

# ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПЛАЗМЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ У МУЖЧИН

К. Н. Ежова, А. В. Волков, Д. А. Остапченко, В. В. Мороз

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

## Changes in the Plasma Sex Hormone Profile in Males with Severe Concomitant Injury

K. N. Yezhova, A. V. Volkov, D. A. Ostapchenko, V. V. Moroz

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Цель исследования** — комплексное изучение типовых изменений половых гормонов в плазме и их функционального значения при тяжелой сочетанной травме (ТСТ) у мужчин. **Материал и методы.** В исследование были включены 59 мужчин с ТСТ в возрасте 18–49 лет. Тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II при поступлении составила  $18,6 \pm 2,4$  баллов. Всех больных в зависимости от исхода заболевания разделили на 2 группы: А — выжившие, Б — умершие. Контрольную группу составили 12 здоровых мужчин-доноров в возрасте 19–36 лет, у которых определяли содержание 8-и половых стероидов. Для сравнительного анализа концентрации гипофизарных репродуктивных гормонов и альдостерона использованы нормы методики. Исследование концентрации гормонов проводили в динамике посттравматического периода на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 15-е сутки. Изучение гормонального профиля плазмы проведено с помощью тест-наборов фирмы BSL (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Определяли пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), прогестерон (П), 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-П), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендион (А), тестостерон (Т), дигидротестостерон (ДГТ), эстрон (Э1), эстрадиол (Э2), альдостерон. **Результаты.** Впервые проведено комплексное исследование фазовых изменений профиля 11-ти половых гормонов плазмы в посттравматическом периоде у мужчин. Типовыми изменениями содержания гормонов в плазме при этом являются повышенные уровни пролактина и их фазовые колебания, нормальные уровни ЛГ и ФСГ с тенденцией к последующим фазовым изменениям ЛГ и уменьшению ФСГ. Концентрация прогестерона в плазме была повышена, а 17-ОН-П понижена после травмы. Уровни А и ДГЭА-С колебались в пределах нормы с тенденцией к уменьшению ДГЭА-С в ходе процесса. Содержание Т и ДГТ в плазме в посттравматическом периоде было существенно снижено, а Э1 и Э2 — повышено. Умерших больных в целом отличали более высокие уровни А, ДГЭА-С и эстрогенов, как отражение дисрегуляторной патологии и осложнений. Выявленные изменения уровня гормонов важны для понимания патогенеза ТСТ и ее последствий. Это может послужить основой для разработки новых методов терапии с использованием половых гормонов как адаптогенов в постреанимационном периоде. **Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, половые гормоны: пролактин, ЛГ, ФСГ, П, 17-ОН-П, андрогены, эстрогены.

**Objective:** to perform a complex study of typical plasma sex hormone changes and their functional significance in males with severe concomitant injury (SCI). **Subjects and methods.** Fifty-nine males aged 18–49 years who had SCI were enrolled in the study. The admission severity was an APACHE II score of  $18.6 \pm 2.4$ . According to the outcome of the disease, all the patients were divided into 2 groups: A) survivors; B) deceased persons. A control comprised 12 healthy male donors aged 19–36 years, in whom the levels of 8 sex steroids were measured. The standard procedures were used to comparatively analyze the concentrations of pituitary reproductive hormones and aldosterone. Hormonal concentrations were studied over time on posttraumatic days 1, 3, 5, 7, 10, and 15. The plasma hormone profile was examined by test kits (BSL, USA) on a Stat Fax 2100 device (Awareness Technology Inc., USA) for enzyme immunoassay. Prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), progesterone (P), 17-hydroxyprogesterone (17-OH-P), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), androstendione (A), testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), estrone (E1), estradiol (E2), and aldosterone were determined. **Results.** The complex study of phasic changes in the profile of 11 plasma sex hormones was first conducted in males in the posttraumatic period. Moreover, the typical plasma hormonal changes were elevated prolactin levels and their phasic variations, normal LH and FSH levels with a tendency for further phasic LH changes and FSH reduction. After the injury, the plasma concentration of P was increased and that of 17-OH-P was decreased. The levels of A and DHEA-S varied in the normal range with a tendency for DHEA-S to be lower during the process. In the posttraumatic period, the plasma content of T and DHT was substantially reduced and that of E1 and E2 was increased. The deceased patients generally showed higher levels of A, DHEA-S, and estrogens as a reflection of dysregulatory pathology and complications. The changes revealed in hormonal levels are of significance in understanding the pathogenesis of SCT and its sequels. This may serve as a basis for the development of new therapy methods using sex hormones as adaptogens in the postresuscitative period. **Key words:** severe concomitant injury, sex hormones, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androgens, estrogens.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Ежова Ксения Николаевна  
E-mail: ejik81@mail.ru

