

5. Ельцева Т. В., Адамская Е. И., Перишкова Т. А., Бабичев В. Н. // Там же.— 1992.— № 4.— С. 46—50.
6. Перишкова Т. А., Бабичев В. Н. // Там же.— 1986.— № 6.— С. 41—44.
7. Bestetti G., Locatelli V., Tirone F. et al. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 117.— P. 208—216.
8. Bestetti G., Bonjon C. R., Reymond M. et al. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38.— P. 471—476.
9. Bradford M. // Analyt. Biochem.— 1976.— Vol. 272.— P. 248—254.
10. Homo-Delarche F., Fitzpatrick F., Christeff N. // J. Steroid Biochem.— 1991.— Vol. 40.— P. 619—637.
11. King T. S., Rohrach D. N., Miller A. L. et al. // Biomed. Res. 1987.— Vol. 8.— P. 137—143.
12. King T. S., Rohrbach D. H. // Exp. Brain Res.— 1990.— Vol. 81.— P. 619—625.
13. Paik S. G., Michelis M. A., Kim J. T. et al. // Diabetes.— 1982.— Vol. 31.— P. 724—729.
14. Sahu A., Sninsky C. A., Kalra P. S. et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126.— P. 192—198.
15. Valdes C. T., Elkind-Hirsch K. E., Rogers D. G. // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 51.— P. 406—412.

Поступила 25.03.93

V. N. Babichev, Ye. I. Adamskaya, T. A. Peryshkova — ANALYSIS OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEO-GONADAL RELATIONSHIPS IN FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

Summary. Hypothalamo-hypophyseo-gonadal system functional activity was studied in rats with streptozotocin

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-02:613.863]-092.9-07

Н. И. Дмитриева, Д. А. Идрисова, А. И. Вайдо, Н. В. Ширяева, Н. А. Арутюнян, Н. Г. Лопатина, В. Г. Шаляпина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССИРОВАНИЯ У ЛИНИЙ КРЫС, СЕЛЕКТИРОВАННЫХ ПО ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Лаборатории онтогенеза высшей нервной деятельности и генетики высшей нервной деятельности (зав.— профессора В. Г. Кассиль и Н. Г. Лопатина) Института физиологии им. И. П. Павлова (дир.— акад. В. А. Говырин), Санкт-Петербург

Ранее было показано, что селекция линий крыс по порогу возбудимости нервной системы приводит к дивергенции по исходным морфофункциональным характеристикам щитовидной железы [1] и по ее реактивности в ответ на стрессирующее воздействие, ведущее к формированию невротического состояния [2]. Высокая реактивность в ответ на длительное стрессовое воздействие непосредственно после его окончания наблюдалась у высоковозбудимых животных по сравнению с низковозбудимыми. Целью настоящего исследования, которое представляет собой логическое продолжение двух вышеупомянутых работ, явилось изучение морфофункциональных характеристик щитовидной железы в отдаленные сроки после стрессирования с одновременной оценкой содержания трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови.

Материалы и методы

Работа выполнена на 80 крысах-самцах по 10 животных в контрольной и опытной группах во всех тестах двух линий — НП₂ (низкий порог возбудимости, вторая селекционная программа, 18-е поколение селекции) и ВП₁ (высокий порог возбудимости, первая селекционная программа, 28-е поколение селекции). Подробно методика гистологиче-

diabetes. In intact rats concentrations of sex hormones nuclear receptors were measured in the hypothalamic preopticoanterior, mediobasal segments and in the adenohipophysis, as were blood serum gonadotropins and sex hormones. Estradiol and progesterone were injected to ovariectomized females and LH-RH levels measured in preopticoanterior segment of the hypothalamus, arcuate nucleus, and median eminence, as well as LH and FSH concentrations in the blood in order to detect disorders in basal and cyclic gonadotropin secretion. Streptozotocin injection to cycling females disordered the estral cycle and was associated with reduction of LH, FSH, and sex hormones basal and cyclic secretion. Estradiol nuclear receptors concentrations reduced in the preopticoanterior hypothalamus and hypophysis, the count of nuclear testosterone-binding sites reduced only in the hypophysis. Gonadotropin wave stimulated with sex steroids in ovariectomized females was reduced in diabetes because of changed activity of LH-RH-producing system. We believe that changes in basal and cyclic secretion of gonadotropins in rat females with experimental diabetes is explained by reduced activity of LH-RH-producing system and receptor binding at the level of the hypothalamo-hypophyseal complex.

