median parvicellular subnucleus, an increase of this parameter in the neurons of the lateral magnocellular subnucleus, and a trend to its decrease in the neurons of the posterior parvicellular subnucleus. As for the DNV, a reliable decrease in the cross-sectional area of the nucleolus in the neurons and an increased number of neurons with high and moderate acetylcholinesterase (ACE) and butyrylcholinesterase activities of its rostral portion were revealed, as well as a reduction of the number of neurons with high and moderate ACE activity in the median portion of DNV. In the caudal portion of DNV no reliable changes in the studied parameters were detected.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-02:614.7-084-092.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, О. Л. Колесников, Ю. К. Костин, А. А. Колесникова, Н. А. Скобелева, И. А. Вязовский, Р. И. Лифшиц

ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кафедра биологической химии (зав. — член-корр. АЕН РФ Р. И. Лифшиц) Челябинского медицинского института

Острое воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на организм теплокровных животных и человека вызывает стереотипную метаболическую реакцию, проявляющуюся гипергликемией, накоплением кетоновых тел в крови, вторичной гиперлипидемией, усилением липолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза и повышением потребления кислорода [5, 8]. Описанные сдвиги принято рассматривать как отражение резистентной (гиперкатаболической, калоригенной) стратегии адаптации или стрессорного диабета напряжения. Данный вариант адаптационной стратегии во многом реализуется через активацию β-адренорецепторов и усиление продукции глюкокортикоидов надпочечниками [5, 8], что сопровождается развитием инсулинорезистентности [1, 12]. Последнее обстоятельство наряду с характером вышеописанных метаболических сдвигов позволяет говорить о гомологичности стрессорного диабета напряжения и diabetes mellitus как нозологической формы. Вместе с тем известно, что 1-часовой иммобилизационный стресс, воспроизводимый после суточной депривации пищи, дает инсулинсенсибилизирующий эффект и приводит к развитию гипогликемии [1]. Установлено также, что хронический холодовой стресс вызывает стойкую гипогликемию и формирование резистентности к диабетогенному действию аллоксана [8, 11]. Очевидная противоречивость приведенных данных литературы не позволяет высказать однозначного суждения о роли стресса в патогенезе сахарного диабета. При этом профилактика diabetes mellitus II типа, развивающегося на фоне непрерывного нарастания проявлений стресса в онтогенезе (гиперадаптоза), рассматривается как один из путей предупреждения гериатрической патологии вообще [2].

Настоящая работа посвящена изучению гипогликемизирующего эффекта разнородных стрессовых воздействий и рассмотрению возможности использования этого эффекта для профилактики экспериментального сахарного диабета.

Материалы и методы

Использовали 303 белые беспородные крысы массой 180—220 г. Животных подвергали острому и хроническому стрессу. В качестве острого стрессорного воздействия применяли 1- и 9-часовую иммобилизацию. Для моделирования хронического стресса использовали 3-кратную иммобилизацию (по 60 мин в сутки) и 3-кратное подкожное введение нейтрофилокина (НК)[1] (абсолютная разовая доза $7 \cdot 10^{-7}$ мг). Указанное вещество является секреторным продуктом активированных нейтрофилов [3], обладает прооксидантной активностью и вызывает развитие стресс-синдрома [4].

В отдельных сериях эксперимента иммобилизационный стресс модулировали предварительной 24-часовой депривацией пищи и/или подкожным введением обзидана (пропранолола гидрохлорида, Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия) в дозе 0,45 мг/кг.

В качестве диабетогенных воздействий применяли внутрибрюшинное введение аллоксана тригидрата ("Lachema", Чехословакия) в дозе 200 мг/кг [9] и подкожное введение пролонгированного глюкокортикоидного препарата кеналога ("VEB Berlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг. Индукторы экспериментального диабета вводили натощак через сутки после завершения хронического стресса. Проявления диабета исследовали через 3 сут после его моделирования с помощью аллоксана и через 4 сут после введения кеналога.