Известно, что не только адаптационные возможности, но и многие жизненно важные процессы человека обусловлены деятельностью нейроиммунэндокринной функциональной системы организма [1]. Закономерности и механизмы ее участия в патогенезе и исходе критических состояний являются актуальной, но до конца не решённой проблемой реаниматологии. Среди реакций эндокринной системы при критических состояниях особый интерес вызывают малоизученные изменения половых гормонов, занимающих ведущее положение в иерархии эндокринных систем [2]. Существенным обстоятельством является и то, что в синтезе репродуктивных стероидов в организме участвуют не только железы внутренней секреции, но и периферические ткани (см. рисунок). Представление о том, что при критических состояниях репродуктивная функция угнетается и формируется гипогонадотропный гипогонадизм подтверждено в ряде исследований [3–7]. Вместе с тем, концентрация некоторых репродуктивных гормонов в крови может увеличиваться или оставаться в пределах нормальных значений, что указывает на их участие в адаптивно-компенсаторных и патологических реакциях организма [2–4, 8]. Ввиду сложности процессов, происходящих в ответ на тяжелую травму, важно иметь четкое представление о полной картине изменений профиля репродуктивных гормонов в плазме и, особенно, об их функциональном значении.

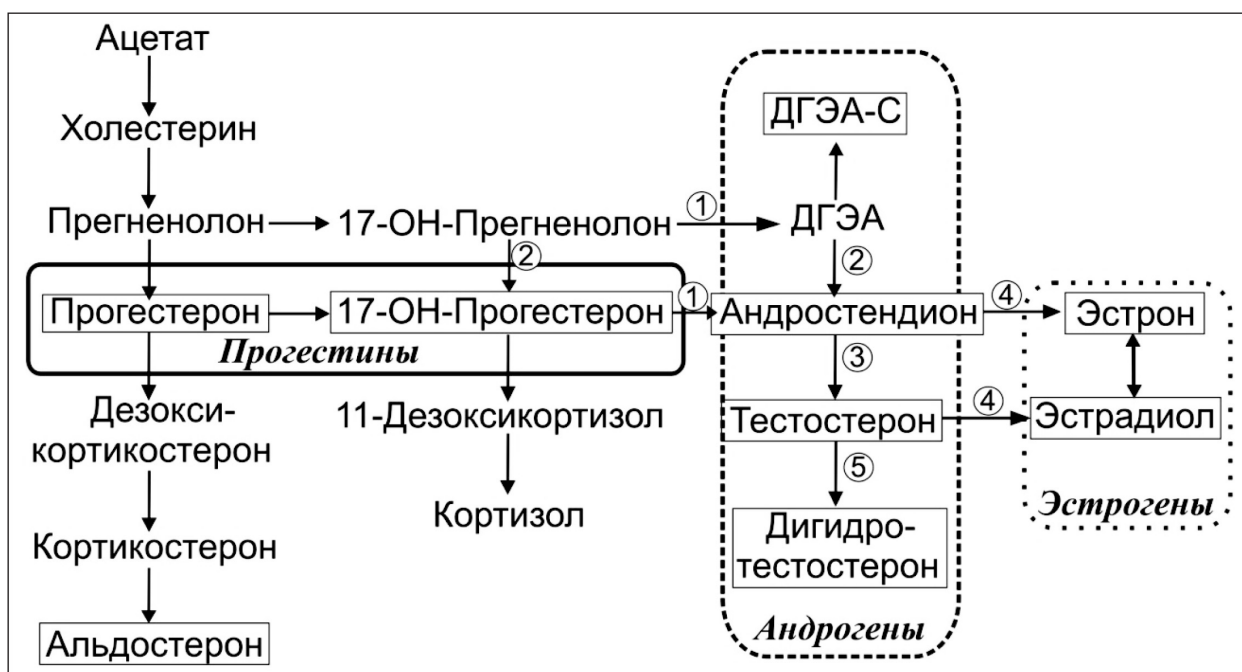
До настоящего времени комплексного исследования целостной картины изменений содержания половых гормонов при критических состояниях не проведено. В немногочисленных клинических и экспериментальных исследованиях изучено содержание двух-трех половых гормонов [7, 9—11]. Было показано, что уровень эстрадиола у мужчин после обширных оперативных вмешательств ассоциирован с тяжестью состояния [8]. При не-

благоприятном исходе концентрации эстрадиола значительно увеличивалась, что дало возможность считать уровень данного гормона прогностическим признаком. При исследовании содержания ДГЭА и ДГЭА-С у мужчин с септическим шоком [9] крайне низкие значения гормона отмечались у умерших больных. Возрастающий интерес к данной проблеме подтверждается экспериментальными данными о влиянии экзогенных половых стероидов на постреанимационное восстановление. Многочисленные исследования продемонстрировали благоприятные эффекты Э2, ДГЭА, пролактина и П при критических состояниях различного генеза [9, 13–17]. Напротив, Т и его активный метаболит ДГТ оказывали отрицательное влияние на иммунную систему при травме и кровопотере [6, 18, 19]. Следует отметить, что экспериментальные исследования более многочисленны, чем клинические, но в то же время более противоречивы.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования явилось комплексное изучение типовых изменений половых гормонов в плазме и их функционального значения при ТСТ у мужчин.

