

Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на субмаксимальную физическую нагрузку у нетренированных здоровых людей разного возраста

А. П. Коваленко

Физическая нагрузка (ФН) у здоровых людей вызывает последовательное увеличение концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в периферической крови [9, 11]. Изменения содержания этих гормонов существенно зависят от интенсивности и продолжительности мускульной работы, иными словами от ее стрессорного эффекта. При кратковременной работе и малой нагрузке концентрация кортизола в плазме может не изменяться и даже понижаться, а при длительной работе и большой нагрузке она повышается [6, 15, 18, 20, 22, 23]. Пик концентрации кортизола наблюдается не во время, а после прекращения ФН [1, 10, 12, 16, 21, 24]. Важно также, что при работе, составляющей меньше 50 % максимального потребления кислорода (VO_{2max}), концентрация кортизола в крови обычно понижается, а если рабочая нагрузка превышает критический уровень, составляющий около 60 % VO_{2max} , она повышается [6—8].

Однако, несмотря на то, что в течение многих лет система кортикотропин — кортизол активно исследуется при всех видах стресса, в том числе и при физическом напряжении, в литературе до настоящего времени не освещен вопрос о характере ее реакции у пожилых людей в условиях ФН субмаксимальной интенсивности. Поэтому в настоящей работе проведено сравнительное изучение изменений концентрации иммунореактивных кортикотропина и кортизола в периферической крови у практически здоровых молодых и пожилых людей, не занимающихся регулярными физическими упражнениями, под влиянием субмаксимальной ФН.

Методика

Исследования базального уровня АКТГ в крови в условиях физиологического покоя проведено у 25 молодых (20—35 лет), 19 пожилых (60—74) и 16 старых (75—89 лет) практически здоровых людей, а кортизола у 46, 45 и 29 человек соответственно. Кровь брали из локтевой вены около 9 часов утра натощак. Изменения концентрации АКТГ под влиянием ФН изучены у 6 молодых и 6 пожилых людей, а кортизола — у 13 и 14 человек соответственно. ФН выполнялась на эргоанализаторе фирмы «Mijnhardt» (Голландия). Она была непрерывной, ступенчато возрастающей. Начальная мощность ее — 25 Вт с последующим увеличением каждой ступени на 25 Вт; продолжительность ступени — 5 мин. Достигнутый уровень рабочей нагрузки составлял в среднем 80—85 % VO_{2max} , а усредненная мощность ФН в группе молодых — $(133 \pm 8,3)$ Вт, пожилых — $(92 \pm 10,5)$ Вт. Кровь для исследования брали непосредственно перед нагрузкой, сразу же после ее прекращения (на 1-й минуте) и на 20-й минуте восстановительного периода, когда основные гемодинамические параметры практически возвращаются к исходному значению. Велоэргометрию проводили главным образом в 10—12 часов после легкого завтрака.

У 6 молодых и 6 пожилых людей на фоне ФН исследовали динамику экскреции свободного кортизола с мочой. Первую порцию мочи собирали за 1—1,5-часовой интервал времени непосредственно перед велоэргометрией, вторую — за 1,5-часовой интервал времени, включающий всю процедуру велоэргометрического исследования, в том числе 20—30 мин восстановительного периода, и третью — за ближайшие 3 ч после велоэргометрии. Концентрацию АКТГ и кортизола в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Sea-ire-sorin» (Франция). Экскрецию кортизола с мочой рассчитывали, выражая ее количеством гормона, выделенным за 1 ч (мкмоль/ч). Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

С возрастом базальные концентрации АКТГ и кортизола в периферической крови увеличиваются (рис. 1). В старческой возрастной группе по сравнению с пожилой появляется некоторая тенденция к снижению содержания этих гормонов. Выполнение физической работы обусловило повышение содержания АКТГ, максимум которого в обеих возрастных группах регистрировали сразу же после ее прекращения (рис. 2). На 20-й минуте восстановительного периода наблюдали отчетливое снижение этого показателя. У молодых людей АКТГ-стимулирующий эффект ФН был более выражен, чем у пожилых. Максимум увеличения концентрации гормона в среднем по группе у молодых составлял 190 % по сравнению с исходным значением, а у пожилых — 92 %.

