



## Адаптация при комбинированном (холодовом и болевом) воздействии в эксперименте

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Военно-морской клинический госпиталь, Санкт-Петербург

**Резюме.** В эксперименте на 43 крысах-самцах линии Вистар рассмотрены закономерности адаптации при комбинированном (холодовом – плавание в воде при температуре +7°C с свинцовым грузилом (10% от массы тела), прикрепленным к корню хвоста и болевом – введение под подошвенный апоневроз 2% раствора формалина) воздействии. Установлено, что холодное воздействие снижает адаптивные способности организма и быстрее приводит к дезадаптации. Болевое воздействие стимулирует способность к адаптации, но негативно влияет на ресурсы вегетативной регуляции. Курсовое введение кортексина (10 инъекций) приводит к улучшению показателей физической работоспособности (удлинению времени плавания), регуляции сердечного ритма и нормализации показателей стрессовой реакции. Кортексин, как известно, приводит к активации ферментной системы нейронов и нейротрофических факторов мозга; оптимизирует баланс метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот: глутамата, дофамина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, улучшает биоэлектрическую активность головного мозга, предотвращает образование свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов). Кроме того, такое действие кортексина позволяет более точно понимать особенности динамики и формирования процессов адаптации, реадaptации и дезадаптации. Таким образом, использование кортексина в условиях чрезвычайных ситуаций может стать важным подспорьем в повышении физической работоспособности, выносливости и выживания животных и, по-видимому, человека.

**Ключевые слова:** адаптация, холодное воздействие, болевое воздействие, нейропептид, кортексин, стресс-реакция, физическая работоспособность, дезадаптация.

**Введение.** При воздействии на организм различных негативных факторов внешней среды последний вынужден к ним адаптироваться. Главной целью адаптивных реакций является поддержание гомеостаза. Воздействие чрезвычайных раздражителей, превышающих адаптивные ресурсы организма, может способствовать к развитию дезадаптации, приводящей к дисфункции органов и систем. Адаптивность живых существ не является стационарной, и может изменяться под воздействием как внешних факторов, так и исходных функциональных особенностей организма [2].

Любая адаптивная реакция животных на ранее не испытанное или в достаточной мере интенсивное воздействие внешней среды реализуется за счет системы, специфически реагирующей на данный раздражитель, и неспецифической стрессовой реакции симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, реагирующих независимо от природы раздражителя [4]. При воздействии двух и более неблагоприятных факторов, адаптация реализуется как за счет нескольких различных систем, специфичных для действующих раздражителей, так и за счет универсальной симпатической реакции на стресс.

Комбинированные поражения могут возникать в результате воздействия различных факторов внешней среды, в том числе чрезвычайных ситуаций и

службы в северных районах. Последняя сопряжена с необходимостью разворачивания и обслуживания военной техники на открытом воздухе, где личный состав зачастую может подвергаться переохлаждению. Чрезмерно длительное и избыточное холодное раздражение приводит к патологическим изменениям, и может повлечь за собой холодовые травмы и даже летальный исход.

Исследование нарушения адаптации при сочетанных воздействиях негативных факторов на организм животных в эксперименте может стать важным моментом для понимания особенностей формирования и динамики процессов, инициирующих различные заболевания внутренних органов.

Известно, что приспособляемость организма теплокровных к холоду реализуется нервно-рефлекторным путем. Первым звеном регуляции теплообмена являются диэнцефальные структуры центральной нервной системы, в частности каудальные ядра гипоталамуса, являющиеся центром терморегуляции, и лишь затем посредством выброса гипофизом тиреотропного и адренокортикотропного гормонов реализуются гуморальное и метаболическое звенья [1]. Основой холодной реакции является активация симпатико-адреналовой системы, резкий выброс катехоламинов в синаптические щели, сочетающийся с истощением запаса нейромедиаторов в пресинаптической терминали. В свою очередь это

