

2. *Войткевич А. А.* Восстановительные процессы и гормоны. — М., 1967.
3. *Глумова В. А., Черных Г. В., Петров Н. М.* и др. // Бюл. exper. биол. — 1985. — № 6. — С. 740—744.
4. *Зенкин В. С.* // Национальный конгресс по профессиональной медицине, 1-й: Тезисы. — СПб., 1994. — Т. 1. — С. 62.
5. *Романчишен А. Ф., Романчишена Е. С.* // Пробл. эндокринолог. — 1992. — № 6. — С. 27—29.
6. *Романчишен А. Ф.* // Вестн. хир. — 1994. — № 1—2. — С. 3—6.
7. *Садыков Ф. Г., Еникеев Р. Г., Нурмухаметова Д. С.* // Хирургия. — 1994. — № 8. — С. 16—17.

Поступила 04.04.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997
УДК 616.379-008.64:547.857.5]-092.9

И. В. Мадянов, М. И. Балаболкин, А. А. Григорьев

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАБЕТОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Региональный диабетологический центр (зав. — доц. И. В. Мадянов) Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары; кафедра эндокринологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ММА им. И. М. Сеченова

Целому ряду патологических состояний, ассоциированных с углеводными сдвигами диабетического характера (подагра, ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия, гипер- и дислипидемии, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность), присуща гиперурикемия (ГУ). При этом между степенью углеводных нарушений и выраженностью ГУ нередко наблюдается параллелизм [3, 5, 8, 11]. Такого рода наблюдения не исключают патогенетической роли мочевой кислоты (МК) в развитии сахарного диабета (СД).

МК обнаруживает структурное сходство с известным диабетогенным веществом — аллоксаном. Продукт дальнейшего превращения МК — 5-гидроксипсевдомочевая кислота — по своему действию на инсулярный аппарат идентичен аллоксану [9, 10].

Значимость этиологической роли МК в развитии СД подтверждает ряд экспериментальных исследований, авторам которых удалось воспроизвести СД введением МК животным. Однако необходимо отметить, что воспроизведение мочевого диабета было сопряжено со значительными трудностями. Однократные инъекции МК кроликам [6] и крысам [2] приводили к развитию диабета лишь после предварительной подготовки животных. Для снижения уровня эндогенного восстановления глутатиона (антиокислительного протектора β-клеток) животных до введения МК содержали на метионин-цистеиндефицитном рационе. Без предварительной же подготовки воспроизведение СД у здоровых крыс требовало ежедневного, в течение 36 сут, введения МК [4].

В клинко-эпидемиологических исследованиях показано, что ГУ чаще выявляется на ранних стадиях углеводных нарушений (потенциальный диабет, стадия нарушенной толерантности к глюкозе) и хронологически предшествует манифестации СД [3, 7]. Остается неясным, вносит ли ГУ патогенетический вклад в прогрессирование скрытых углеводных нарушений в явные или она выступает только в роли "немого свидетеля" как

A. V. Pavlov, Yu. K. Alexandrov, T. R. Dobordzhgenidze, T. L. Miro — MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE THYROID AFTER ITS RESECTION

Summary. Experimental studies of the regenerative processes in the resected thyroid were carried out 30 days after the operation in 30 albino rats with different volumes of tissue left. Qualitative methods were used: organometry and histometry. After moderate (40–65%) resection the regenerate was characterized by the development of quantitative signs of increased functional activity and by sufficiently high compensatory potential. More radical resection was associated with the development of structural signs of functional overstrain of the regenerating portion of the thyroid, manifesting by an increase in the content of thyrocytes, disappearance of colloid, and development of perivascular edema and dystrophy of an appreciable portion of epitheliocytes.

результат различных метаболических пертурбаций (гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперпероксидация и т. д.), установленных нами на доклинических этапах СД [3]. В связи с этим представляло интерес изучить диабетиндуцирующие эффекты МК в эксперименте в зависимости от исходного состояния углеводного обмена (норма, предиабет, скрытый и манифестный СД).

Материалы и методы

Проведены 2 серии экспериментов, в которых задействовано 90 белых лабораторных беспородных крыс-самцов. Каждая серия включает в себя 2 этапа.

1 серия экспериментов проведена на 70 животных, 10 из которых составили контрольную группу.