Динамика кортизола в крови под влиянием ФН характеризовалась увеличением концентрации этого гормона в восстанови-

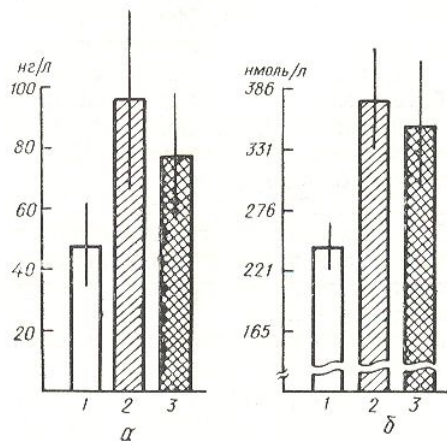


Рис. 1. Базальная концентрация АКТГ (а) и кортизола (б) в периферической крови здоровых молодых (1), пожилых (2) и старых (3) людей.

тельный период (см. рис. 2). После отмены нагрузки, т. е. практически на высоте ее стрессорного эффекта, достоверных сдвигов концентрации кортизола в крови не произошло ни в одной из групп. На 20-й минуте

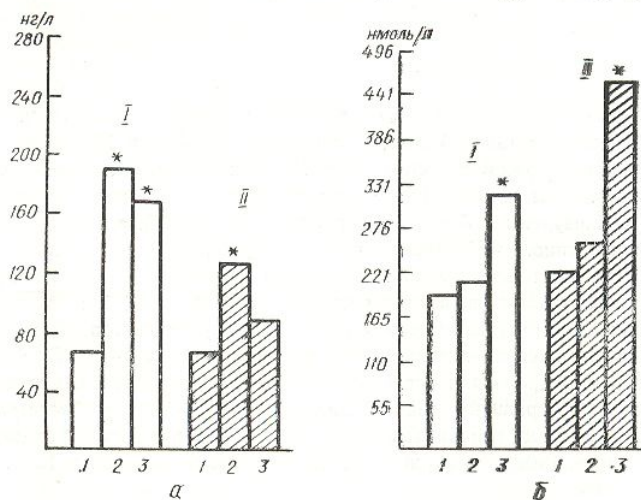


Рис. 2. Динамика концентрации АКТГ (а) и кортизола (б) в периферической крови у нетренированных здоровых молодых (I) и пожилых (II) людей под влиянием субмаксимальной физической нагрузки (ФН):

1 — до, 2 и 3 — на 1-й и 20-й минуте после ФН; звездочкой обозначена достоверность сдвига.

отдыха наступало существенное увеличение концентрации гормона как у молодых, так и у пожилых людей, но у последних оно было более значительным (см. рис. 2). Максимальный сдвиг ее у пожилых произошел на 105 %, у молодых — на 63 %. Необходимо отметить, что у молодых людей под влиянием стандартной ФН, мощность которой приближалась к усредненной мощности ФН в группе пожилых (90 Вт),

увеличение концентрации периода составило лишь 1,5 разе интенсивность глюкозы в зависимости от стрессорной нагрузки.

Исходное значение мочой у молодых и 0,017 мкмоль/ч $\pm$ 0,005 мкмоль/ч у большинства обследованных с мочой (рис. 3). ФН экскреция гормона у

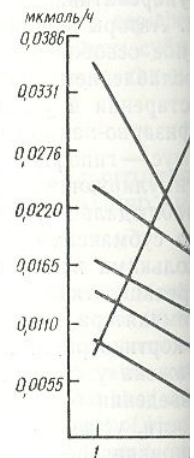


Рис. 3. Динамика экскреции кортизола (а) и пожилых (б) людей под влиянием ФН: 1 — до, 2 и 3 — на 1-й и 20-й минуте после ФН.

