крови была ниже, чем у взрослых. Возвращение уровня кальция к исходному происходило постепенно (а не фазово) и завершалось к концу 4 дня восстановительного периода.

Таким образом, основными возрастными различиями были: более быстрое снижение КТ-активности плазмы у неполовозрелых крыс и отсутствие у них фазовости содержания кальция в плазме, свойственной взрослым самкам крыс. По поводу этих различий могут быть высказаны следующие соображения. Прежде всего следует указать на то, что в растущем организме обмен кальция протекает значительно более интенсивно, чем во взрослом, в связи с чем потребность в кальцитонине и чувствительность к нему периферических тканей больше [9, 10]. Это может влиять на скорость снижения КТ-активности плазмы, увеличенной после мышечной нагрузки. Немаловажное значение могут иметь половые гормоны, включающиеся в эндокринную регуляцию функций взрослого организма.

Что касается фазовости концентрации кальция в плазме крови в восстановительном периоде, то можно полагать, что она отражает в определенной мере степень зрелости регуляторных механизмов. Аналогичное явление - отсутствие фазовости у неполовозрелых крыс и выраженность ее у крыс зрелого возраста наблюдала С.С. Каюмова [3] в отношении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Суммируя приведенные данные, можно заключить, что у самок крыс в восстановительном периоде после мышечной нагрузки наблюдаются изменения эндокринной регуляции гомеостаза кальция, динамика которых зависит от возраста.

#### Литература

1. Држевецкая И.А., Лиманский Н.Н. Тирокальцитониновая активность и уровень кальция в плазме при мышечной деятельности. - Физиол. ж. СССР, 1979, 64, 10, 1498-500.

2. Држевецкая И.А., Мишина Н.Ф., Лиманский Н.Н. Тирокальцитонин - компонент стресса - В кн.: Тезисы докладов пятого совещания по проблеме "Гисто-гематические барьеры", посв.100-летию со дня рожд.акад. Л.С.Штерн (20-23 ноября 1978). М., 1978, 350-351.
3. Каюмова С.С. Онтогенетические особенности гипоталамической регуляции адренокортикотропной функции гипофиза у крыс в восстановительном периоде после мышечной нагрузки. - В сб.: Морфо-функциональные особенности растущего организма ребенка. М., 1978, 49-52.
4. Лиманский Н.Н. Сопоставление изменения содержания кальция в сыворотке крови и функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы молодых крыс при физической нагрузке. - В сб.: Нейроэндокринные механизмы адаптации. Ставрополь, 1976, 34-39.
5. Селочник Л.И., Брискин А.И., Антонова Е.Е. Фотоэлектроколориметрическое определение концентрации кальция в плазме или сыворотке с применением ЭДТА и мурексида. - Хим.фарм.ж., 1978, 10, 138-140.
6. Ткачева Г.А., Симонов В.В., Каплан В.П. Способ определения тирокальцитонина в плазме крови. - Лаб.дело, 1975, 8, 476-478.
7. Laljee H.C.K., Smith R.N., Dorrington K.J. - The assay of human thyrocalcitonin in mice. - In: Calcitonin. Proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C-cells. - London, Heinemann medical books LTD, 1967, 32-35.
8. Merceron R.E., Delorme M.L., Raymond G.P., Courreges G.P., Vallée C., Klotz H.P. Dosage radioimmunologique de la thyrocalcitonine (TCT) à l'état basal et sous stimulation calcique chez le sujet normal. - Ann. Endocrinol., 1975, 36, 363-364.
9. Milhaud G. Calcitonin 1975. - Biomedicine, 1976, 24, 3, 159-162.
10. Milhaud G., Perault-Staub A.M., Mouchtar M.S. Thyrocalcitonine. Effect de l'âge sur l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie. - C.R. Acad. Sci. (Paris), 1967, 264, I, 110-113.
11. Orimo H., Hirsch P.F. Thyrocalcitonin and age. - Endocrinology, 1973, 93, 5, 1206-1211.

12. Silva O.L., Snider H.H., Becker K.L. Radioimmunoassay of calcitonin in human plasma. - Clin. Chem., 1974, 20, 337-339.