## Материалы и методы

Обследовано 59 мужчин в возрасте 18–49 лет (в среднем 33 года), находившихся на лечении в отделении общей реанимации ГКБ им. С. П. Боткина и ГКБ №20 в 2006–2008 гг. Все больные перенесли ТСТ с кровопотерей в объеме 0,5–4,5 л ( $2,0 \pm 0,1$ ). Величину кровопотери определяли по локализации травматических повреждений и гравиметрическим методом — на основании данных, полученных при проведении оперативных вмешательств. Причинами травм являлись автомобильные аварии (41 человек) и падения с высоты (18 человек). В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: А — выжившие (52 больных), Б — умершие (7 больных). Больных с на-



**Пути биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников, половых железах и в периферических тканях.**

Цифры в кружочках обозначают отдельные ферменты: 1 – 17,20-десмолаза (группа цитохрома P450); 2 – 3 $\beta$ -ол дегидрогеназа; 3 – 17 $\beta$ -ОН-дегидрогеназа, 4 – ароматаза, 5 – 5 $\alpha$ -редуктаза. В прямоугольники помещены гормоны, содержание которых определялось в нашем исследовании. (Из книги Внутренние болезни под ред. Е. Браунвальда и др., 1997).

Таблица 1

**Содержание гипофизарных гормонов (Прл, ЛГ, ФСГ)  
и альдостерона в плазме (Ме, IQ–UQ) у мужчин с ТСТ**

Гормон	Диапазон нормы методики	Значения показателей на этапах исследования (сутки)					
		1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	15-е
Пролактин, нг/мл	1,8–17,0	22,79 <sup>#</sup>	10,5*	22,55 <sup>#</sup>	8,32	13,74	22,69 <sup>#*</sup>
		17,58–40,02	8,83–15,43	15,41–162,5	1,27–35,8	11,89–19,36	13,52–59,75
		n=18	n=9	n=8	n=6	n=8	n=11
ЛГ, мМЕ/мл	0,7–7,4	2,45	1,87	1,63	2,03	4,2	2,49
		1,63–5,17	1,03–2,28	0,8–5,22	0,8–3,5	0,8–7,29	1,13–5,78
		n=19	n=10	n=7	n=7	n=7	n=11
ФСГ, мМЕ/мл	1–14	2,56	1,74	0,8*	1,25	0,8	2,38
		1,81–4,27	1,15–1,89	0,8–1,43	0,8–3,74	0,8–2,22	0,8–4,08
		n=19	n=10	n=7	n=7	n=7	n=11
Альдостерон, пг/мл	25–315	277,7	225,3*	516,3*	245,6	283,9	219,45
		243,7–458,0	212,0–289,1	255,1–965,0	215,9–286,2	262,1–289,0	174,7–259,2
		n=30	n=17	n=3	n=15	n=7	n=4

**Примечание.** <sup>#</sup> –  $p_{\text{ТМФ}} < 0,05$  по сравнению с нормой; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим этапом исследования.

линием хронических, в том числе эндокринных заболеваний, с тяжелой черепно-мозговой травмой из исследования исключали. Всем больным проводили стандартизированный комплекс интенсивной помощи, согласно основным принципам лечения острой кровопотери и травматического шока [20]. Заместительная инфузионно-трансфузионная терапия предусматривала в первую очередь ликвидацию опасного для жизни уровня гиповолемии и повышение артериального давления (не ниже 80 мм рт. ст.). Объем инфузий в 1-е сутки лечения достигал 70–80 мл/кг массы тела. 60–70% состава инфузионных сред представляли кристаллоидные растворы, 30–40% – коллоидные и препараты крови. Профилактика и лечение дыхательной недостаточности у всех 59-и больных включала проведение искусственной вентиляции легких с помощью аппарата Evita-2 (Dräger, Германия). Тяжесть состояния оценивали в баллах по шкале APACHE II в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении. Его средняя величина при поступлении составила  $18,6 \pm 2,4$  балла. Летальный исход у 7-и больных (12%) наступил в сроки от 4-х до 12-и суток от момента получения травмы. Основной причиной смерти были рефрактерный шок (3-е больных), присоединение гнойно-септических осложнений и полиорганная недостаточность (4 больных).

Контрольную группу составили 12 здоровых мужчин-доноров в возрасте 19–36 лет (в среднем 26 лет), у которых определяли содержание 8-и половых стероидов. Для сравнительного анализа концентрации гипофизарных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактина) и альдостерона использованы нормы методики. Группы не имели достоверных отличий по возрасту пациентов и антропометрическим данным.

