

в день с каждым приемом пищи, содержащей жир. Определена цель в снижении МТ на 8—10 кг в течение 6 мес.

При 2-м визите (контрольном) в декабре 1999 г. МТ составила 77,4 кг, индекс Кетле — 29 кг/м², ОТ — 111 см, ОБ — 116 см, ОТ/ОБ — 0,95. Пациентка отметила появление регулярного стула на фоне приема ксеникала, а при употреблении высокожирных продуктов — немедленный императивный позыв на дефекацию, который ограничивал употребление такого типа продуктов.

При 3-м визите (март 2000 г.) МТ составила 71,5 кг, индекс Кетле — 27 кг/м², ОТ — 102 см, ОБ — 115 см, ОТ/ОБ — 0,88. Цель, поставленная при 1-м визите, оказалась достигнутой. Выполнен перерасчет энергетической ценности пищи, которая в эукалорийном режиме составила 1500 ккал, общее количество жира — 45 г. Рекомендовано продолжить прием ксеникала в том же режиме, расширить двигательную активность для сохранения величины энергетического дефицита.

При 4-м визите в мае 2000 г. МТ составляла 68,2 кг, индекс Кетле — 25,5 кг/м², ОТ — 98 см, ОБ — 114 см, ОТ/ОБ — 0,85. Отмечены стабилизация АД на уровне 130/75—140/85 мм рт. ст., снижение уровня общего холестерина до 5 ммоль/л, нормализация уровня триглицеридов (ТГ 1,2 ммоль/л), ХС ЛПВП (0,05 ммоль/л) и С-пептида (520,0 пмоль/л). За период наблюдения произошло некоторое изменение пищевого поведения: исключены вечерние приемы пищи (позднее 19 ч), исчезла тяга к жирным продуктам, значительно уменьшился объем пищи, потреб-

ляемой за 1 прием. Ежегодное весеннее ухудшение в течении хронической венозной недостаточности на фоне снижения МТ и изменения липидных показателей было не столь выраженным, как обычно, менее длительным и потребовало меньшей курсовой дозы венотоников (детралекс).

Поскольку за 6 мес получен хороший эффект в снижении МТ и нормализации лабораторных показателей, перед пациенткой была поставлена цель сохранить достигнутые результаты. Для этого рассчитана калорийность питания, которая составила 1500 ккал, количество жира 45 г, рекомендовано сохранить структуру и режим здорового питания, двигательную активность. Назначен ксеникал 120 мг с приемами пищи, при которых трудно контролировать потребление жира (в выходные, праздничные дни).

При 5-м визите в январе 2001 г., несмотря на некоторое расширение режима питания, наблюдается дальнейшее снижение МТ (66,5 кг), индекс Кетле составил 24,8 кг/м², ОТ — 92 см, ОБ — 110 см, ОТ/ОБ — 0,83. Уровень АД сохраняется ниже 140/85 мм рт. ст. Изменение пищевого поведения приобрело устойчивый характер.

Таким образом, использование ксеникала наряду со здоровым питанием и дозированной физической активностью в программе снижения риска СД способствовало не только нормализации МТ, но и стабилизации ряда клинических и биохимических показателей, а также изменению пищевого поведения пациентки.

Поступила 07.06.02

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-02:547.854.6]:613.863-092.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, С. А. Шип, Н. В. Бубнов, А. И. Сеницкий

ВЛИЯНИЕ АНКСИОГЕННОГО СТРЕССА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ И УСТОЙЧИВОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ АЛЛОКСАНА У КРЫС

Кафедра общей и биоорганической химии с курсом клинической биохимии (зав. — проф. В. Е. Рябинин) Челябинской государственной медицинской академии

Четырехкратный иммобилизационный стресс вызывает анксиогенные расстройства поведения крыс, сопровождающиеся снижением чувствительности к глюкокортикоидным гормонам, увеличением активности МАО-В в ткани головного мозга, нарастанием толерантности к нагрузке глюкозой и снижением устойчивости к острой гипоксии. Аллоксановый диабет сопровождается снижением поведенческой активности крыс в "открытом поле" на фоне увеличения церебральной активности МАО-В. Предшествующий анксиогенный стресс усугубляет аллоксан-индуцированный прирост церебральной активности МАО-В и сопутствующие нарушения поведения крыс, а также потенцирует гипергликемизирующий эффект аллоксана.

Four episodes of immobilization stress caused anxiogenic behavioral disorders accompanied by a decrease in sensitivity to glucocorticoid hormones, by an increase in the activity of monoamine oxidase (MAO-B) in the brain tissue, an enhancement in glucose load tolerance, and a reduction in acute hypoxia tolerance in rats. Alloxan-induced diabetes was also associated with a reduction of rat behavioral activity in the open field along with an increase in the cerebral activity of MAO-B. Prior anxiogenic stress potentiated an alloxan-induced increase in cerebral MAO-B activity, enhanced concomitant behavioral disorders in rats, and increased the hyperglycemic effect of alloxan.