**CALCITONIN-ACTIVITY AND CALCIUM CONTENT OF PLASMA  
IN IMMATURE AND ADULT FEMALE RATS DURING RESTITUTION  
AFTER MUSCULAR LOAD OF MODERATE DURATION AND INTENSITY**

I.A. Drzhewezkaya, N.G. Belyaev

**S u m m a r y**

Experiments were conducted on adult (7 - 8 month old) and immature (1 - 1,5 month old) female rats. Muscular load (3 hours running, velocity 20 m/min) entailed the decrease of the calcium content and rise of the plasma calcitonin-activity. The normalisation of the plasma calcitonin-activity was noted in the adult rats on 4-th and in the immature ones - on 2-nd day after muscular load. The restitution of the calcium content of plasma in the adult rats is characterized by fluctuations. In the immature rats the calcium level increased gradually to normal values.

## ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

В.В. Меньшиков, Е.П. Гитель, Т.Д. Большакова,  
В.Г. Кукес, О.Б. Добровольский  
I MMI им. И.М. Сеченова

У спортсменов при выполнении велоэргометрической нагрузки ступенеобразно повышающейся мощности до отказа и в восстановительном периоде изучали динамику концентрации в крови глюкозы, инсулина, глюкагона и соотношения молярных концентраций инсулина и глюкагона. При отсительном постоянстве концентрации глюкозы отмечено снижение уровня инсулина в крови после нагрузки и в периоде восстановления, а также повышение уровня глюкагона в крови после нагрузки. Соотношение инсулин/глюкагон резко уменьшилось по сравнению с исходным уровнем после нагрузки и возрастало в восстановительном периоде по сравнению с исходом. Обсуждается значение полученных данных для объяснения механизмов адаптации организма к условиям мышечной деятельности.

Физическая нагрузка, значительно повышая энергетические потребности организма, требует резкой перестройки метаболических процессов для установления оптимального соотношения разнонаправленных изменений углеводного и жирового обмена, приводящих к мобилизации и утилизации или к накоплению основных энергетических субстратов работающей мышцы.

В сложном эндокринном ансамбле, участвующем в регуляции энергетического обмена при мышечной деятельности, несомненно, важная роль принадлежит гормону поджелудочной железы - инсулину. Инсулин - единственный универсальный анаболический гормон, усиливающий поступление глюкозы в клетки мышечной ткани, синтез гликогена, белков, оказывающий антилиполитический эффект. Инсулин, осуществляя гормональный контроль ак-

тивности ключевых ферментов углеводного и жирового обмена, обеспечивает тонкую регуляцию преимущественного использования тех или иных энергетических субстратов в процессе мышечной деятельности в зависимости от длительности, интенсивности физической нагрузки, тренированности организма и исходного состояния энергетического обмена. От состояния метаболизма инсулина в процессе физической нагрузки зависят метаболические эффекты катаболических гормонов (катехоламинов, глюкокортикоидных и половых стероидов, глюкагона, гормонов передней доли гипофиза и др.), в большинстве случаев противоположные эффектам инсулина. В свою очередь катаболические гормоны, либо оказывая противоположное инсулину влияние на активность ключевых ферментов метаболизма, либо активируя ферменты, осуществляющие противоположно направленные реакции, воздействуют на эффекты инсулина. От аналогичного взаимодействия инсулина и катаболических гормонов зависит и управление восстановительными процессами после физических нагрузок. Это диктует необходимость учитывать при оценке состояния систем эндокринной и нейроэндокринной регуляции мышечной деятельности по возможности обмен комплекса гормонов, оказывающих влияние на то или иное звено метаболизма [2, 4]. За последние два десятилетия в связи с развитием радиоиммунологических методов исследования стало возможным изучение метаболизма ряда ранее недоступных для исследователей гормонов, в частности гормонов белковой и полипептидной природы. Данные, полученные радиоиммунологическим методом, позволили выделить из большой группы анаболических гормонов глюкагон, как гормон, от состояния метаболизма которого в наибольшей степени зависят проявления эффектов инсулина [13, 14]. Это позволило Unger в 1971 г. [16] выдвинуть теорию бигормональной регуляции углеводного обмена, согласно которой скорость и направленность отдельных этапов углеводного обмена, а, следовательно, и сопряженного с ним жирового обмена зависит от соотношения молярных концентраций инсулина и глюкагона в крови.

Исходя из вышесказанного мы поставили перед собой цель изучить метаболизм инсулина, глюкагона и глюкозы при физической нагрузке у спортсменов.