Эффекты изучаемых воздействий оценивали по уровню гликемии, содержанию холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), иммунореактивного инсулина (ИРИ) и кортизола в сыворотке крови, а также по изменению массы тела, выраженному в процентах от исходного уровня. Дополнительно определяли тяжесть аллоксаниндуцированного повреждения печени, о котором судили по активности аланин- и аспартатаминотрансфераз (АЛТ и АСТ соответственно), активности γ-глутамилтранспептидазы (ГТП) и коэффициенту де Ритиса (АСТ/АЛТ). Инсулиночувствительность животных оценивали по латентности развития комы после внутривенного введения экзогенного гормона ("Инсулрап SPP", Плива, Югославия) в дозе 40 ЕД/кг [1].

В отдельной серии экспериментов изучали влияние хронического стресса на гипергликемизирующее и антилиполитическое действие α_2-адреномиметика клофелина (сернокислая соль отечественного производства), который вводили подкожно натощак за 30 мин до забоя в дозе 0,009 мг/кг. Содержание глюкозы в сыворотке и плазме крови определяли глюкозооксидазным методом при помощи стандартных наборов реактивов ("Lachema", Чехословакия), концентрацию свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови регистрировали колориметрически [13], содержание гликогена в печени — нефелометрически [14], остальные биохимические параметры определяли на анализаторе фирмы KONE (Финляндия). Уровень ИРИ и кортизола исследовали радиоиммунологически с применением наборов РИО-ИНС-П^{125}I и РИО-КОРТ-I-^{3}H соответственно. Результаты обработаны статистически, о достоверности различий судили по критерию Стьюдента, а также по трем критериям непара-

[1] Гомогенный препарат НК, выделенный совместно с Институтом иммунологии Минмедпрома СССР и Институтом биоорганической химии им. М. М. Шемякина (Москва), был любезно предоставлен профессорами И. И. Долгушиным и А. В. Зурочкой (кафедра микробиологии Челябинского медицинского института).

Таблица 1

Влияние хронического стресса на чувствительность крыс к диабетогенному действию аллоксана

Показатель	Интактный контроль (n = 5)	Аллоксановый диабет (n = 7)	Аллоксановый диабет на фоне предварительного стресса		
			3-кратная иммобилизация (n = 8)	3-кратная иммобилизация с введением обзидана (n = 8)	3-кратное введение НК (n = 8)
Масса тела, % от исходной	101,01 ± 0,53	84,86 ± 2,21*	93,21 ± 1,02**	93,89 ± 1,94**	89,56 ± 2,26
Гликемия, ммоль/л	4,47 ± 0,42	29,13 ± 6,01*	24,49 ± 9,48	6,12 ± 0,43**	17,20 ± 5,47**
ТГ, ммоль/л	0,35 ± 0,05	2,01 ± 0,67*	1,90 ± 0,74	0,73 ± 0,11**	1,21 ± 0,34
ХС, ммоль/л	1,36 ± 0,09	0,76 ± 0,10*	1,11 ± 0,14**	1,29 ± 0,07**	1,28 ± 0,10**
АСТ, ед/л	174,2 ± 15,05	277,57 ± 65,36	276,13 ± 98,54	205,75 ± 9,27	208,50 ± 14,66
АЛТ, ед/л	33,60 ± 3,22	77,86 ± 20,02*	59,88 ± 23,46	42,38 ± 3,40**	50,88 ± 9,98
АСТ/АЛТ	5,26 ± 0,38	3,85 ± 0,43*	4,83 ± 0,32**	4,98 ± 0,28**	4,83 ± 0,60
ГТП, ед/л	7,00 ± 1,52	16,43 ± 2,49*	13,63 ± 1,76	8,50 ± 0,73**	13,00 ± 1,73

Примечание. Одна звездочка — достоверные различия интактный контроль — аллоксановый диабет, две — аллоксановый диабет — аллоксановый диабет на фоне предварительного стресса.

метрической статистики: Вилкоксона—Манна—Уитни (U), Розенбаума (Q) и точному методу Фишера (ТМФ).