Экспериментальные стрессорные воздействия вызывают развитие тахифилаксии к глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) и одновременное увеличение чувствительности к инсулину у крыс [2, 10]. Этот феномен можно рассматривать как вероятный механизм протективного действия стресса в отношении диабетогенного эффекта аллоксана [2]. Повторные эпизоды иммобилизационного стресса увеличивают устойчивость крыс к гепатотоксическому действию аллоксана, снижают темп падения массы тела у животных после его введения, но не влияют на выраженность гипергликемии при аллоксановом диабете [2, 10]. Тот же режим стрессирования приводит к развитию симптомокомплекса, который рассматривается в нейроиммуноэндокринологии как *sickness behavior* (поведение болезни — ПБ) [15]

ПБ-подобная симптоматика проявляется угнетением спонтанного ориентировочно-исследовательского поведения крыс на фоне прироста активности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови, а также одновременным увеличением устойчивости к острой гипоксии [10]. Следует добавить, что ИЛ-1 обладает антиглюкокортикоидной [17] и гипогликемизирующей [19] активностью, а устойчивость к гипоксии является основой переносимости разнородных неблагоприятных воздействий [8]. Одним из факторов ПБ-ассоциированной депрессии и устойчивости к гипоксии может быть постстрессорное нарастание церебральной активности моноаминоксидазы — МАО (амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая), (содержащая флаavin); КФ 1.4.3.4), являющейся

Таблица 1

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и аллоксана на поведение в "открытом поле", церебральную активность МАО-Б и уровень гликемии у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Серия эксперимента	Контроль	Стресс	Контроль + аллоксан	Стресс + аллоксан
Локомоция (смена квадратов)	I	36,56 $\pm$ 4,43 ($n = 16$)	24,07 $\pm$ 3,64** ($n = 15$)	36,75 $\pm$ 3,34 ($n = 20$)	19,48 $\pm$ 3,14 ($n = 21$)
	II	14,50 $\pm$ 2,61* ($n = 16$)	7,67 $\pm$ 1,30*** ($n = 15$)	7,69 $\pm$ 2,02*** ($n = 13$)	4,21 $\pm$ 1,17* ($n = 14$)
Исследовательское поведение (выглядывание через отверстие)	I	6,44 $\pm$ 1,21 ($n = 16$)	4,13 $\pm$ 0,91 ($n = 15$)	6,10 $\pm$ 1,07 ($n = 20$)	2,90 $\pm$ 0,59 ($n = 21$)
	II	1,19 $\pm$ 0,32* ($n = 16$)	1,40 $\pm$ 0,48* ($n = 15$)	1,31 $\pm$ 0,56* ($n = 13$)	0,36 $\pm$ 0,20*** ($n = 14$)
Ориентировочная реакция (вертикальные стойки)	I	8,94 $\pm$ 1,60 ($n = 16$)	6,20 $\pm$ 1,09 ($n = 15$)	7,45 $\pm$ 1,19 ($n = 20$)	5,71 $\pm$ 1,04 ($n = 21$)
	II	1,13 $\pm$ 0,50* ($n = 16$)	1,53 $\pm$ 0,35*** ($n = 15$)	0,69 $\pm$ 0,40*** ($n = 13$)	0,50 $\pm$ 0,20*** ($n = 14$)
Груминг	I	4,25 $\pm$ 2,21 ($n = 16$)	6,53 $\pm$ 2,07 ($n = 15$)	2,45 $\pm$ 1,07 ($n = 20$)	4,62 $\pm$ 1,64 ($n = 21$)
	II	0,13 $\pm$ 0,13* ($n = 16$)	0,13 $\pm$ 0,09* ($n = 15$)	0*** ($n = 13$)	0* ($n = 14$)
Анксиогенная дефекация	I	0,50 $\pm$ 0,26 ($n = 16$)	0,93 $\pm$ 0,27** ($n = 15$)	0,50 $\pm$ 0,26 ($n = 20$)	0,48 $\pm$ 0,15 ($n = 21$)
	II	1,81 $\pm$ 0,39* ($n = 16$)	1,60 $\pm$ 0,29* ($n = 15$)	0,46 $\pm$ 0,22*** ($n = 13$)	0,36 $\pm$ 0,23*** ($n = 14$)
Активность МАО-Б, нМ/мозг/в 1 мин		7,05 $\pm$ 0,06 ($n = 10$)	7,52 $\pm$ 0,01** ($n = 9$)	7,34 $\pm$ 0,05** ($n = 9$)	7,52 $\pm$ 0,03*** ($n = 8$)
Гликемия, мМ/л		5,99 $\pm$ 0,39 ($n = 16$)	6,01 $\pm$ 0,52 ($n = 15$)	26,96 $\pm$ 3,69** ($n = 13$)	38,38 $\pm$ 4,56*** ($n = 14$)

Примечание. После исходного тестирования в "открытом поле" (серия I) крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и внутривенно вводили им аллоксана тригидрат (200 мг/кг) или эквивалентное количество 0,9% NaCl, через 72 ч проводили повторное тестирование (серия II).