## Методика

Обследована группа из 21 спортсмена высокой квалификации (академическая гребля, мастера спорта). Пробы венозной крови взяты в исходном состоянии, сразу после выполнения велоэргометрической нагрузки ступенеобразно повышающейся мощности до отказа и через 60 минут восстановительного периода. Исследование проводилось натощак. Глюкоза определялась ортотолуидиновым методом. Инсулин и глюкагон определены радиоиммунологическим методом с использованием стандартных реактивов фирмы "CIS" (Франция) для определения инсулина и CNR -720 фирмы DRG (США) - для определения глюкагона. В каждой пробе крови рассчитаны соотношения молярных концентраций этих гормонов.

## Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования (табл. I) интенсивная мышечная деятельность не сопровождается достоверной динамикой концентрации глюкозы в крови (при анализе в целом по группе). Индивидуальные колебания гликемии в ответ на нагрузку были разнонаправленными, но при этом весьма ограниченными по амплитуде - в пределах 10-15% от исходного уровня или  $\pm 10$  мг/100 мл. Это в полной мере относится и к индивидуальным концентрациям глюкозы в периоде восстановления. В целом по группе этот показатель не меняется достоверно через 60 минут восстановительного периода.

Исходный уровень инсулина в крови спортсменов колебался от 8,5 до 27 мкед/мл, что соответствует нормальным колебаниям содержания инсулина в крови здоровых нетренированных лиц натощак. В ответ на физическую нагрузку в 17 наблюдениях отмечено уменьшение концентрации инсулина по сравнению с исходным уровнем, у 2 спортсменов уровень инсулина в крови оставался неизменным и у 2 спортсменов физическая нагрузка вызвала незначительное (10% и 15%) повышение концентрации инсулина. В целом по группе сразу же после нагрузки уровень инсулина в крови достоверно снизился на 38,5% по сравнению с исходным. Концентрация инсулина остается достоверно ниже исходного уровня и через 1 час восстановительного периода.

Базальные концентрации глюкагона в крови спортсменов колебались от 6 до 95,6 пкг/мл, что соответствует концентрации-

Таблица I

Динамика концентрации глюкозы, инсулина, глюкагона и соотношения инсулин/глюкагон в крови спортсменов в процессе выполнения велоэргометрической нагрузки до отказа ( $\bar{x} \pm m$ )

Показатель	Исход	После нагрузки	Восстановление 60 мин
Глюкоза мг/100 мл	74,87 $\pm$ 2,17	71,44 $\pm$ 3,65	78,59 $\pm$ 3,61
p*	-	>0,05	>0,05
Инсулин мкед/мл	21,44 $\pm$ 2,60	13,19 $\pm$ 1,30	13,30 $\pm$ 1,31
p*	-	<0,02	<0,02
Глюкагон пкг/мл	64,80 $\pm$ 5,03	82,58 $\pm$ 7,69	79,23 $\pm$ 14,44
p*	-	<0,05	>0,05
Инсулин/глю- кагон	7,92 $\pm$ 0,84	4,31 $\pm$ 0,37	13,25 $\pm$ 1,42
p*	-	<0,001	<0,001

\* по сравнению с исходным уровнем.

ям гормонов в крови здоровых нетренированных лиц. Непосредственно после выполнения работы у 16 спортсменов наблюдалось повышение концентрации глюкагона в крови на 5-90%, у 3 человек не отмечено динамики этого показателя и у 2 - уровень глюкагона незначительно упал (12% и 14,5%). В целом по группе физическая нагрузка до отказа вызвала достоверный прирост уровня глюкагона на 27,5%. Динамика концентрации глюкагона в восстановительном периоде была разнонаправленной, однако в целом по группе концентрация гормона оказалась несколько выше исходного уровня, достоверно от него не отличаясь. Велоэргометрическая нагрузка сопровождается выраженными, значительными по амплитуде изменениями соотношения молярных концентраций инсулина и глюкагона. Сразу после нагрузки соотношение в целом по группе уменьшается на 45,6%, причем у отдельных спортсменов падает в 2,5-3 раза. В восстановительном периоде у всех спортсменов соотношение выше, чем в исходе и

сразу после нагрузки, а у отдельных спортсменов превышает исходный уровень в 10-15 раз.

Обсуждая полученные данные необходимо в первую очередь отметить, что тестирование спортсменов проведено натошак с 12-16-часовым перерывом от последнего приема пищи. Это условие позволяет оценить динамику полученных показателей без необходимости учета их изменений за счет приема пищи. Однако следует отдавать себе отчет в том, что в обычных условиях возможна и обязательна интерференция воздействия алиментарных факторов и факторов физической нагрузки на изучаемую систему гормональной регуляции.