На предварительном этапе животные опытной группы были использованы для получения (согласно рекомендации В. Г. Баранова и соавт. [1]) модели предиабета, скрытого и явного СД. Аллоксан вводили неполовозрелым животным подкожно однократно из расчета 200 мг/кг. Принадлежность крыс к группам предиабета, скрытого и явного СД устанавливали на основании перорального теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) через 28—31 день после инъекции аллоксана. Крыс с явным диабетом распределяли по тяжести СД, руководствуясь данными литературы [4]. Из 60 животных опытной группы к концу предварительного этапа эксперимента в живых остались 34 крысы (26 крыс погибли от тяжелой формы диабета), у 12 из них констатирован предиабет, у 16 — скрытый и у 6 — явный СД легкой формы. Проведение ТТГ было совмещено с определением уровня МК в сыворотке крови (МКс) спектрофотометрическим методом [8]. Сразу после предварительного этапа эксперимента животным на протяжении 14 дней внутрибрюшинно вводили суспензию МК в физиологическом растворе; общий объем суспензии, вводимой однократно, составлял 0,5—1 мл из расчета 500 мг/кг/сут. Выбор такой дозы казался обоснованным с учетом исследований других авторов. На 7—14-е сутки основного этапа эксперимента у животных выполняли ТТГ и определяли содержание МКс.

Крысы контрольной группы 1 серии были задействованы на всех этапах эксперимента с той разницей, что животным в соответствующем возрасте вместо аллоксана вводили физиологический раствор.

II серия экспериментов проведена на 20 крысах (по 10 животных в опытной и контрольной группах). На I-м этапе подопытным животным в течение 6 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили МК в дозе 500 мг/кг, контрольным — физиологический раствор. На 7-й день животным обеих групп однократно подкожно вводили аллоксан в субдиабетогенной дозе — 90 мг/кг (2-й этап эксперимента). Состояние углеводного обмена оценивали на 2-е сутки после инъекции аллоксана.

Результаты и их обсуждение

Средние значения МКс у крыс I серии перед началом 2-го этапа в зависимости от состояния углеводного обмена представлены в таблице. Эти данные демонстрируют параллелизм между интенсивностью углеводных нарушений и уровнем урикемии. На 2-м этапе эксперимента I серии на фоне экзогенного введения МК урикемия и углеводный обмен претерпевали следующие изменения. Из 12 крыс с предиабетом к 7-му дню введения МК 8 были отнесены к группе со скрытым диабетом (уровень МКс $247,8 \pm 5,9$ мкмоль/л); у 4 крыс нарушений ТТГ не отмечено, но уровень МКс повысился до $238,9 \pm 5,9$ мкмоль/л. На 14-й день у всех крыс с исходно предиабетическим фоном было отмечено прогрессирование углеводных нарушений, приведшее к развитию диабета легкой степени у 10 животных (МКс $336,3 \pm 11,8$ мкмоль/л) и диабета средней тяжести у 2 (МКс $507,4 \pm 3,0$ мкмоль/л).

У 10 из 16 животных, имевших к началу этого этапа скрытый диабет, на 7-й день констатирован диабет легкой степени (МКс $306,8 \pm 11,8$ мкмоль/л), у оставшихся 6 крыс со скрытым СД уровень МКс повысился до $271,6 \pm 13,0$ мкмоль/л. На 14-й день у 12 крыс развился СД средней тяжести (МКс $483,8 \pm 17,7$ мкмоль/л) и у 4 — легкой степени (МКс $359,9 \pm 5,9$ мкмоль/л).

В группе с диабетом легкой степени, состоящей из 6 крыс, к 7-му дню введения МК при имеющемся росте урикемии (МКс $354,0 \pm 13,0$ мкмоль/л) не отмечено существенного изменения углеводного обмена, но уже на 14-й день у всех животных был диагностирован диабет средней тяжести (МКс $149,6 \pm 17,7$ мкмоль/л).

В контрольной группе животных с исходно нормальными показателями ТТГ, не имевших в "анамнезе" инъекций аллоксана, к концу 1-й недели у всех 10 крыс отмечен некоторый рост урикемии (МКс $184,2 \pm 17,7$ мкмоль/л), однако это не сказалось на показателях ТТГ, что указывает на относительную резистентность здорового организма к диабетиндуцирующему влиянию экзогенно вводимой МК. К 14-му дню эксперимента у 6 животных контрольной группы, несмотря на дальнейшее увеличение урикемии (МКс $227,3 \pm 8,9$ мкмоль/л), сохранялись нормальные показатели ТТГ и только у 4 крыс к этому моменту обнаружили скрытые признаки диабета.