приводит к формированию таких эффектов, как «холодовая дрожь» – частые, разобщенные сокращения волокон скелетной мускулатуры, увеличивающие теплопродукцию, сужение сосудов кожи и подкожной жировой клетчатки, перераспределение кровотока от периферии к центру и резко снижающие теплоотдачу. Выброс тиреотропного гормона приводит к избыточному высвобождению гормонов щитовидной железы – тироксина и трийодтиронина, являющихся разобщителями окислительного фосфорилирования глюкозы в митохондриях [3]. Это в свою очередь приводит к активации биологического окисления энергетических субстратов, снижению конечного выхода аденозинтриосфата и существенному увеличению термогенеза. Кроме того, при переохлаждении стимулируется освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов. В результате происходит активация липазы в жировой ткани и мобилизация жира из жировых депо.

Таким образом, основными факторами декомпенсации при холодовом воздействии становятся истощение запасов катехоламинов в пресинаптической терминали и надпочечниках, и накопление свободных радикалов и ацетоацетата – продуктов перекисного окисления липидов в митохондриях клеток [5].

Использование кортексина (экзогенного нейропептида), представленного комплексом водорастворимых низкомолекулярных полипептидных фракций, весом не более 10 килодальтон, полученного из мозга крупного рогатого скота, приводит к активации ферментной системы нейронов и нейротрофических факторов мозга, оптимизации баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот: глутамата, дофамина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, улучшает биоэлектрическую активность головного мозга, предотвращает образование свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов) [5].

**Цель исследования.** Изучение адаптации крыс к комбинированному (холодовому и болевому) воздействию и степень ее повышения при применении кортексина.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 43 крысах-самцах линии Вистар. Крысы содержались в стандартных условиях вивария на полноценном, сбалансированном комбинированном рационе в помещении с температурой +20–24°C. Крысы были разделены на 4 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошло 10 животных, во 2-ю, 3-ю и 4-ю (экспериментальные) группы – по 11 особей. В ходе исследования животные всех групп ежедневно подвергались принудительному плаванию до отказа с грузом (свинцовое грузило (10% от массы тела), прикрепленное к корню хвоста) в пластиковых цилиндрических сосудах диаметром 20 см и высотой 40 см, наполненных водой. После возникновения признаков утопления (критериями утопления считались: погружение на дно сосуда и развитие адинамии более 10 с, невозможность достичь поверхности воды в течение 60 с, нарушение координации,

вращение вокруг своей оси и пускание пузырей) крыса извлекалась из воды, фиксировалось время плавания и R–R-интервалы электрокардиограммы.

Первые три заплыва проводились в воде комфортной температуры (22–24°C) и являлись тренировочными. Затем животные подвергались холодовому и болевому воздействию. Холодовое воздействие осуществлялось путем плавания в холодной (+7±2°C) воде до появления признаков утопления, болевое – введением непосредственно перед заплывом под подошвенный апоневроз 2% раствора формалина.

Крысы 1-й группы подвергались только принудительному плаванию в холодной (+7±2°C) воде. Крысы 2-й и 4-й групп, помимо принудительного плавания в холодной воде, подвергались болевому воздействию. Животным 3-й и 4-й групп за 1 ч до заплыва инъекционно в четырехглавую мышцу бедра вводили кортексин в дозировке 20 мкг на 1 г массы тела.

Статистическая обработка материала произведена на персональном компьютере с использованием специализированного пакета Statistica for Windows v. 6.0. Достоверность различий сравниваемых средних значений контрольной и экспериментальных групп оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что в 1-й группе крыс холодовой фактор достоверно ( $p < 0,05$ ) сокращал время длительности плавания в среднем на 11,35 мин и приводил к укорочению R–R-интервалов в среднем на 4,8 мс. Во 2-й группе (комбинированное воздействие холодового и болевого факторов) также наблюдалось достоверное уменьшение длительности плавания, но на относительно меньшее время (в среднем на 5,02 мин), а укорочение R–R-интервалов в среднем на 2,52 мс. При этом R–R-интервалы были достоверно короче, чем в 1-й группе (табл. 1).