Исследование концентрации гормонов проводили в динамике посттравматического периода: кровь брали на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 15-е сутки. Забор венозной крови для исследования проводили из центральной вены во время нахождения больных в реанимационном отделении или из локтевой вены при обследовании больных в поздние после травмы сроки. 10–20 мл крови помещали в пробирку с 0,1 мл гепарина с последующим центрифугированием в течение 20 минут при скорости 3000 об/мин. Плазму отбирали в отдельную пробирку для каждого гормона и на 25-й минуте от забора крови помещали в холодильник, где хранилась при температуре -20°C. Изучение гормонального профиля проведено с помощью тест-наборов фирмы BSL (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 фирмы Awareness Technology Inc. (США). Определяли пролактин, ЛГ, ФСГ, П, 17-ОН-П, ДГЭА-С, А, Т, ДГТ, Э1, Э2, альдостерон.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Excel 2007 (Microsoft Corp., США), раздел программы «Анализ данных», Graphpad Prism, 5.01. (GraphPad Software Inc., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) for Windows. Полученные

данные представлены в виде медианы (Ме) с верхним и нижним квартилями (IQ–UQ). Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью непараметрических критериев, сравнение с нормой методики проводили с использованием точного метода Фишера. Анализ корреляции признаков осуществляли по методу Спирмена ( $r_s$ ). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что ТСТ с кровопотерей сопровождаются значительными изменениями уровней половых гормонов в плазме, которые носили в посттравматическом периоде фазовый характер. Особенности гормонального профиля на этапах исследования представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, гормональный профиль плазмы у мужчин с ТСТ характеризовался повышенным уровнем пролактина в 1-е, 5-е и 15-е сутки ( $p < 0,05$ ). Однако на 3-и, 7-е и 10-е сутки концентрация гормона достоверно не отличалась от нормальных значений.

В раннем посттравматическом периоде уровень ЛГ оставался в пределах нижнего диапазона границ нормы, постепенно снижаясь к 5-м суткам, и достигал нормальных значений на 10-е сутки. Концентрация ФСГ в плазме больных постепенно снижалась, на 5-е и 10-е сутки более чем у половины больных (57,2%) была ниже нижней границы нормы. К 15-м суткам доля таких больных уменьшалась до 36,4%, а у 63,6% – показатели колебались в пределах нормы. В целом уровни гонадотропинов приближались к нижней границе нормы и претерпевали существенные колебания. При этом снижение концентрации ФСГ было более выражено, чем ЛГ.

Сложные фазовые изменения наблюдали в отношении половых стероидов. Из табл. 2 видно, что концентрация П в плазме больных на всех этапах исследования была достоверно выше показателей у здоровых мужчин, особенно в 1-е сутки. При этом на 3-и и 10-е сутки уровень гормона снижался по сравнению с предыдущим этапом исследования ( $p < 0,05$ ), но затем снова увеличивался. Напротив, значения 17-ОН-П у больных с 3-х по 15-е сутки были понижены по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2

## Содержание гормонов в плазме (Ме, LQ–UQ) у мужчин с ТСТ

Гормон	Контроль (здоровые мужчины, n=12)	Значения показателей на этапах исследования (сутки)					
		1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	15-е
П, нмоль/л	0,28 (0,14–0,46)	1,62 <sup>###</sup> (0,66–6,23) n=19	0,57 <sup>###</sup> (0,41–0,98) n=11	0,60 <sup>#</sup> (0,47–1,78) n=7	1,08 <sup>#</sup> (0,57–1,33) n=7	0,44 <sup>**</sup> (0,41–0,52) n=8	0,60 <sup>##</sup> (0,41–0,73) n=11
17-ОН-П, нмоль/л	5,48 (4,71–6,69)	3,72 (1,78–17,6) n=51	3,46 <sup>###</sup> (1,93–3,9) n=26	2,48 <sup>#</sup> (1,23–2,9) n=11	2,57 <sup>#</sup> (0,91–4,3) n=23	2,69 <sup>###</sup> (2,17–3,4) n=14	2,40 <sup>###</sup> (1,62–2,5) n=17
А, нмоль/л	33,1 (24,2–35,3)	24,98 (9,59–34,5) n=42	9,27 (4,97–27,8) n=23	30,26 (9,04–32,7) n=9	9,32 <sup>#</sup> (6,86–30,8) n=17	23,6 (10,07–28,2) n=14	14,19 <sup>#</sup> (9,87–21,4) n=14
ДГЭА-С, мкмоль/л	8,89 (7,99–11,1)	10,16 (5,53–17,6) n=46	9,10 <sup>*</sup> (4,23–10,9) n=25	4,95 <sup>#</sup> (3,78–5,8) n=9	5,27 <sup>#</sup> (3,18–10,09) n=20	6,20 (3,49–10,2) n=14	3,12 <sup>###</sup> (1,76–5,3) n=14
Т, нмоль/л	19,8 (16,8–27,7)	8,91 <sup>###</sup> (3,24–16,5) n=49	6,21 <sup>#####</sup> (3,66–10,2) n=27	3,53 <sup>#</sup> (1,15–6,6) n=10	6,74 <sup>#</sup> (1,85–8,8) n=24	6,48 <sup>###</sup> (2,53–12,7) n=14	3,94 <sup>###</sup> (2,16–6,7) n=19
ДГТ, нмоль/л	5,92 (4,85–6,68)	1,57 <sup>###</sup> (1,38–2,91) n=40	1,39 <sup>#####</sup> (1,06–1,88) n=25	1,55 <sup>#</sup> (1,36–1,62) n=13	1,51 <sup>###</sup> (1,06–2,38) n=21	1,41 <sup>###</sup> (1,17–3,86) n=12	1,47 <sup>#</sup> (1,01–2,77) n=23
Эстрон, нмоль/л	0,37 (0,31–0,52)	0,69 <sup>###</sup> (0,55–1,20) n=42	0,49 <sup>*</sup> (0,32–1,19) n=24	0,71 <sup>#</sup> (0,63–2,37) n=9	0,50 (0,41–0,86) n=19	1,53 <sup>#####</sup> (0,72–2,73) n=13	0,80 <sup>#</sup> (0,51–1,90) n=14
Эстрадиол, нмоль/л	0,038 (0,035–0,064)	0,35 <sup>###</sup> (0,19–0,57) n=52	0,60 <sup>###</sup> (0,28–0,65) n=26	0,33 <sup>###</sup> (0,16–0,73) n=11	0,46 <sup>###</sup> (0,24–0,70) n=25	0,33 <sup>###</sup> (0,16–0,61) n=14	0,29 <sup>###</sup> (0,13–0,45) n=19