уменьшаться и в ближайшем будущем повысилась у 1, 2 и 3. В группе пожилых из 6 человек уменьшилась у 4 (у 2 и 3 — на восстановительный период) экскреция ФН в основном снижает экскрецию.

При анализе полученных данных факт увеличения концентрации кортизола в крови человека. Согласно данным, повышение концентрации кортизола в крови приводит к усилению его взаимодействия с глюкокортикоидными рецепторами, что приводит к усилению его действия. Некоторые авторы [1, 2] считают, что снижение при старении уровня кортизола в крови приводит к снижению его активности. Порог чувствительности рецепторов к воздействию кортизола в организме человека.

ФН, являющаяся фактором, вызывающим существенное увеличение концентрации кортизола в крови. Несмотря на то, что у пожилых, нельзя считать, что у них был ниже по сравнению с молодыми, свидетельствует о том, что в группе пожилых систолическое давление было 260 гПа $\pm$ 7,7 гПа и диастолическое 136 гПа $\pm$ 4,4 гПа) а

увеличение концентрации кортизола на 20-й минуте восстановительного периода составило лишь 35 %. Следовательно, в норме в молодом возрасте интенсивность глюкокортикоидной реакции находится в прямой зависимости от стрессорного эффекта, производимого ФН.

Исходное значение (или скорость) экскреции кортизола с мочой у молодых и пожилых было одинаковым — $0,018 \pm 0,04$ и $0,017$ мкмоль/ч $\pm 0,005$ мкмоль/ч соответственно. Под влиянием ФН у большинства обследованных произошло снижение экскреции кортизола с мочой (рис. 3). В группе молодых из 6 обследованных при ФН экскреция гормона уменьшилась у 5 (у 3 из них она продолжала

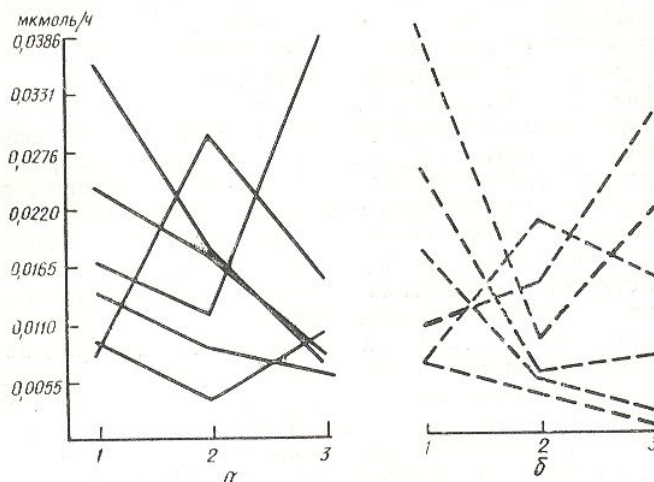


Рис. 3. Динамика экскреции кортизола с мочой у нетренированных здоровых молодых (а) и пожилых (б) людей под влиянием субмаксимальной физической нагрузки (ФН): 1 — до, 2 и 3 — на 1-й и 20-й минуте после ФН.

уменьшаться и в ближайшие 3 ч восстановительного периода), значительно повысилась у 1, у которого во время отдыха она снизилась. В группе пожилых из 6 обследованных экскреция кортизола с мочой уменьшилась у 4 (у 2 из них она продолжала уменьшаться и в восстановительный период) и увеличилась у 2. Следовательно, интенсивная ФН в основном снижает экскрецию кортизола с мочой.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание факт увеличения концентрации АКТГ и кортизола на поздних этапах жизни человека. Согласно принципу отрицательной обратной связи в норме повышение концентрации кортизола должно было бы понизить продукцию кортикотропина, который по традиционной схеме межгормональных взаимодействий регулирует содержание кортизола. Поскольку этого не наблюдается, можно предположить, что принцип отрицательной обратной связи в силу определенных причин нарушается. Некоторые авторы [1, 2, 5, 18] считают, что такой причиной может быть снижение при старении эффективности гипоталамо-гипофизарного контроля над активностью коры надпочечников вследствие повышения порога чувствительности соответствующих центров подбугорья к тормозящему влиянию глюкокортикоидов.