Следовательно, комбинированное воздействие холодового и болевого факторов способствовало приросту длительности плавания на 7,2 мин по сравнению с холодовым фактором и еще большему укорочению R–R-интервалов, что свидетельствует о нарастании уровня симпатического влияния и более выраженном напряжении адаптационных систем.

В 3-й и 4-й группах животных (табл. 2) на фоне введения кортексина во всех сериях эксперимента также выявлено достоверное уменьшение длительности плавания и укорочение R–R-интервалов по сравнению с плаванием в комфортной воде. При этом в 4-й группе крыс (комбинированное воздействие холодового и болевого факторов) на фоне введения кортексина с первой по девятую инъекции достоверных изменений исследуемых показателей не выявлено. После десятой инъекции кортексина выявлено удлинение на 0,89 мс R–R-интервалов по сравнению со 2-й группой (см. табл. 1), прироста времени плавания не отмечено. Все это свидетельствует о влиянии кортексина на ресурсы вегетативной регуляции.

Таблица 1

Длительность плавания (мин) и R–R-интервалов (мс) в холодной воде, X±m

Группа	Плавание в комфортной воде (t=+20±2°C)	Плавание в холодной воде (t=+7±2°C)			
		1-е	3-е	6-е	10-е
1-я	27,2±1,2 (18,46±1,0)	15,26±1,16* (14,46±0,9)*	15,48±1,22* (12,15±1,0)*	16,32±0,96* (13,48±1,1)*	16,36±0,92* (14,56±0,9)*
2-я	28,9±0,1 (15,22±0,9)	22,54±1,35*# (10,18±1,1)*#	23,42±1,15*# (11,46±0,9)*	24,12±1,18*# (12,89±1,1)*	25,47±1,3*# (13,78±0,9)*#

**Примечание:** в скобках длительность R–R-интервалов; \* – различия по сравнению со значениями плавания в комфортной воде; # – различия между группами, p<0,05.

Таблица 2

Длительность плавания (мин) и R–R-интервалов (мс) в холодной воде на фоне кортексина, X±m

Группа	Плавание в комфортной воде (t=+20±2°C)	Плавание в холодной воде (t=+7±2°C)			
		1-е	3-е	6-е	10-е
3-я	27,59±1,22 (18,85±0,9)	15,78±1,18* (11,74±1,0)*	15,34±0,98* (15,45±1,0)*	16,45±1,1* (15,26±1,0)*	16,76±1,3* (16,35±0,9)*
4-я	27,15±1,36 (17,48±0,9)	23,83±1,45*# (11,75±0,81)*	24,32±0,82*# (11,59±0,9)*#	24,81±1,56*# (13,15±1,0)*#	25,54±1,24*# (15,36±0,9)*

**Примечание:** в скобках длительность R–R-интервалов; \* – различия по сравнению со значениями плавания в комфортной воде; # – различия между группами, p<0,05.

В целом, время плавания крыс всех групп в комфортной воде (t=+20°C) было достоверно (p<0,05) дольше, чем в холодной воде (t=+7°C) во всех сериях эксперимента. После комбинированного воздействия во 2-й группе зарегистрированы достоверно (p<0,05) большие значения времени плавания крыс в 1-й, 3-й, 6-й и 10-й сериях по сравнению с 1-й группой. Кроме того, во всех сериях эксперимента длительность R–R-интервалов крыс 1-й группы в комфортной воде было достоверно (p<0,05) выше, чем в холодной воде. После комбинированного воздействия во 2-й группе зарегистрированы достоверно (p<0,05) меньшие значения длительности R–R-интервалов крыс во всех сериях эксперимента по сравнению с 1-й группой.