**Примечание.** \* — достоверное отличие от предыдущего этапа исследования ( $p<0,05$ ); \*\* —  $p<0,01$ ; \*\*\* —  $p<0,001$ ; # — достоверное отличие от группы здоровых мужчин ( $p<0,05$ ); ## —  $p<0,01$ ; ### —  $p<0,001$ .

В целом уровни исследованных андрогенов после травмы в разной степени были понижены по сравнению с контролем. Медианы значений А на протяжении всех этапов исследования были ниже, чем в контрольной группе, особенно на 3-и, 7-е и 15-е сутки. Наиболее выраженное снижение отмечалось у ДГЭА-С, Т и ДГТ. Уровень ДГЭА-С уменьшался на протяжении всех этапов исследования, достигая своего минимального значения на 15-е сутки. Напротив, концентрации Т и ДГТ были существенно ниже нормы уже на 1-е сутки ( $p<0,05$ ) и оставались достоверно пониженными на протяжении всех этапов исследования. При этом минимальные значения содержания ДГТ в плазме отмечались на 3-и сутки, а Т — на 5-е сутки.

Наряду с отмеченным, концентрация эстрогенов в плазме, особенно Э2, на протяжении всех этапов исследования у больных была значительно выше, чем у здоровых мужчин и претерпевала фазовые изменения. На 3-и сутки после травмы уровень Э1 относительно снижался ( $p<0,05$ ), а Э2 резко увеличивался ( $p<0,05$ ) по сравнению с 1-и сутками.

Что касается концентрации альдостерона (табл. 1), то она была в пределах верхней границы нормальных колебаний на всех этапах исследования.

В табл. 3 представлено содержание гормонов у выживших и умерших больных. В 1-е сутки достоверных отличий в концентрации гормонов между группами больных обнаружено не было, хотя медианы концентраций ДГЭА-С, Т и Э2 были выше, а ДГТ — ниже

у выживших больных. Умерших больных суммарно на 3–15-е сутки отличали существенно высокие концентрации А, ДГЭА-С, Э1 и Э2 ( $p<0,05$ ).

Комплексная оценка содержания половых гормонов в плазме после ТСТ у мужчин выявила фазовый характер изменений. Тенденция к снижению уровней гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) согласуется с данными других исследователей [7, 10]. Увеличение пролактина может быть вызвано повышением уровня Э1 и Э2, поскольку последние усиливают как синтез, так и секрецию пролактина. Это действие обусловлено прямым стимулирующим эффектом эстрогенов на лактотрофы гипофиза [21]. Пролактин в свою очередь ингибирует секрецию ЛГ и ФСГ. Помимо этого пролактин снижает активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, которая осуществляет превращение Т в более активный андроген — ДГТ — в периферических тканях (см. рисунок) [21]. Последнее, возможно, является одной из причин снижения ДГТ. Однако корреляционный анализ не выявил достоверной связи между уровнем пролактина и ДГТ. Увеличение пролактина можно рассматривать как полезную приспособительную реакцию в ответ на травму. Ряд экспериментальных работ [22, 23] свидетельствуют о том, что этот гормон стимулирует иммунные функции и способствует лучшему выживанию самцов животных после травмы и кровопотери.