Результаты и обсуждение

Анализируя возможные причины гипогликемизирующего действия острого стресса, мы обратили внимание на различия в изменениях уровня глюкозы крови животных, подвергнутых иммобилизации натощак, и без предварительной депривации пищи. Как уже отмечалось ранее, 1-часовая иммобилизация крыс, не получавших пищи в течение суток, вызывает снижение уровня гликемии на 32% [1], в то же время аналогичное стресс-воздействие у неголодавших крыс приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови на 12% [с 7,72 ± 0,41 ммоль/л в интактном контроле до 8,65 ± 0,71 ммоль/л через 60 мин после стресса; в обеих группах n = 15, p = 0,05 (Q)]. При этом стрессорная гипергликемия у сытых животных реализуется на фоне исходно большего уровня сахара крови, чем у крыс после суточного голодания (6,36 ± 0,29 ммоль/л против 4,64 ± 0,34 ммоль/л, n = 5, в обоих случаях p < 0,01). Таким образом, изначальная гипергликемия усугубляется в ответ на стрессорное воздействие, тогда как относительно низкая концентрация глюкозы в крови претерпевает дальнейшее уменьшение. Описанная закономерность является исключением из правила "исходного фона" Вильдера—Лейтеса и позволяет связать постстрессорную гипогликемию с предшествующим голоданием.

Стрессирование сытых крыс нивелирует гипогликемический эффект последующего стресса натощак. Так, 1-часовая иммобилизация крыс на фоне суточного голодания после аналогичного воздействия без депривации пищи не вызывала значимых изменений уровня сахара в крови (3,65 ± 0,22 ммоль/л у интактных крыс и 3,76 ± 0,32 ммоль/л у стрессированных; n = 7, p > 0,5). Более того, стрессирование сытых крыс в этом же режиме на протяжении 2 дней (по 1 разу в сутки) и последующая 60-минутная иммобилизация натощак вызывали достоверный прирост уровня гликемии [5,00 ± 0,38 ммоль/л (n = 6) против 3,37 ± 0,32 ммоль/л (n = 7) в контроле; p = 0,01 (U)]. Подобная инверсия гипогликемического эффекта иммобилизации голодных животных может быть связана со своеобразным перераспределением запасов гликогена из поперечнополосатой мускулатуры в печень во время предварительного стрессирования крыс. Действительно, 1-часовая иммобилизация сытых крыс наряду со снижением содержания гликогена в скелетной мускулатуре на 26,4% [1] вызывала тенденцию к накоплению этого полисахарида в печени [6,56 ± 1,06 г на 100 г ткани (n = 18) в контроле против 7,57 ± 0,91 г на 100 г ткани (n = 16); p > 0,25]. Данный феномен считается следствием трансформации лактата, выделившегося при гликогенолизе и последующем гликолизе в мышечной ткани, в гликоген печени [12]. В связи с изложенным интересно отметить, что введение β-адреноблокатора обзидана сытым крысам непосредственно перед иммобилизацией препятствует стрессиндуцированному снижению содержания гликогена в скелетной мускулатуре [1] и одновременно снижает его уровень в печени [5,88 ± 0,83 г на 100 г ткани (n = 11) у крыс, стрессированных на фоне введения 0,9% NaCl, против 3,69 ± 0,88 г на 100 г ткани (n = 14) у животных, получавших перед иммобилизацией обзидан; p < 0,05 (U)]. Опираясь на приведенные экспериментальные факты и данные литературы, можно предположить, что введение обзидана перед каждой из повторных иммобилизаций способно предотвратить отсроченный гипергликемический эффект хронического стресса за счет уменьшения печеночного пула гликогена, который в отличие от мышечного пула является непосредственным источником сахара крови [10]. Справедливость этого предположения иллюстрируется более низким уровнем гликемии при вышеописанном трехкратном режиме стрессирования на фоне введения обзидана по сравнению с аналогичным воздействием на животных, не получавших адреноблокатора [3,04 ± 0,33 ммоль/л (n = 7) против 5,0 ± 0,38 ммоль/л (n = 6); p < 0,01].