ского исследования описана в наших предыдущих работах [1, 2]. Определение содержания трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) в сыворотке крови проводили иммунолюминесцентным методом в системе Амерлайт (фирма «Амеркард», Москва — Лондон).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1—3. Из них видно, что как масса щитовидной железы, так и площадь фолликулов у крыс

Таблица 1

Масса щитовидной железы (в мг на 100 г ткани) у крыс линий, селектированных по порогу возбудимости нервной системы ($M \pm m$)

Линия	Срок после окончания невротизирующего воздействия			
	2 нед		6 мес	
	контроль	опыт	контроль	опыт
НП ₂	10,1±0,50*	9,9±0,77	10,4±1,36*	10,7±1,22
ВП ₁	5,46±0,27	5,15±0,73	5,84±1,01	7,66±0,90

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 звездочки — достоверные различия ($p < 0,05$): одна — линейные, две — между контролем и опытом

Таблица 2

Площадь фолликулов, коллоида щитовидной железы (в мкм²) у крыс линий, различающихся порогом возбудимости нервной системы, до и через 2 нед после окончания невротизирующего воздействия ($M \pm m$)

Показатель	НП ₂		ВП ₁	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Площадь фолликула	7123 ± 640*	6611 ± 977	5375 ± 418	5449 ± 689
Площадь коллоида	1323 ± 217	1041 ± 202	1017 ± 118	1004 ± 215
Отношение площади коллоида к площади фолликула	0,16	0,16	0,19	0,18

линии НП₂ достоверно выше, чем у животных линии ВП₁. Сходная ситуация наблюдается и в отношении морфометрических показателей коллоида (см. табл. 1 и 2). Оценка содержания Т₃ и Т₄ показала повышенное содержание Т₃ у крыс линии НП₂ (см. табл. 3). Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты показывают, что высоковозбудимая линия имеет более активно функционирующую щитовидную железу. Это подтверждает выводы, сделанные нами ранее [1, 2], и свидетельствует об устойчивости линейных характеристик.

Изучение содержания Т₃ и Т₄ (см. табл. 3) в сыворотке крови сразу после длительного стрессирования также подтверждает полученный в предыдущей работе с использованием гистологической техники [2] вывод о существенном снижении функциональной активности щитовидной железы у крыс обеих линий, более выраженном у линии НП₂.

Исследование тех же структурно-функциональных характеристик через 2 нед после окончания невротизации (15-дневное сочетанное воздействие электрического тока и света с вероятностью подкрепления 0,5 по стохастической схеме К. Нечт) не выявило их достоверных отклонений от контроля.

Определение массы щитовидной железы через 6 мес после окончания невротизации (см. табл. 1) также не обнаружило достоверных различий между опытом и контролем в обеих линиях.

На основании биохимического, физиологического и этиологического исследований последствий длительного стрессирования крыс селективных линий мы ранее [5] пришли к выводу о более выраженной реакции к этому воздействию животных линии ВП₁ сразу после его окончания. Через 2 нед и более после невротизации наблюдались разнокачественные изменения соответствующих параметров в обеих линиях, напоминающие синдром дезинтеграции.

Причины дифференцированной чувствительности линий к длительному стрессу подвергаются тщательному изучению, частью которого является и данная работа.

Предполагается, что защитная реакция, определяющая высокую устойчивость крыс линии НП₂ в начальный период после окончания воздействия, включает активное функционирование пептидергической структуры головного мозга и, по-видимому, более мощный ответ адреногипофизарной системы. Снижение функциональной активности щито-

Таблица 3

Содержание Т₃ и Т₄ в сыворотке крови (в пмоль/л) у крыс линий, селективных по порогу возбудимости нервной системы ($M \pm m$)

Линия	Срок после окончания невротизирующего воздействия			
	сразу после воздействия		через 2 нед	
	контроль	опыт	контроль	опыт
НП ₂				
Т ₃	7,95 ± 0,85*	1,75 ± 0,74**	8,54 ± 0,72	8,55 ± 0,61
Т ₄	10,28 ± 1,21	10,73 ± 1,15	9,09 ± 0,84	6,38 ± 1,89
ВП ₁				
Т ₃	4,37 ± 1,26	5,68 ± 1,38	6,2 ± 1,4	8,12 ± 0,47
Т ₄	9,11 ± 1,27	12,23 ± 1,81	9,27 ± 2,38	12,2 ± 0,97