При воздействии холодового фактора и предварительного введения 10 инъекций кортексина крысам 3-й и 4-й групп наблюдалась тенденция к увеличению времени плавания. После комбинированного воздействия в 4-й группе крыс зарегистрировано достоверное (p<0,05) увеличение времени плавания в 1-й, 3-й, 6-й и 10-й сериях эксперимента по сравнению с 3-й группой.

Первая инъекция кортексина на фоне комбинированного воздействия в 4-й группе крыс, как указывалось ранее, достоверных изменений длительности R–R-интервалов по сравнению с 3-й группой не вызвала. После десятой инъекции кортексина в 4-й группе прироста времени плавания по сравнению со 2-й группой не отмечено (см. табл. 1), однако выявлено достоверное удлинение R–R-интервалов.

Таким образом, комбинированное воздействие холодового и болевого факторов приводит к достоверному приросту длительности плавания по сравнению с длительностью плавания при воздействии только холодового фактора и еще большему укорочению R–R-интервалов. Введение девяти инъекций кортексина на фоне комбинированного холодового и болевого воздействия достоверно не изменяет длительность R–R-интервалов, однако после десятой инъекции отмечается тенденция к приросту времени плавания и достоверное (p<0,05) удлинение R–R-интервалов.

**Заключение.** Холодовое воздействие снижает адаптивные способности организма и приводит к дезадаптации, что выражается в снижении длительности времени плавания. Болевое воздействие хотя и увеличивает время плавания, но истощает ресурсы вегетативной регуляции. Введение кортексина приводит к улучшению показателей регуляции сердечного ритма и экономии вегетативных ресурсов стрессовой регуляции.

**Литература**

1. Витер, В.И. Понятие адаптации при гипотермии / В.И. Витер, Ю.С. Степанян // Проблемы экспертизы в медицине. – 2007. – Выпуск № 1. – С. 22–24.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. Справочник. 15-е издание / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2005. – 1164 с.
3. Мирошников, С.В. Показатели адаптивности к физической нагрузке лабораторных животных в условиях экспериментального изменения тиреоидного статуса / С.В. Мирошников [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10, ч. 1. – С. 73–77.

4. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 255 с.
5. Шустов, Е.Б. Биологическое моделирование утомления при физических нагрузках / Е.Б. Шустов, В.Ц. Болотова // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 95–104.
- 

O.B. Leontev, V.G. Dushenin, S.G. Kuzmin

**Adaptation at combined (cold and painful) influence in experiment**

***Abstract.** In experiment on rats males of the line Vistar regularities of adaptation are considered at combined (cold – swimming in water at a temperature +7°C with the lead sinker (10% of body weight) attached to a root of a tail and painful – introduction under a plantar aponeurosis of 2% of solution of formalin) influence. It is established that cold influence reduces adaptive abilities of an organism and quicker leads to disadaptation. Painful influence stimulates ability to adaptation, but negatively influences resources of vegetative regulation. Course introduction of a korteksin (10 injections) leads to improvement of indicators of physical working capacity (lengthening of time of swimming), regulation of a warm rhythm and normalization of indicators of stressful reaction. Korteksin, as we know, leads to activation of fermental system of neurons and neurotrophic factors of a brain; optimizes balance of a metabolism of exciting and brake amino acids: glutamate, dopamine, serotonin, gamma аминомасляной acids, improves bioelectric activity of a brain, prevents education of free radicals (products of lipid peroxidation). Besides, such action of a korteksin allows to understand more precisely features of dynamics and formation of processes of adaptation, a readaptation and disadaptation. Thus, use of a korteksin in the conditions of emergency situations can become important help in increase of physical working capacity, endurance and a survival of animals and, apparently, the person.*

***Key words:** adaptation, cold influence, painful influence, neuropeptid, stress reaction, physical working capacity, disadaptation.*

Контактный телефон: +7-904-554-77-41; e-mail: lov63@inbox.ru