Характер влияния трехкратного предварительного стрессирования крыс на проявления аллоксанового диабета также зависит от введения обзидана, как и уровень гликемии у животных, не получавших аллоксана после завершения серии иммобилизаций. Очевидно (табл. 1), что повторный иммобилизационный стресс в сочетании с введением β-адреноблокатора дает выраженный

Таблица 2

Влияние хронического стресса на чувствительность крыс к инсулину, кеналогу и клофелину

Фармакологическое воздействие	Показатель	Интактный контроль	Фармакологические воздействия	Фармакологические воздействия на фоне предварительного стресса		
				3-кратная иммобилизация	3-кратная иммобилизация с введением обзидана	3-кратное введение НК
Инсулин 40 ЕД/кг	Латентность комы, мин	-	215,33 ± 13,42 (n = 6)	115,29 ± 7,37** (n = 7)	170,60 ± 6,90** (n = 6)	173,13 ± 5,08** (n = 8)
Кеналог, 2 мг/кг	Масса тела, % от исходной	95,32 ± 1,19 (n = 6)	89,50 ± 1,43* (n = 7)	91,80 ± 1,24 (n = 5)	85,34 ± 2,61 (n = 6)	93,58 ± 0,49** (n = 6)
	Гликемия, ммоль/л	3,70 ± 0,28 (n = 6)	5,96 ± 1,13* (n = 7)	5,10 ± 0,57 (n = 5)	6,33 ± 1,13 (n = 6)	3,80 ± 0,46** (n = 6)
Клофелин 0,009 мг/кг	СЖК, мэкв/л	0,37 ± 0,03 (n = 6)	0,22 ± 0,01* (n = 6)	0,16 ± 0,02** (n = 8)	0,15 ± 0,01** (n = 7)	0,26 ± 0,02** (n = 8)
	Гликемия, ммоль/л	4,15 ± 0,40 (n = 6)	5,12 ± 0,21* (n = 8)	4,63 ± 0,35 (n = 8)	5,56 ± 0,59 (n = 7)	4,40 ± 0,26** (n = 8)

Примечание. Статистическая обработка данных проведена с использованием критериев Вилкоксона—Манна—Уитни и Стьюдента. Одна звездочка — достоверные различия интактный контроль — фармакологическое воздействие, две — фармакологическое воздействие — фармакологическое воздействие на фоне предшествующего стресса.

профилактический эффект, а именно: почти в 5 раз снижает уровень аллоксаниндуцированной гипергликемии, уменьшает прирост содержания циркулирующих ТГ у больных животных более чем на 60%, достоверно ограничивает гиперферментемию, уменьшение концентрации ХС в сыворотке крови и потерю массы тела. В то же время трехкратный стресс без введения обзидана препятствует лишь уменьшению соотношения АСТ/АЛТ, развитию гипохолестеринемии и снижению массы тела.

Полученные результаты согласуются с представлениями об адаптации к стрессу, сопровождающейся развитием перекрестной резистентности к разнородным повреждающим воздействиям [7]. Так, диабетогенное действие аллоксана реализуется как частное следствие его прооксидантного эффекта, затрагивающего, наряду с панкреатическими β-эндокриноцитами почки и печень [9, 12]. Поражение последнего органа при введении аллоксана вызывает прирост сывороточной активности ГТП, АЛТ, уменьшение коэффициента АСТ/АЛТ и, по-видимому, нарушение холестеринсинтезирующей функции печени, что проявляется гипохолестеринемией (см. табл. 1). Отсюда профилактическое, диабетпредупреждающее действие повторных иммобилизаций вполне можно объяснить известным фактом усиления антиокислительного потенциала при хроническом стрессе [7, 11]. Сочетание стресса с введением обзидана может привести к более выраженной активации свободнорадикального окисления (СРО), поскольку исследованный β-адреноблокатор усиливает продукцию оксидантов макрофагами [6]. Вполне возможно, что большая продукция интермедиатов СРО вызывает дополнительное усиление мобилизации факторов антирадикальной защиты и обусловливает таким образом максимальную резистентность к аллоксану у крыс, стрессированных на фоне введения обзидана.

В связи с последним предположением интересно заметить, что 3-кратное введение крысам биогенного прооксиданта (НК) вызывает гипогликемию натощак через сутки после заключительной инъекции [2,73 ± 0,23 ммоль/л (n = 14) против 3,56 ± 0,25 ммоль/л (n = 15) в контроле; $p < 0,05$], а также смягчает проявления аллоксанового диабета, уменьшает гипергликемию и потерю массы тела, индуцированные кеналогом (см. табл. 1). При этом следует подчеркнуть, что наряду с неспецифическим прооксидантным действием, считающимся основой стрессогенной активности НК [4], это вещество так же, как обзидан, усиливает продукцию кислородных радикалов мононуклеарными фагоцитами [3].