ФН, являющаяся физиологическим стрессором, у пожилых людей вызывает существенно меньшую секреторную АКТГ-реакцию, чем у молодых. Несмотря на более низкую достигнутую мощность нагрузки у пожилых, нельзя считать, что обусловленный ею стрессорный эффект у них был ниже по сравнению с таковым у молодых. Об этом, в частности, свидетельствует более значительное максимальное увеличение в группе пожилых систолического (195 мм рт. ст. $\pm 5,8$ мм рт. ст. или 260 гПа $\pm 7,7$ гПа) и диастолического (102 мм рт. ст. $\pm 3,3$ мм рт. ст. или 136 гПа $\pm 4,4$ гПа) артериального давления, которое в группе мо-

лодых достигало 177 мм рт. ст. $\pm 10,6$ мм рт. ст. или $236 \text{ гПа} \pm 14,1 \text{ гПа}$ и 94 мм рт. ст. $\pm 8,6$ мм рт. ст. или $125 \text{ гПа} \pm 11,1 \text{ гПа}$ соответственно. По-видимому, возникающие в ходе мышечной деятельности нейрогуморальные стимулы, которые вызывают возбуждение гипоталамических центров, регулирующих кортикотропную функцию аденогипофиза, в результате снижения чувствительности последних не вызывают у пожилых людей АКТГ-стимулирующего эффекта, соответствующего таковому по силе у молодых. В работе Нылка и соавт. [13] показано, что однократное введение старым и молодым крысам одинакового количества кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) приводило к более значительному повышению содержания иммунореактивного АКТГ у молодых животных по сравнению со старыми. Авторы делают вывод, что наблюдаемое у старых животных сниженное освобождение АКТГ в ответ на стрессорные влияния обусловлено ослаблением чувствительности гипофиза к КРФ. Следовательно, при старении в условиях общего адаптационного синдрома реакция гипофизарно-надпочечниковой системы может нарушаться на уровне гипоталамус — гипофиз.

Несмотря на менее выраженный АКТГ-стимулирующий эффект, в пожилом возрасте по сравнению с молодым наблюдалась более выраженная глюкокортикоидная реакция в ответ на субмаксимальную ФН. Этот феномен объясняется, по-видимому, несколькими причинами. Во-первых, при старении качественно изменяется реакция ткани коры надпочечника на действие специфического ее стимулятора — кортикотропина. Показано, что при введении малых доз кортикотропина реакция коркового вещества надпочечников более выражена у старых крыс и пациентов старших возрастных групп, а при введении больших доз — у лиц молодого и зрелого возрастов. В частности, установлено, что у людей старше 60 лет оптимальная глюкокортикоидная реакция наблюдается при введении 12,5 ЕД кортикотропина, тогда как у людей зрелого возраста — 25 ЕД [4]. Во-вторых, более существенная секреторная реакция со стороны коры надпочечников частично может быть связана со снижением при старении числа рецепторов с высоким родством к глюкокортикоидам в расчете на единицу массы ткани органа и (или) концентрацию белка цитозоля в мышцах и мозгу [4, 14]. В-третьих, существует мнение, что повышение содержания глюкокортикоидов происходит не непосредственно на стрессорное воздействие само по себе, а направлено на предотвращение чрезмерной реакции организма на стресс, угрожающий гомеостазу [3, 17]. Иными словами, глюкокортикоиды могут выполнять в определенном смысле модулирующую функцию по отношению к нежелательным или избыточным сдвигам в гомеостатических системах, возникающих во время стрессорной реакции организма, смягчая их по крайней мере в тех случаях, когда речь идет об интенсивных кратковременных стрессорных влияниях. По мнению Riegler [18], уменьшение с возрастом чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию глюкокортикоидов способствует более значительному повышению содержания глюкокортикоидных гормонов на различные виды стресса у старых людей и животных по сравнению с молодыми. Уменьшение экскреции кортизола с мочой под влиянием ФН у большинства испытуемых следует признать целесообразным физиологическим механизмом, способствующим поддержанию определенного уровня свободного гормона в крови при стрессе.