Увеличение концентрации П, по-видимому, также можно рассматривать как адаптивную реакцию, поскольку эксперименты доказывают его защитное влияние на



Таблица 3

Содержание гормонов в плазме у мужчин с ТСТ на 1-е сутки и дальнейших этапах суммарно (Ме, LQ–UQ)

Гормон	Контроль (здоровые мужчины, n=12)	Группа	Значения показателей на этапах исследования (сутки)	
			1-е	3–15-е
17-ОН-П, нмоль/л	5,48 (4,71–6,69)	А	3,86 <sup>#</sup> (1,77–17,7) n=44	2,50* (1,51–3,72) n=85
		Б	3,64 (3,18–15,9) n=7	3,65 (3,24–14,4) n=6
А, нмоль/л	33,1 (24,2–35,3)	А	25,0 (9,76–34,5) n=37	13,2** (8,1–27,8) n=73
		Б	24,9 (4,08–32,0) n=5	29,4## (15,4–53,2) n=4
ДГЭА-С, мкмоль/л	8,89 (7,99–11,1)	А	10,3 (6,56–18,7) n=40	5,35* (3,23–9,80) n=77
		Б	5,43 (2,34–17,0) n=6	10,5## (10,3–10,7) n=5
Т, нмоль/л	19,8 (16,8–27,7)	А	9,25 <sup>#</sup> (3,22–18,5) n=42	5,67** (2,10–9,53) n=87
		Б	7,27 <sup>#</sup> (4,12–8,41) n=7	5,9 <sup>#</sup> (5,37–8,08) n=7
ДГТ, нмоль/л	5,92 (4,85–6,68)	А	1,55 <sup>#</sup> (1,32–2,48) n=35	1,41 <sup>#</sup> (1,06–2,47) n=87
		Б	2,89 <sup>#</sup> (2,30–2,93) n=5	1,65 <sup>#</sup> (1,51–2,42) n=7
Эстрон, нмоль/л	0,37 (0,31–0,52)	А	0,69 <sup>#</sup> (0,55–1,25) n=36	0,63 <sup>#</sup> (0,43–1,78) n=75
		Б	0,73 <sup>#</sup> (0,55–0,81) n=6	3,10 <sup>###</sup> (1,07–6,67) n=4
Эстрадиол, нмоль/л	0,038 (0,035–0,064)	А	0,40 <sup>#</sup> (0,23–0,56) n=45	0,35 <sup>#</sup> (0,22–0,62) n=90
		Б	0,21 <sup>#</sup> (0,10–0,59) n=7	0,70 <sup>####</sup> (0,52–0,85) n=5

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с предыдущим этапом исследования; # — с нормой; ## — между группами на одном этапе исследования.

сердечно-сосудистую систему при геморрагическом шоке вследствие тяжелой травмы [23]. Что касается 17-ОН-П, то снижение его уровня объяснить сложнее. Для 17-ОН-П пока не установлен физиологический эффект — кроме того, что он является молекулой-предшественницей других половых стероидов [21]. У здоровых мужчин выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем 17-ОН-П и Э1 ( $r_s = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ), чего не было обнаружено у больных (табл. 4). При этом у мужчин с ТСТ наблюдалась положительная корреляционная связь 17-ОН-П с А на 1-е ( $r_s = +0,40$ ;  $p < 0,01$ ), 3-и ( $r_s = +0,51$ ;  $p < 0,05$ ), 5-е сутки ( $r_s = +0,80$ ;  $p < 0,05$ ) и с Э2 на 1-е ( $r_s = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и 3-и сутки ( $r_s = +0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Также выявлена корреляция между А и Э1 в 1-е ( $r_s = +0,59$ ;  $p < 0,001$ ) и 3-и ( $r_s = +0,58$ ;  $p < 0,01$ ) сутки после травмы.

Появление новых по сравнению с контролем корреляционных взаимосвязей между гормонами у больных с ТСТ может быть обусловлено изменением путей стероидогенеза в организме. Это обстоятельство, вероятнее всего, связано с изменением в периферических тканях активности ферментов, участвующих в биосинтезе и метаболизме отдельных стероидов. В ряде исследований при стрессе и критических состояниях было отмечено увеличение активности  $\beta$ -ол-дегидрогеназы и ароматазы, как и угнетение активности  $5\alpha$ -редуктазы в тканях в результате действия глюкокортикоидов и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, -6, -10) [24]. Нарастание концентрации эстрогенов у мужчин с тяжелой травмой, по-видимому, имеет адаптивное значение.