Рассматривая вероятные механизмы гипогликемизирующего и диабетпредупреждающего эффектов изученных воздействий, мы опирались на предположение о β-адренозависимой гиперинсулинемии при остром стрессе [1]. Прямая экспериментальная проверка показала несостоятельность этого предположения. Так, стрессирование крыс 9-часовой иммобилизацией натощак снижает уровень гликемии с 3,56 ± 0,25 ммоль/л (n = 15) (в контроле) до 1,63 ± 0,29 ммоль/л (n = 12) ($p < 0,001$), причем уровень ИРИ остается неизменным [15,97 ± 2,35 мкЕД/мл (n = 11) против 13,91 ± 1,82 мкЕД/мл (n = 12); $p > 0,05$]. В то же время содержание кортизола достоверно увеличивается [121,92 ± 15,31 нмоль/л (n = 12) против 69,0 ± 13,91 нмоль/л (n = 11); $p < 0,05$ (U)]. Трехкратный 1-часовой иммобилизационный стресс вообще не сопровождается значимыми изменениями сывороточной концентрации обоих гормонов, а 3-разовое введение НК приводит к гипоинсулинемии [11,58 ± 1,18 мкЕД/мл (n = 12) против 13,91 ± 1,82 мкЕД/мл (n = 12) в контроле; $p < 0,05$ (ТМФ)] на фоне прироста уровня кортизола [102,63 ± 12,43 нмоль/л (n = 12) против 69,0 ± 13,91 нмоль/л (n = 11); $p < 0,05$ (U)]. Описанные эндокринные сдвиги не могут быть причиной снижения уровня сахара в крови и, скорее всего, являются вторичными по отношению к стрессорной гипогликемии, которая сдерживается, в частности, контринсулярными эффектами кортизола. При этом все изученные варианты хронического стресса оказывают инсулинсенсибилизирующее действие, т. е. снижают латентность развития комы при введении экзогенного гормона (табл. 2). Таким

образом, полученные данные позволят предположить, что гипогликемизирующий и антидиабетический эффекты разнородных экстремальных воздействий реализуются вследствие угнетения контринсулярных систем, а не прироста циркулирующего инсулина. Данному предположению хорошо соответствует вышеизложенный факт антистероидного действия НК в тесте с кеналогиндуцированной гипергликемией.

Важно отметить усугубление антилиполитического действия клофелина на фоне предварительного иммобилизационного стресса (см. табл. 2). Этот факт может быть причастен к ограничению снижения массы тела при неизменной выраженности гипергликемии у крыс, получавших аллоксан после 3-кратной иммобилизации без введения обзидана (см. табл. 1). Последнее предположение обусловлено сочетанием антилиполитического эффекта α_2-адреностимуляции с ее глюкагонлибераторным действием и способностью тормозить секрецию инсулина [10, 15], что проявляется гипергликемизирующим эффектом клофелина (см. табл. 2). Известно, что накопление циркулирующих ТГ у больных диабетом является вторичным по отношению к приросту уровня СЖК крови, которые утилизируются на синтез ТГ в печени [10]. Поэтому сенсибилизация α_2-адренореактивных структур может быть причастна и к ограничению триацилглицеридемии при аллоксановом диабете у крыс, перенесших 3-кратную иммобилизацию с введением обзидана (см. табл. 1).

Факт усиления СЖК-снижающего действия клофелина при хроническом стрессе интересно сопоставить с представлениями о повышенной мобилизации жирных кислот в патогенезе diabetes mellitus [10]. Как видно (см. табл. 1 и 2), не всегда сенсибилизация стрессированных животных к антилиполитическому эффекту α_2-адреностимулятора сопровождается гипогликемией и диабетпрофилактическим действием. Более того, 3-кратное введение НК, уменьшающее уровень сахара в крови натощак и при обоих диабетогенных воздействиях, не только не потенцирует антилиполитический эффект клофелина, но и, напротив, препятствует уменьшению уровня СЖК, вызванному α_2-адреномиметиком (см. табл. 2). Необходимо добавить, что стрессирование крыс 3-кратным введением НК не только препятствует клофелининдуцированному уменьшению концентрации СЖК в крови, но и ограничивает вызванную клофелином гипергликемию (см. табл. 2).