Таким образом, результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что при старении у человека изменяется характер реакции гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях физиологического стресса, вызванного ФН субмаксимальной интенсивности. По-видимому, изменения гормональной регуляции физиологических функций организма являются одной из главных причин снижения устойчивости к стрессу при старении и увеличения с возрастом частоты заболеваний, в генезе которых острые или хронические стрессорные воздействия играют существенную роль.

Выводы

1. При старении у человека АКТГ и кортизола в крови.
2. Субмаксимальная ФН вызывает последовательное повышение АКТГ — повышается период восстановления.
3. Реакция гипофизарную ФН у пожилых является более слабым уровнем — кортизола в периферической крови.
4. Под влиянием субмаксимальной ФН у пожилых снижается.

RESPONSE OF THE PITUITARY GLAND TO SUBMAXIMAL PHYSICAL EXERCISE IN UNTRAINED HUMANS

A. N. Kovalenko

The basal concentration of blood cortisol and ACTH in untrained humans before and after maximal physical exercise (80-100% of maximal oxygen consumption) was determined. During exercise, while concentrations of these hormones in the blood increased, the rise of blood ACTH was directly related to the rise of blood cortisol. In the elderly subjects (63 years of age and over), the rise of blood ACTH was less pronounced than in the young ones (25-35 years of age). In most cases, the rise of blood ACTH was not reflected in the rise of cortisol excretion with urine. The results suggest that the response of the pituitary gland to exercise in the elderly subjects is characterized by a lower sensitivity to the hypothalamic-pituitary axis.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR

1. Дильман В. М. Эндокринная система. М.: Медицина, 1978.
2. Дильман В. М. Большие дозы кортизола. М.: Медицина, 1978.
3. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 1978.
4. Свечникова Н. В., Вержикова Н. В. Влияние стресса на активность некоторых гормонов. Физиол. журн. — 1974. — 20, 1.
5. Фролик В. В., Безруков В. В. Влияние стресса на активность некоторых гормонов. Физиол. журн. — 1974. — 20, 1.
6. Bloom S. R., Johnson R. H. Hormonal response to exercise. Physiol. — 1976. — 258. — P. 8.
7. Davies C. T. M., Few J. D. Physiol. — 1973. — 35. — P. 8.
8. Few J. D. Effects of exercise on the endocrine system. J. Endocrinol. — 1974. — 62. — P. 1.
9. Few J. D., Imms F. J., Wainman F. W. Clin. Sci. and Mol. Med. — 1974. — 47. — P. 1.
10. Follenius M., Brandenberger G. Plasma cortisol and glucose during physical stress. Eds: H. Howald, J. R. Peeters. — 1974. — P. 1.
11. Fraidoli F., Moretti C., Paoletti P. Comitant release of β -endorphin and cortisol in peripheral blood in man. // Exp. Gerontol. — 1974. — 9. — P. 1.
12. Gawel M. J., Alaghband-Zadeh A. Secretion of ACTH and corticosterone. // Postgrad. Med. J. — 1984. — 60. — P. 1.
13. Нылка В. В., Sonntag W. W. ACTH and corticosterone release in response to stress. // Aging and Dev. — 1984. — 2. — P. 1.
14. Kalimi M. Glucocorticoid metabolism. // Aging and Dev. — 1984. — 2. — P. 1.
15. Kuoppasalmi K., Näveri H. Testosterone, testosterone and testosterone metabolites // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1974. — 24. — P. 1.