Таким образом, на основании результатов I серии экспериментов можно прийти к заключению, что ГУ является не только признаком, характеризующим тяжесть (выраженность) углеводных нарушений, но и фактором, способствующим прогрессированию этих сдвигов; при этом диабетогенность ГУ тем существеннее, чем "весомее" фоновые изменения в углеводном обмене.

Во II серии экспериментов нами показано, что МК наряду с усилением нарушений углеводного обмена потенцирует диабетогенное действие аллоксана. Уже на 2-й день после однократной инъекции субдиабетогенной дозы аллоксана у 8 из 10 животных опытной группы, которым до этого предварительно в течение 6 сут вводили

Содержание МКс в зависимости от исходного состояния углеводного обмена перед 2-м этапом I серии эксперимента ($M \pm m$)

Исходное состояние углеводного обмена	Содержание МКс, мкмоль/л
Предиабет	$188,8 \pm 11,8$ ($n = 12$)
Скрытый диабет	$241,9 \pm 11,8^*$ ($n = 16$)
Легкий СД	$306,8 \pm 14,7^*$ ($n = 6$)
Контроль	$153,4 \pm 17,7$ ($n = 10$)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

МК, развился явный СД. В контрольной же группе после предшествующей в течение 6 дней инъекции физиологического раствора на 2-й день после аналогичной инъекции аллоксана нарушения углеводного обмена в скрытой форме были выявлены лишь у 6 крыс.

Выводы

1. ГУ может рассматриваться как один из показателей, характеризующих тяжесть экспериментального аллоксанового диабета.

2. Как самостоятельный этиологический фактор развития СД МК по своей активности значительно (в десятки, сотни раз) уступает аллоксану; вместе с тем ГУ, вызванная экзогенным введением МК, существенно потенцирует диабетогенные эффекты аллоксана.

3. ГУ способствует развитию и прогрессированию СД, это свойство ГУ зависит от фонового состояния углеводного обмена: оно тем выраженнее, чем значительнее исходные диабетические сдвиги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. Г., Пропп М. В., Соколова И. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1980. — № 3. — С. 43—48.
2. Лазарис Я. А. // Труды Карагинин. мед. ин-та. — 1957. — Т. 1. — С. 7—8.
3. Мадьянов И. В. Связь урикемии с некоторыми клиническими и метаболическими ассоциациями сахарного диабета на стадиях его развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1992.
4. Пытель Ю. А., Кудряшов Б. А., Баскакова Г. М. и др. // Пат. физиол. — 1987. — № 4. — С. 65—67.
5. Чудновская М. В., Франг Д., Поповкин Н. Н., Надь З. // Уролог. и нефрол. — 1981. — № 2. — С. 24—28.
6. Griffits M. // J. biol. Chem. — 1948. — Vol. 172. — P. 853—854.
7. Herman I. B., Goldbroud U. // Lancet. — 1982. — Vol. 2, N 8292. — P. 240—249.
8. Marimont J. H., London M. // Clin. Chem. — 1964. — Vol. 10, N 10. — P. 934—941.
9. Rocic B. // Diabetol. Croat. — 1989. — Vol. 18, N 3. — P. 145—149.
10. Roje M., Rocic B. // Experimentia. — 1980. — Vol. 36. — P. 78—79.
11. Zimmet P. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6, N 8. — P. 728—735.

Поступила 07.07.95

I. V. Madyanov, M. I. Balabolkin, A. A. Grigoryev — EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF DIABETOGENIC EFFECTS OF URIC ACID

Summary. The authors present the findings confirming the contribution of uric acid (UA) to the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. Experiments were carried out on 90 albino rats. It has been shown on the models of prediabetes and latent and mani-

fest diabetes mellitus that hyperuricaemia (HU) is not only a sign, characterizing the severity of carbohydrate disorders, but a factor promoting the progress of these shifts as well. The diabetogenic ef-

fect of HU is the more significant, the more manifest are the background carbohydrate disorders. Preinjection of UA to animals markedly potentiated the diabetogenic effect of alloxane.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.45-008.1-02:613.863-092.9

В. А. Шульга, Т. А. Алехина, В. Г. Колпаков

ГОРМОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СЕМЕННИКОВ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У КРЫС С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ К КАТАЛЕПТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ*