Таким образом, несмотря на известный вклад циркулирующих СЖК в развитие инсулинорезистентности и поддержание гипергликемии, сенсибилизация организма к антилиполитическому действию α_2-адреностимулятора не играет решающей роли в развитии диабетпротекторного эффекта хронического стресса. По-видимому, ведущее значение в антидиабетических механизмах стресса принадлежит его гипогликемизирующему эффекту, наличие которого, даже в случае параллельной блокады α_2-адренозависимого контроля уровня СЖК в крови, предупреждает развитие diabetes mellitus в эксперименте.

Выводы

1. Направленность изменений гликемии при остром стрессе определяется предшествующим режимом приема пищи. Стрессирование животных после 24-часового голодания ведет к гипогликемии, аналогичное стресс-воздействие у сытых животных вызывает гипергликемию.

2. Предварительное стрессирование сытых животных отменяет гипогликемизирующий эффект стресса натощак. При 2-кратном воспроизведении данного предварительного воздействия последующий стресс натощак вызывает гипергликемию, которая нивелируется в случае сочетания стрессорных воздействий с фармакологической блокадой β-адренорецепторов.

3. Хронический стресс, предшествующий введению аллоксана, уменьшает потерю массы тела и гипохолестеринемию, но не корригирует гипергликемию при экспериментальном сахарном диабете. Блокада β-адренорецепторов обзиданом оптимизирует профилактическое действие стресса, что проявляется сопутствующим уменьшением гипергликемии и гипертриглицеридемии.

4. Стрессиндуцированная сенсибилизация α_2-адренозависимого антилиполитического механизма ведет к уменьшению потери массы тела и смягчению триглицеридемии, но не влияет на уровень гликемии у животных, больных диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волчегорский И. А., Костин Ю. К., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И.* // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 4. — С. 36—40.
2. *Дильман В. М.* Четыре модели медицины. — Л., 1987.
3. Изучение кооперации нейтрофилов с клетками иммунной системы в норме и при патологии / Долгушин И. И., Зурочка А. В., Эберт Л. Я. и др. — Челябинск, 1992.
4. *Колесников О. Л., Волчегорский И. А., Цейликман В. Э.* и др. // Бюл. экспер. биол. — 1994. — № 3. — С. 257—258.
5. *Кулинский В. И., Ольховский И. А.* // Успехи соврем. биол. — 1992. — Т. 112, № 5—6. — С. 697—714.
6. *Медведев Ю. А., Алехин Е. К., Ярмухамедова А. Г.* // Антибиотики. — 1984. — № 11. — С. 848—851.
7. *Меерсон Ф. З.* Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. — М., 1993.
8. *Панин Л. Е.* Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
9. *Саркисов Д. С., Ремезов П. И.* Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М., 1960.
10. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
11. *Шорин Ю. П., Селятицкая В. Г., Непомнящих Г. И.* и др. // Бюл. экспер. биол. — 1984. — № 8. — С. 240—242.
12. Экспериментальный сахарный диабет / Баранов В. Г., Соколоверова И. М., Гаспарян Э. Г. и др. — Л., 1983.
13. *Duncombe W. G.* // Clin. chim. Acta. — 1964. — Vol. 9. — P. 122—125.
14. *Hansen R. G., Rutter W. J., Craine E. M.* // J. biol. Chem. — 1952. — Vol. 195. — P. 127—132.
15. *Knudtzon J.* // Acta physiol. scand. — 1984. — Vol. 120. — P. 353—361.

Поступила 30.11.94

I. A. Volchegorsky, V. E. Tseilikman, O. L. Kolesnikov, Yu. K. Kostin, A. A. Kolesnikova, N. A. Skobeleva, I. A. Vyazovsky, R. I. Lifshits - HYPOGLYCEMIC EFFECT OF STRESS EXPOSURES AND THEIR USE FOR EXPERIMENTAL PREVENTION OF DIABETES MELLITUS

Summary. The effects of acute and chronic immobilization stress and of a biogenic stressor, prooxidant (neutrophilokin) on

the level of glycemia and resistance to diabetogenic exposures were studied in rats. A relationship between the poststress changes in glycemia and the regime of food intake has been revealed: acute stress on an empty stomach led to hypoglycemia, whereas stress without alimentary deprivation caused hyperglycemia. Prestress of fed animals abolished the hypoglycemic effect of stress on an empty stomach and transformed it into a hyperglycemic reaction which could be prevented by obsidan. Stress-induced hypoglycemia was realized against the background of reduced sensitivity to glucocorticoids and increased insulin sensitivity, with the concentration of the circulating hormone unchanged. The detected regularities are regarded as the mechanism of diabetes-preventing action of chronic stress upon alloxan challenge. Repeated immobilization stresses in parallel with obsidan injections are characterized by the highest preventive effect.