видной железы у линии НП₂ также может быть рассмотрено как фрагмент единого защитного механизма, ибо тем самым предотвращается, по крайней мере частично, рост возбудимости и интенсивности обменных процессов, наблюдаемый у линии ВП₁, что предохраняет от быстрого истощения энергетических ресурсов. Высказанное предположение находит подтверждение и в литературе [3, 4]. Учитывая нормализацию деятельности щитовидной железы через 2 нед и более после стресса, можно полагать, что ее активность не играет существенной роли в наблюдаемых в этот период и в последующем реакциях обеих линий. Конкретные механизмы этих реакций подлежат выяснению. Но уже сейчас ясно, что протекание стрессовых и адаптивных процессов идет по-разному и зависит от генетически детерминированного уровня возбудимости нервной системы, а это в свою очередь должно предопределять и разную стратегию в выборе корректирующих воздействий на возникающую патологию.

Выводы

1. Выявлена высокая устойчивость линейных характеристик морфофункциональных особенностей щитовидной железы у крыс, различающихся генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы. Высокая функциональная активность щитовидной железы имеет место у крыс с низким порогом возбудимости по сравнению с альтернативной линией.

2. В течение 2 нед с момента окончания невротического воздействия происходит восстановление морфофункционального состояния щитовидной железы до исходного уровня у крыс обеих линий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман М. А., Вайдо А. И., Ширяева Н. В. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — Т. 33, № 4. — С. 57—59.
2. Дмитриева Н. И., Лопатина Н. Г. // Там же. — 1991. — Т. 37, № 6. — С. 59—61.
3. Робу А. И. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе. — Кишинев, 1982.
4. Фурдуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. — Кишинев, 1976.
5. Ширяева Н. В., Вайдо А. И., Лопатина Н. Г. и др. // Журн. высш. нервн. деят. — 1992. — Т. 42, вып. 1. — С. 137—143.

Поступила 24 05 93

Thyroid morphology, function, and hormonal levels were studied in two rat strains with genetically determined levels

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-07:618.179

Л. С. Матвеева, А. А. Бердыклычева, О. Д. Стеколыщикова

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр, кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы возрастает научный интерес к изучению нарушений репродуктивной функции у больных сахарным диабетом (СД), что связано с достижениями в области терапии заболевания, позволяющими значительно увеличить продолжительность жизни больных СД, максимально отдалить сроки появления и прогрессирования тяжелых осложнений заболевания, а также с тем, что риск возникновения инсулинзависимого СД (ИЗСД) в потомстве оказался гораздо ниже, чем предполагалось ранее.

В литературе отмечается достаточно высокая частота нарушений менструального цикла, бесплодия, учащение патологии беременности и родов, значительное сокращение периода фертильности у больных СД женщин по сравнению со здоровыми.

Подобные нарушения встречаются, по данным литературы [10], у $1/3$ больных женщин. Аменорея у женщин репродуктивного возраста наблюдается в 2 раза чаще, чем в популяции [39]. Спонтанные аборт отмечены в 1,3 раза чаще, коэффициент рождаемости у больных СД составляет 1,59, тогда как в норме он равен 1,89.

Вопрос о состоянии сексуальной функции значительно лучше изучен у мужчин с ИЗСД, чем у женщин. По одним данным, сексуальные расстройства встречаются у 35 % женщин репродуктивного возраста, страдающих ИЗСД, т. е. в 6 раз чаще, чем в общей популяции, и частота этих расстройств положительно коррелирует с длительностью течения заболевания, дозами инсулина и наличием осложнений диабета [40]. Данные других исследований свидетельствуют об одинаковой частоте сексуальных нарушений у женщин с ИЗСД и здоровых женщин [42, 43]. Не найдено значительных различий субъективных и объективных параметров ответа на эротическую визуальную стимуляцию у здоровых и больных ИЗСД женщин [57]. Частота нарушений не коррелировала с длительностью заболевания, наиболее же важным фактором в спонтанной ремиссии представляется улучшение социальной ситуации [43]. Отмечается, что СД II типа (инсулиннезависимый) имеет более значительное влияние на половую сферу женщин (на способность к оргазму, lubricацию, сексуальную активность, удовлетворенность), чем ИЗСД [55].