Известно, что эстрогены оказывают благоприятное действие на нейро-иммуноэндокринную, сердечно-сосудистую системы, печеночноклеточные функции и метаболизм [11, 25, 26]. Напротив, Т и ДГТ угнетают функцию миокарда [27], подавляют иммунные функции, повышая вероятность развития сепсиса [19]. В целом, наблюдаемые эндокринные реакции можно расценить как особый типовой гормональный статус у мужчин, позволяющий преодолеть критическое состояние и выжить. При этом более выраженное увеличение концентрации 4-х гормонов (А, ДГЭА-С, Э1 и Э2) в посттравматическом периоде у умерших больных можно расценить как результат нарушения чувствительности эффекторных тканей и систем к данным гормонам, несостоятельностью приспособительных реакций, наличием осложнений, которые не преодолеваются увеличением концентрации гормонов.

## Заключение

Впервые проведено комплексное исследование содержания 11-и половых гормонов в плазме при ТСТ у мужчин и обнаружены их фазовые изменения. В раннем посттравматическом периоде наблюдается увеличение содержания пролактина в плазме, тогда как уровни ЛГ и особенно ФСГ находились в пределах нижней границы нормы. Типовыми изменениями концентрации половых стероидов являются противоположные изменения прогестин (увеличение П и уменьшение 17-ОН-П), нормаль-

Коэффициенты корреляции между некоторыми гормонами у мужчин с ТСТ и у здоровых мужчин

Гормоны	Значения показателей на этапах исследования(сутки)						Контроль (здоровые мужчины, n=12)
	1-е	3-и	5-е	7-е	10-е	15-е	
П-ДГЭА-С	-0,20 (n=19)	+0,59 (n=9)	+0,42 (n=6)	-0,03 (n=6)	+0,84* (n=8)	+0,70* (n=11)	-0,62*
17-ОН-П-Эстрон	+0,05 (n=42)	+0,21 (n=24)	+0,46 (n=7)	-0,01 (n=19)	+0,19 (n=13)	+0,23 (n=14)	+0,68*
17-ОН-П-А	+0,40** (n=42)	+0,51* (n=23)	+0,80* (n=7)	+0,42 (n=17)	+0,18 (n=14)	+0,50 (n=14)	-0,08
17-ОН-П-Эстрадиол	+0,32* (n=51)	+0,39* (n=26)	+0,33 (n=8)	+0,30 (n=23)	+0,57* (n=14)	-0,01 (n=17)	-0,09
Т-ДГЭА-С	+0,57*** (n=44)	+0,42* (n=25)	+0,41 (n=7)	+0,24 (n=20)	+0,39 (n=14)	+0,73** (n=14)	-0,50
А-ДГЭА-С	+0,04 (n=42)	+0,52* (n=23)	+0,90** (n=7)	+0,49* (n=17)	-0,02 (n=14)	+0,31 (n=14)	+0,32
ДГТ-ДГЭА-С	+0,47* (n=29)	+0,63* (n=15)	+0,65 (n=7)	+0,42 (n=11)	+0,25 (n=12)	+0,80* (n=13)	-0,59
Эстрадиол-ДГЭА-С	+0,33* (n=46)	+0,62** (n=25)	+0,53 (n=7)	-0,20 (n=20)	+0,36 (n=14)	+0,30 (n=14)	-0,22
Т-ДГТ	+0,76** (n=33)	+0,95** (n=16)	+0,71* (n=8)	+0,33 (n=15)	+0,68* (n=12)	+0,75** (n=18)	+0,84***
Эстрадиол-ДГТ	-0,02 (n=35)	+0,57* (n=16)	+0,33 (n=9)	+0,08 (n=16)	+0,80** (n=12)	+0,28 (n=18)	-0,01
П-ДГТ	+0,48* (n=17)	+0,41 (n=10)	+0,10 (n=6)	-0,02 (n=6)	+0,15 (n=8)	+0,31 (n=11)	+0,55
А-Эстрон	+0,59*** (n=38)	+0,58** (n=22)	+0,30 (n=7)	+0,24 (n=16)	+0,34 (n=13)	+0,44 (n=14)	+0,08
Т-Эстрадиол	+0,16 (n=49)	+0,29 (n=26)	+0,17 (n=8)	-0,25 (n=24)	+0,78* (n=14)	+0,23 (n=19)	+0,03

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

ные уровни А и ДГЭА-С с последующим уменьшением содержания А на 7-е и 15-е сутки, а ДГЭА-С на 5-е, 7-е и 15-е сутки. При этом на всех этапах посттравматического периода наблюдалось выраженное уменьшение концентраций Т и ДГТ, сопряженное с увеличением Э1 и Э2. Умерших в период исследования больных отличали существенно высокие концентрации эстрогенов, А и ДГЭА-С как проявление дисрегуляторной патологии, дезадаптации и истоще-

ния приспособительной реакции. Выявленные изменения являются важными для изучения влияния половых гормонов на защитно-компенсаторные процессы при критических, терминальных и постреанимационных состояниях. Это может послужить основой для разработки новых технологий защиты и гормонального управления нейроиммунно-эндокринными реакциями организма с использованием репродуктивных стероидов как адаптогенов.