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.6-092-07(048.8)

Е. А. Трошина, Г. А. Герасимов, Г. Ф. Александрова

МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований [19, 44]. В последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания. С одной стороны, частота выявления рака щитовидной железы связана с внедрением в практику ряда современных методов обследования больных и с повышенной онкологической настороженностью врачей. С другой стороны, имеются данные о возрастании заболеваемости раком щитовидной железы, связанной с неблагоприятной экологической ситуацией [1—3, 11, 48]. Примером тому является возрастание частоты поражения щитовидной железы у людей, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС [16]. Имеются данные о том, что в Японии рак щитовидной железы выявляется в 10 раз чаще среди населения, которое подверглось ядерной бомбардировке, чем среди остальных жителей страны [43, 58]. Отмечается, что эффект лучевого воздействия более выражен у детей и подростков, у которых щитовидная железа является более восприимчивой к облучению [5]. К экзогенным факторам риска относится и наружное рентгеновское облучение, проводимое ранее в медицинских целях по поводу различных доброкачественных и неопухолевых заболеваний головы и шеи [6, 7, 16]. На развитие рака щитовидной железы влияют и такие факторы, как уровень потребления йода, пол, возраст, наличие предшествующих заболеваний щитовидной железы [4, 21, 22]. Так, хроническая тяжелая йодная недостаточность приводит к значительной тиреоидной гиперплазии и узлообразованию [5, 13]. Причем в этой ситуации частота возникновения рака щитовидной железы не возрастает, но у больных из регионов с недостатком йода, как правило, выявляется фолликулярный и анапластический рак, тогда как у лиц из регионов с достаточным обеспечением йодом чаще встречается папиллярный рак щитовидной железы, имеющий более благоприятный прогноз [13, 34, 45, 48]. Таким образом, наличие или отсутствие йодного дефицита не влияет на частоту возникновения рака щитовидной железы, но может определять его гистологический тип. Кроме того, есть данные и о том, что длительная повышенная продукция тиреотропного гормона (ТТГ) в условиях йодного дефицита, влияя на щитовидную железу, может приводить к возникновению анапластического рака и усиливать скорость его инвазии [40, 41]. Показано, что при йодной профилактике наглядно изменяется соотношение между фолликулярным и папиллярным раком в сторону последнего, и частота папиллярного рака становится в 6 раз больше, чем частота фолликулярного рака [5].

Существует мнение, что экзогенные факторы способны в большей или меньшей степени оказывать влияние на щитовидную железу и вызывать в ней ряд молекулярных изменений, приводящих к развитию рака. Целью этого обзора являлось обобщение накопленных к настоящему времени сведений о молекулярных аспектах рака щитовидной железы.

Опухоли из фолликулярных клеток щитовидной железы представляют собой уникальную модель для изучения эпителиальной клеточной трансформации и позволяют исследовать весь широкий спектр неопластического фенотипа: непрогрессирующие макрофолликулярные аденомы, микрофолликулярные аденомы, хорошо дифференцированные фолликулярный и папиллярный рак, анапластический рак и др. [46, 67]. Причем эти новообразования не являются стадиями единого процесса, которые последовательно возникают одна за другой, а могут быть связаны с наличием в тиреоидных фолликулах клеток с высоким ростовым потенциалом, формирующих локально-доминантные очаги, что и является прелюдией к формированию узлов [12, 48, 49]. Подобные локально-доминантные очаги могут иметь папиллярную структуру и оставаться бессимптомными в течение всей жизни человека. Факторы, вызывающие их рост и трансформацию, до конца не выяснены, но есть предположение о том, что это может быть йодный дефицит, радиационное облучение и др. [5, 17, 59]. Спорным до настоящего времени остается