Наши данные соответствуют ранее опубликованным результатам, свидетельствующим о том, что непродолжительная [7, 10, 15] в том числе и интенсивная [6, 14] физическая нагрузка не сопровождается значительными изменениями концентрации глюкозы в крови. Наряду с этим мышечная деятельность сопровождается значительным многократным усилением поглощения глюкозы работающей мышцей [19, 20], для которой глюкоза при кратковременной физической нагрузке является основным энергетическим субстратом [20]. Для обеспечения энергетической потребности организма при интенсивной физической нагрузке ввиду малых запасов гликогена в мышцах необходимо усиление печеночного гликогенолиза. Можно предположить, что обнаруженные нами в ответ на физическую нагрузку изменения концентрации инсулина и глюкагона направлены на обеспечение регуляции этих механизмов. На первый взгляд продемонстрированное нами и в ряде других работ [5, 9, 14, 20] снижение концентрации инсулина в крови спортсменов в ответ на интенсивную физическую нагрузку свидетельствует о незначительной роли инсулина в энергетическом обеспечении работающей мышцы. Однако у депанкреатизированных животных физическая нагрузка не вызывает повышения потребления глюкозы мышцами и скорость окисления глюкозы в мышцах снижается более, чем в двое по сравнению с контролем [11], но нормализуется после введения экзогенного инсулина. Приведенный факт свидетельствует о необходимости инсулина для утилизации глюкозы мышечными клетками. Вероятно, мышечная ткань обладает способностью усиливать потребление глюкозы в присутствии инсулина и глюкозы в базальных концентрациях. Этому способствует многократное увеличение кровотока в мышцах и объема мышечного капиллярного русла в процессе физической нагрузки [18], делающее глюкозу и инсулин

более доступными для мышечных клеток. Во время физической нагрузки также имеет место снижение связывания инсулина в печени и почках [8], повышающее роль инсулинорецепторов мышечной ткани в связывании гормона. Снижение периферической концентрации инсулина необходимо, видимо, и для повышения чувствительности печени к гликогенолитическому действию контринсулярных гормонов, блокируют которые высокие концентрации инсулина.

Нами показано достоверное повышение уровня глюкогена в крови спортсменов после физической нагрузки. Роль повышения концентрации глюкогена в крови при непродолжительной интенсивной физической нагрузке, когда глюкоза является основным энергетическим субстратом, состоит, по-видимому, в стимуляции печеночного гликогенолиза для поддержания нормального уровня гликемии при усиленном потреблении глюкозы мышцами. При длительной физической нагрузке наблюдается более выраженное повышение концентрации глюкогена в крови [12, 20]. При этом функция глюкогена состоит в стимуляции неоглюкогенеза и липолиза для обеспечения работающей мышцы энергетическими субстратами альтернативными глюкозе. Роль глюкогена как фактора, обеспечивающего за счет печеночного гликогенолиза адекватной потребности работающей мышцы уровень гликемии, подтверждается исследованиями [5, 12], в которых экзогенное введение глюкозы во время кратковременной нагрузки предотвращает подъем концентрации глюкогена, а при длительной нагрузке - подъем глюкогена и неэстерифицированных жирных кислот в крови.

Неизменность периферической концентрации глюкозы в процессе физической нагрузки свидетельствует об исключительной тонкости процессов гормональной регуляции, т.к. для этого необходимо строгое согласование скорости печеночного гликогенолиза и утилизации глюкозы работающими мышцами.

В восстановительном периоде изменения концентрации инсулина и глюкогена и их соотношения должны быть направлены на восстановление "депо" энергетических субстратов организма. Для ресинтеза глюкогена необходимо присутствие инсулина  $3$ . Вместе с тем нами отмечено, что у большинства испытуемых не наблюдается в восстановительном периоде подъема уровня инсулина в крови, наблюдаемого в ряде исследований [1]. Однако изменения соотношения инсулин/глюкоген одинаковы у всех спортсменов и направлены в сторону преобладания инсулина.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о весьма важной роли гормонов поджелудочной железы - инсулина и глюкагона в приспособлении организма к мышечной деятельности, в обеспечении экстренной адаптации процессов метаболизма к повышенным энергетическим потребностям, связанным с физической нагрузкой.