#### Литература

1. Волков А. В. Роль эндокринной системы в патогенезе постреанимационного процесса после клинической смерти. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1985.
2. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Горенкова Н. А., Заржецкий Ю. В. Значение полового диморфизма и репродуктивных гормонов в патогенезе и исходе постреанимационной болезни. Общая реаниматология 2006; II (5–6): 70–78.
3. Волков А. В., Мишарина Г. В., Алексеева Г. В. Особенности гормонального статуса при длительной коме у мужчин. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 56–58.
4. Волков А. В., Мишарина Г. В., Алексеева Г. В., Муравьев О. Б. Эндокринные синдромы при критических состояниях. Вестник РАМН 1997; 10: 13–17.
5. Dong Q., Hawker F., McWilliam D. et al. Circulating immunoreactive inhibin and testosterone levels in men with critical illness. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1992; 36 (4): 399–404.
6. Remmers D. E., Cioffi W. G., Bland K. I. et al. Testosterone: the crucial hormone responsible for depressing myocardial function in males after trauma-hemorrhage. Ann. Surg. 1998; 227 (6): 790–799.
7. Clark J. D., Raggatt P. R., Edwards O. M. Hypothalamic hypogonadism following major head injury. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1988; 29 (2): 153–165.
8. May A. K., Dossett L. A., Norris P. R. et al. Estradiol is associated with mortality in critically ill trauma and surgical patients. Crit. Care Med. 2008; 36 (1): 62–68.
9. Stein D. G. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? Trends Neurosci. 2001; 24 (7): 386–391.
10. Spratt D. I. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: is treatment with anabolic steroids indicated? Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 15 (4): 479–494.
11. Mendelsohn M. E., Karas R. H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (23): 1801–1811.
12. Beishuizen A., Thijs L. G., Vermes I. Decreased levels of dehydroepiandrosterone sulphate in severe critical illness: a sign of exhausted adrenal reserve? Crit. Care 2002; 6 (5): 434–438.
13. Zellweger R., Wichmann M. W., Ayala A. et al. Prolactin: a novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. J. Surg. Res. 1996; 63 (1): 53–58.
14. Волков А. В., Мороз В. В., Ежова К. Н., Заржецкий Ю. В. Роль половых стероидов в восстановительном периоде после клинической смерти. Общая реаниматология 2008; IV (1): 18–20.
15. Kuebler J. F., Jarrar D., Toth B. et al. Estradiol administration improves splanchnic perfusion following trauma-hemorrhage and sepsis. Arch. Surg. 2002; 137 (1): 74–79.
16. Noppens R. R., Kofler J., Hurn P. D., Traystman R. J. Dose-dependent neuroprotection by 17beta-estradiol after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. Crit. Care Med. 2005; 33 (7): 1595–1612.
17. Kuebler J. F., Jarrar D., Bland K. I. et al. Progesterone administration after trauma and hemorrhagic shock improves cardiovascular responses. Crit. Care Med. 2003; 31 (6): 1786–1793.
18. Remmers D. E., Wang P., Cioffi W. G. et al. Testosterone receptor blockade after trauma-hemorrhage improves cardiac and hepatic functions in males. Am. J. Physiol. 1997; 273 (6 Pt 2): H2919–H2925.
19. Wichmann M. W., Zellweger R., DeMaso C. M. et al. Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage. Critical role of testosterone. Arch. Surg. 1996; 131 (11): 1186–1191.
20. Мороз В. В. (ред.) Фундаментальные проблемы реаниматологии. Тр. ин-та. 3. Шок. Введение в проблему. М.; 2003.
21. Йен С. С. К. Репродуктивная эндокринология. Йен С. С. К., Джаффе П. Б. (ред.) Пер. с англ. М.: Медицина; 1998. т. 1. 120–149.
22. Zellweger R., Wichmann M. W., Ayala A. et al. Prolactin: a novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. J. Surg. Res. 1996; 63 (1): 53–58.
23. Kuebler J. F., Yokoyama Y., Jarrar D. et al. Administration of progesterone after trauma and hemorrhagic shock prevents hepatocellular injury. Arch. Surg. 2003; 138 (7): 727–734.
24. Spratt D. I., Morton J. R., Kramer R. S. et al. Increases in serum estrogen levels during major illness are caused by increased peripheral aromatization. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006; 291 (3): 631–638.
25. Hurn P. D., Macrae I. M. Estrogen as a neuroprotectant in stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2000; 20 (4): 631–652.
26. McCullough L. D., Alkayed N. J., Traystman R. J. et al. Postschismic estrogen reduces hypoperfusion and secondary ischemia after experimental stroke. Stroke 2001; 32 (3): 796–802.
27. Yang S., Zheng R., Hu S. Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 287 (5): 2183–2191.

Поступила 13.03.09