Выводы

1. При старении у человека базальные концентрации иммунореактивных АКТГ и кортизола в периферической крови увеличиваются.
2. Субмаксимальная ФН у здоровых молодых и пожилых людей вызывает последовательное повышение концентрации АКТГ и кортизола: АКТГ — повышается непосредственно при ФН, а кортизола — в период восстановления.
3. Реакция гипотизарно-надпочечниковой системы на субмаксимальную ФН у пожилых людей по сравнению с молодыми характеризуется более слабым увеличением содержания АКТГ и более сильным — кортизола в периферической крови.
4. Под влиянием субмаксимальной ФН экскреция кортизола с мочой как в молодом, так и в пожилом возрасте в большинстве случаев снижается.

RESPONSE OF THE PITUITARY-ADRENAL SYSTEM TO SUBMAXIMAL PHYSICAL EXERCISE IN UNTRAINED HEALTHY SUBJECTS OF DIFFERENT AGE

A. N. Kovalenko

The basal concentration of blood ACTH and cortisol increases during human aging. Submaximal physical exercise (80-85 % of $VO_2 \max$) produces successive increase in blood concentrations of these hormones in young and elderly subjects: ACTH increases directly during exercise, while cortisol — during restitution. In elderly subjects as against young ones the rise of blood ACTH concentration is less pronounced (92 % and 190 %, respectively), while that of blood cortisol concentration is more pronounced (105 % and 63 %, respectively). In most cases of both age groups the exercise induces decrease of cortisol excretion with urine. The changes in the response of pituitary-adrenal system to exercise in the elderly subjects testify to the disturbance of hormonal regulation of their physiological functions in stress.

Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev

1. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1974. — 398 с.
2. Дильман В. М. Большие биологические часы. — М.: Знание, 1982. — 208 с.
3. Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М.: Высш. школа, 1984. — 356 с.
4. Свечникова Н. В., Вержиковская Н. В., Беккер В. И., Мороз Е. В. Железы внутренней секреции в процессе старения. — Киев: Здоров'я, 1983. — 150 с.
5. Фролькис В. В., Безруков В. В., Мурадян Х. К. Влияние раздражения гипоталамуса на активность некоторых адаптивных ферментов печени у крыс разного возраста // Физиол. журн. — 1974. — 20, № 5. — С. 646—653.
6. Bloom S. R., Johnson R. H., Park D. M. et al. Differences in the metabolic and hormonal response to exercise between racing cyclists and untrained individuals // J. Physiol. — 1976. — 258. — P. 1—18.
7. Davies C. T. M., Few J. D. Effects of exercise on adrenocortical function // J. Appl. Physiol. — 1973. — 35. — P. 887—891.
8. Few J. D. Effects of exercise on the secretion and metabolism of cortisol in man // J. Endocrinol. — 1974. — 62. — P. 341—353.
9. Few J. D., Imms F. J., Weiner J. S. Pituitary-adrenal response to static exercise in man // Clin. Sci. and Mol. Med. — 1975. — 49, N 3. — P. 201—206.
10. Follenius M., Brandenberger G. Effect of muscular exercise on day-time variations of plasma cortisol and glucose // Metabolic adaptation to prolonged physical exercise / Eds: H. Howald, J. R. Poortmans. — Basel: Birkhäuser Verlag, 1975. — P. 322—325.
11. Fraidoli F., Moretti C., Paolucci D. et al. Physical exercise stimulation marked concomitant release of β -endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man // Experientia. — 1980. — 36, N 8. — P. 987—989.
12. Gawel M. J., Alaghband-Zadeh J., Park D. M., Rose F. C. Exercise and hormonal secretion // Postgrad. Med. J. — 1979. — 55. — P. 373—376.
13. Hylka V. W., Sonntag W. E., Meites J. Reduced ability of old male rats to release ACTH and corticosterone in response of crf administration // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. — 1984. — 175. — P. 1—4.
14. Kalimi M. Glucocorticoid receptors: from development to aging: A review // Mech. Aging and Rev. — 1984. — 2. — P. 129—138.
15. Kuoppasalmi K., Näveri H., Härkönen M., Adlercreutz H. Plasma cortisol, androstenedione, testosterone and luteinizing hormone in running exercise of different intensities // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1980. — 40. — P. 403—409.