Нами показано, что помимо изменения концентрации инсулина в абсолютных цифрах в изменении процессов метаболизма в ответ на физическую нагрузку может играть роль изменение соотношения концентраций этих двух гормонов в крови.

#### Литература

1. Аметов А.С., Даумантас А.Т., Парчаускас Г.А., Палюкене Г.К., Кшкенас И.Б. Некоторые гормональные и биохимические сдвиги сыворотки крови у спортсменов-легкоатлетов и пловцов при максимальной физической нагрузке. - Материалы 5-ой научно-методической конф. республик Прибалтики и Белоруссии по проблемам спортивной тренировки. Минск, 1974, 202-204.
2. Виру А.А. Механизм общей адаптации и приспособление организма к мышечной деятельности. - В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности, вып. VII. Тарту, 1977, II-20.
3. Яковлев Н.Н. Значение инсулина для ресинтеза гликогена в периоде отдыха после работы. - Физиол.ж. СССР, 1941, 30, 595-601.
4. Яковлев Н.Н. Некоторые очередные задачи спортивной эндокринологии. - В кн.: Эндокринные механизмы приспособления организма к мышечной деятельности, вып. II. Тарту, 1971, 5-18.
5. Ahlberg G., Felig P. Influence of glucose ingestion on fuelhormone response during prolonged exercise. - J. Appl. Physiol., 1976, 41, 683.
6. Cohran P., Marbach E.P., Poucher R., Steinberg T., Gwinn G. Effect of acute muscular exercise on serum insulin. - Diabetes. 1968, 15, 838.
7. Donath R., Strausenberг L.E. Beitrag zu Fragen der Ernährung der Sportler. - Med. u. Sport, 1975, LXVI, 40.
8. Frankson J.R.M., Vauroux R., Leclerc H., Brunnen-

- graben H., Ooms H.A. Labelled insulin catabolism and pancreatic responsiveness during prolonged exercise in man. - *Horm. Metab. Res.* 1971, 3, 366.
9. Hartley L., Howard J.W., Mason, R. Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. - *J. Appl. Physiol.*, 1972, 33, 602.
  10. Hunter W.M., Sukkar M.J. Changes in plasma insulin levels during muscular exercise. - *J. Physiol. (Lond)* 1968, 196, 110.
  11. Kerner W., Pfeiffer E.F. Glucagon secretion in diabetics during glucose-controlled insulin infusion. - *Diabetologia*, 1977, 13, 408.
  12. Luyckx A.S., Pirnay F., Lefebure P.J. Effect of glucose ingestion on glucagon, insulin, free fatty acid plasma levels during prolonged muscular exercise in man. - *Diabetologia*, 1977, 13, 415.
  13. Parilla R., Goodman M.N., Toews C.J. Effects of glucagon: insulin ratio on hepatic metabolism. - *Diabetes*, 1974, 23, 725.
  14. Rasio N., Malaisse W., Frankson J.R.M., Conard V. Serum insulin during acute muscular exercise in normal man. - *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1966, 160, 485.
  15. Schalch D.S. The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. - *J. Lab. Clin. Med.*, 1967, 69, 256.
  16. Unger R.H., Lefebure P.J. Glucagon physiology. In: *Glucagon. Molecular Physiology. Clinical and Therapeutic implication* ed. P.J. Lefebure, R.H.Unger. N/Y. Pergamon Press, 1971, 213.
  17. Uranic M., Yip C., Doi K., Lickley L., Morita S., Ross G. Insulin and glucagon interactions and the regulation of glucose turnover in physiology and in the diabetic state. In: *Glucagon: It's role in physiology and clinical medicine*. N/Y. Springer, 1977, 403.
  18. Wahren J. Quantitative aspects of blood flow and oxygen uptake in the human forearm during rhythmic exercise. - *Acta Physiol. Scand.*, 1967, 67, Suppl. 269, 1.
  19. Wahren J. Human Forearm muscle metabolism during exercise. VI. Glucose uptake at different work intensities. - *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1970, 25, 129.
  20. Wahren J. Glucose turnover during exercise. - *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1977, 301, 45.

## ENDOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS UNDER PHYSICAL LOADS

V.V. Menshikov, Ye.P. Gitel, T.D. Bolshakova,  
V.G. Kukess, O.B. Dobrovolskaya

### S u m m a r y

Twenty-one top-grade athletes were chosen as subjects for a study of the concentration dynamics of glucose, insulin and glucagon in the blood stream as affected by veloergometric loads increased to extreme capacity by stages.