До введения инсулина в терапию СД беременность у больных ИЗСД женщин была исключением, в период до 1922 г. в мировой литературе было найдено только 103 сообщения о больных СД матерях [24]. Беременность, которая наступала у 2—5 % женщин, больных СД, в половине случаев приводила к материнской и/или детской смертности. В картотеке Наппун (1906) зарегистрирован всего один случай беременности при диабете, а в период с 1898 по 1922 г. Joslin наблюдал лишь 108 случаев беременности при диабете, причем мертворождаемость составляла 44 % [16]. Ситуация быстро менялась по мере совершенствования инсулинотерапии. Уже в конце 50-х годов существовало мнение, что значительных различий фертильности между здоровыми и больными СД женщинами не существует. По последним данным литературы, беременность отмечается у 70,5 % больных ИЗСД женщин, 2,1 % женщин стерильны. Более часты случаи мертворождения у беременных с СД (6,3 % по срав-

of nervous system excitability immediately and in late periods after prolonged stress resulting in development of a neurosis-like state. A high resistance of the linear characteristics of thyroid morphology and function was revealed whose high functional activity was observed in the rats with a low excitability threshold. Two weeks after neurotization cessation morpho-functional status of the thyroid normalized.

нению с 1,5 % у здоровых женщин). Прослеживается различие в количестве нежелающих иметь детей женщин, больных СД (22,7 %), и здоровых женщин (7,5 %; данные о больных СД получены на основании опроса 337 женщин). Авторы, вероятно справедливо, объясняют нежелание больных ИЗСД женщин иметь детей страхом перед осложнениями беременности [24]. Интересное сообщение о возможности успешного зачатия *in vitro* и последующего переноса эмбриона больным СД женщинам [50].

По мнению большинства исследователей, частота и выраженность различных нарушений менструальной функции зависят от длительности СД, тяжести и степени его компенсации [4, 11]. Предлагается даже учитывать возможность наличия нарушений толерантности к глюкозе у женщин с нарушением менструального цикла неясной этиологии [4]. Другие же авторы отрицают наличие полного параллелизма между тяжестью диабетических нарушений, длительностью заболевания и частотой аменорей [13].

Неоднозначно мнение и относительно роли СД в становлении половой функции у подростков. Некоторые авторы утверждают, что возраст, в котором начался диабет у ребенка, не имеет решающего значения для своевременности и физиологичности полового созревания, поскольку биологическое созревание при компенсированном диабете, возникшем даже в самом раннем возрасте, идет нормально [20, 41]. Другие авторы выделяют длительность заболевания и тяжесть диабета как ведущие факторы в нарушении полового созревания детей, больных СД [6, 12]. Считают, что если СД дебютировал задолго до пубертатного периода, то физическое и половое созревание запаздывает, если же начало СД приходится на период пубертата, то развитие вторичных половых признаков идет более быстро [14]. У больных старше 14,5 лет с умеренной или явной задержкой пубертата это отставание компенсируется к 15—16 годам [6]. Проводилось сравнение темпов развития матки у страдающих ИЗСД девочек в возрасте от 9 до 20 лет и их здоровых сверстниц. Скачок роста размеров матки приходился на время менархе. У девочек, больных диабетом, была незначительная задержка развития матки, которая, однако, выравнивалась к концу пубертата [36]. Есть данные о более частой (в 2—2,5 раза) задержке развития матки и яичников при тяжелой форме СД в сравнении с заболеванием средней тяжести. При давности заболевания от 2,5 до 4 лет достоверное уменьшение размеров матки ниже возрастной нормы отмечалось у 29,3 % наблюдавшихся больных, яичников — у 33 %, а при давности более 5 лет — у 54,6 и 61,1 % соответственно [6]. Ряд исследователей отмечают более позднее наступление менархе у девочек, больных СД, по сравнению со здоровыми сверстницами [12, 24]. Для части девочек-подростков характерна также длительная дисменорея, а нередко и прекращение месячных в период длительной декомпенсации по типу вторичной аменореи. В других сообщениях отмечается, что хотя у девочек с диабетом нередко дисменорея, в последующем, однако, фертильность их не страдает [46]. Наблюдалось также лишь небольшое отставание в половом развитии с задержкой менархе и нарушением регулярности менструального цикла при длительности диабета менее 5 лет