Лаборатории физиологической генетики (зав. — член-корр. РАН Л. Н. Иванова) и эволюционной генетики (зав. — доктор биол. наук А. Л. Маркель) Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Каталептический тип реагирования является распространенным способом адаптации в животном мире и сохранился в арсенале защитных нервно-психических реакций человека [9]. Аналогия целого ряда нейрофизиологических и нейрохимических характеристик каталептических реакций и шизофрении [1] указывает на патогенетическое сходство и свидетельствует в пользу гипотезы о природе шизофрении как проявлении низкого порога каталептического типа реагирования [5]. Доказательство этого положения требует сравнения возможно большего числа признаков; имеются данные об изменении эндокринных функций у больных шизофренией [2, 8, 13]. В связи с этим представляло интерес сравнение функции надпочечников и семенников у крыс — "генетических кататоников" (ГК) и крыс линии Вистар, из которых линия ГК была селектирована. Исследование проводили в условиях покоя и эмоционального стресса, когда индивидуальные и типологические особенности реагирования эндокринных желез могут проявляться особенно четко.

Материалы и методы

Гормональные показатели изучали у самцов крыс-ГК в возрасте 3—4 мес 27-го поколения селекции, сравнивая их с показателями у контрольных неинбредных крыс линии Вистар, разводимых в виварии Института цитологии и генетики СО РАН. Эмоциональный стресс — ограничение подвижности — вызывали, помещая крыс в тесные сетчатые цилиндры на

1 ч, затем крыс быстро декапитировали. В обеих сериях опытов было использовано 112 животных массой тела 270 ± 30 г.

Функциональную активность коры надпочечников оценивали по способности продуцировать кортикостероидные гормоны: 11-дезоксикортикостерон (ДОК), 18-оксидезоксикортикостерон (18-ОН-ДОК), кортикостерон, альдостерон — *in vitro* и по уровню кортикостерона в плазме периферической крови. Надпочечники от 3 крыс объединяли и инкубировали в бикарбонатном буфере Кребса—Рингера 2 ч при 37°C. Образовавшиеся кортикостероидные гормоны разделяли методом тонкослойной хроматографии и оценивали количественно [6]. Содержание кортикостерона в плазме крови определяли флюориметрическим методом [3]. Функцию половых желез оценивали по изменению концентрации тестостерона в плазме периферической крови. Уровень тестостерона измеряли радиоиммунным методом, используя стандартные наборы реактивов производства Института биоорганической химии АН Республики Беларусь (Минск).

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В обычных условиях средние показатели биосинтеза кортикостероидных гормонов надпочечников крыс-ГК не обнаруживают достоверных отличий от таковых крыс линии Вистар. При стрессе у крыс линии Вистар биосинтез ДОК, 18-ОН-ДОК и кортикостерона возрастает соответственно на 68, 68 и 55%; продукция альдостерона не изменяется. У крыс-ГК биосинтез 18-ОН-ДОК и кортикостерона возрастает, как и у крыс линии Вистар, соответственно на 62 и 60%, но биосинтез ДОК и альдостерона сохраняется на уровне собственного контроля. В результате в состоянии стресса крысы-ГК имеют достоверно более низкий уровень биосинтеза ДОК и альдостерона по сравнению с подвергнутыми стрессу крысами

Таблица 1

Продукция кортикостероидных гормонов (в мкг/100 мг ткани надпочечников в час) надпочечниками крыс линии Вистар и ГК при эмоциональном стрессе

Линия крыс	Условия опыта	ДОК	18-ОН-ДОК	Кортикостерон	Альдостерон
Вистар	Контроль (<i>n</i> = 4)	0,68 ± 0,06	2,65 ± 0,55	3,30 ± 0,56	0,86 ± 0,11
	Стресс (<i>n</i> = 4)	1,14 ± 0,16 <i>p</i> < 0,05	4,45 ± 0,36 <i>p</i> < 0,05	5,10 ± 0,43 <i>p</i> < 0,05	0,77 ± 0,09
ГК	Контроль (<i>n</i> = 4)	0,54 ± 0,08	2,41 ± 0,46	3,00 ± 0,58	0,60 ± 0,20
	Стресс (<i>n</i> = 4)	0,55 ± 0,14 <i>p</i> ₁ < 0,05	3,90 ± 0,24 <i>p</i> < 0,05	4,80 ± 0,19 <i>p</i> < 0,05	0,46 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,05

Примечание. *n* — число инкубаций (каждый инкубат содержал надпочечники от 3 животных). Здесь и в табл. 2 *p* — сравнение с контролем, *p*₁ — сравнение линий ГК и Вистар.