It has been shown that under increasing loads no authentic changes occur in the glucose level, that the concentration of insulin decreases and stays below its initial level within 60 minutes of the restoration period, that the glucagon level rises, and that the ratio between the molarities of insulin and glucagon decreases sharply under physical loads and then rises to a much higher level than the initial one in the restoration period.

An assumption has been forwarded that not only the insulin dynamics, but also the insulin/glucagon ratio plays a part in the regulation of energy exchange during physical exertions.

## О г л а в л е н и е

Кырге П.К., Виру А.А. Чувствительность тканей к гормонам в тренированном организме .....	3
Кырге П.К., Эллер А.К., Тимшманн С.К., Сэппет Э.К. Влияние больших физических нагрузок на функцио- нирование молекулярного механизма действия глю- кокортикоидов в сердце и скелетных мышцах .....	14
Ройнова М.Х., Бондаренко М.Ф. Содержание ЦАМФ в над- почечниках у крыс при физическом утомлении и при других воздействиях на организм .....	29
Матсин Т.А. Функциональная устойчивость коры надпо- чечников при длительных физических нагрузках аэробного и аэробно-анаэробного характера .....	35
Виру А.А., Смирнова Т.А., Рооссон С.Я. Динамика ад- ренокортикальной активности и содержания глико- гена в мышцах и печени при длительной мышечной работе .....	47
Виру А.А., Смирнова Т.А., Томсон К.Э. Изменения со- держания кортизола в крови у спортсменок при длительной мышечной работе .....	54
Зубанов В.П., Мошкин М.П., Панин Л.Е. Циркадные рит- мы кортикостероидов в первые 48 часов после мышечной работы .....	59
Сээне Т.П., Алев К.П., Виру А.А. Особенности ката- болического эффекта глюкокортикоидов в различных типах скелетных мышц .....	67
Массо Р.А. Влияние физических нагрузок на стерео- логические показатели кардиомиоцитов при адре- надэктомии .....	73
Кочетков А.Г. Морфо-функциональные эквиваленты реак- ции системы гипофиз-надпочечники в различные периоды адаптационного процесса организма к мышечной деятельности .....	80
Битюцкая Л.А., Батыршина А.А. Количественная харак- теристика гистохимических показателей функцио- нального состояния надпочечников при воздействии физической нагрузки в период полового созревания .	95

Литвинова В.Н., Rogozкин В.А. Реакции организма белых крыс разного возраста на воздействие андрогенных анаболических стероидов .....	102
Фельдкорен Б.И., Коцегуб Т.П. Влияние анаболических стероидов на содержание кортикостерона в надпочечниках при систематической мышечной деятельности .....	114
Хараг Г.И., Осинская В.О. Влияние гомолатеральной стимуляции мышц конечности на обмен адренергических факторов регуляции при экспериментальном тереоидиновом токсикозе .....	121
Држевецкая И.А., Беляев Н.Г. Кальцитониновая активность и содержание кальция в плазме крови взрослых и неполовозрелых самок крыс в восстановительном периоде после мышечной нагрузки умеренной длительности и интенсивности .....	130
Меньшиков В.В., Гитель Е.П., Большокова Т.Д., Кукес В.Г., Добровольская О.Б. Эндокринная функция поджелудочной железы при физической нагрузке .....	138

Ученые записки  
Тартуского государственного университета.  
Выпуск 562.  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И МЕХАНИЗМ  
ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.  
Эндокринные механизмы регуляции приспособления  
организма к мышечной деятельности X.  
На русском языке.  
Резюме на английском языке.  
Тартуский государственный университет,  
ЭССР, 202 400, г.Тарту, ул.Кликооли, 18.  
Ответственный редактор П. Кярге.  
Корректоры И. Пауска, Я. Соонтак.  
Подписано к печати 23.04.1981.  
МВ 03813.  
Формат 30x45/4.  
Бумага печатная № 1.  
Машинопись. Ротапринт.  
Учетно-издательских листов 8,67.  
Печатных листов 9,25+1 вкл.  
Тираж 500.  
Заказ № 488.  
Цена 1 руб. 20 коп.  
Типография ТТУ, ЭССР, 202400, г.Тарту, ул.Пялсона, 14.

I руб. 20 коп.

TU RAAMATUKOGU



1 0300 00288706 7