Одна звездочка — различия достоверны между сериями I и II; две звездочки — различия достоверны между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + аллоксан"; три звездочки — различия достоверны между группами "контроль + аллоксан" и "стресс + аллоксан".

Статистическая обработка проведена с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона—Манна—Уитни и Колмогорова—Смирнова; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

объектом разносторонней ГКГ- и цитокинозависимой регуляции [10, 14, 18], осуществляющей катаболизм моноаминов-нейротрансмиттеров и во многом определяющей нейробиохимический контроль поведения [5].

Вполне возможно, что постстрессорное нарастание инсулинчувствительности, как и увеличение активности МАО мозга, является вторичным феноменом по отношению к цитокинозависимому ограничению эффектов ГКГ. Не исключено также, что устойчивость к диабетогенному действию аллоксана может быть неспецифическим следствием тканевой толерантности к гипоксии, вероятно, проявляющейся и на уровне β -клеток поджелудочной железы. Логично предположить, что состояния, связанные со сниженной переносимостью гипоксии, могут сопровождаться нарастанием чувствительности к диабетогенному эффекту β -цитотоксических факторов. Целесообразность экспериментальной проверки этого предположения обусловлена непрерывно прогрессирующей деструкцией панкреатических β -клеток у больных инсулинзависимым сахарным диабетом [1].

Представленная статья посвящена рассмотрению чувствительности к ГКГ, толерантности к глюкозе и особенностей аллоксанового диабета у крыс, предварительно подвергнутых стрессированию по специально подобранному режиму, который понижает устойчивость к гипоксии на фоне тревожно-депрессивных расстройств поведения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 202 белых беспородных крысах массой 140—180 г. Для моделирования стресса применяли 4-кратную иммобилизацию животных по методу В. Э. Цейликмана и соавт. [11]. Длительность однократной иммобилизации составляла 60 мин, стрессорные воздействия повторяли с интервалом 72 ч. В качестве контроля использовали животных, не подвергавшихся иммобилизации.

Через 24 ч после завершения последнего сеанса иммобилизации исследовали поведение крыс в "открытом поле" (I серия тестирования) [12]. Затем животных распределяли по экспериментальным группам, в которых отдельно изучали толерантность к глюкозе, чувствительность к диабетогенному действию аллоксана, содержание цитокинов в крови, устойчивость к острой гипоксической гипоксии, чувствительность к ГКГ. За 1 сут до постановки этих экспериментов животных лишали пищи при сохранении доступа к воде.

Толерантность к глюкозе оценивали по уровню гликемии через 60 и 120 мин после внутривенного введения 40% раствора глюкозы в дозе 4 г/кг [7]. Диабет вызывали путем внут-

ривенного введения 4% раствора аллоксана тригидрата ("LaChema", Чехия) в дозе 200 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl. Через 72 ч после инъекции аллоксана или 0,9% NaCl натошак животных повторно тестировали в "открытом поле" (II серия тестирования) и декантировали под эфирным наркозом с целью получения крови и ткани головного мозга. О выраженности диабетогенного действия аллоксана судили по показателям гликемии. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом. Дополнительно в гомогенате ткани головного мозга определяли активность МАО с солянокислым бензиламином в качестве субстрата [12]. Поскольку иммобилизационный стресс может вызвать изменение удельного содержания белка и воды в тканях, активность фермента рассчитывали на целый орган (абсолютная ферментативная активность).

Содержание цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12) в сыворотке крови стрессированных крыс определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора реагентов "Quantikine" (США). Результат учитывали на планшетном фотометре "Multiscan plus" (Labsystems, Финляндия).

Устойчивость к гипоксии изучали с помощью метода В. И. Кулинского, модифицированного нами для работы с крысами [12] (принцип метода заключается в регистрации латентности развития гипоксической комы).

Чувствительность к ГКГ оценивали по уровню гликемии и относительной массе лимфоидных органов (тимус и селезенка) через 96 ч после подкожного введения пролонгированного глюкокортикоидного препарата [12]. Для этой цели использовали триамцинолона ацетонид — ТА (кеналог, "VebBerlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 0,9% NaCl.

Результаты обработаны статистически. О достоверности различий судили по критериям Стьюдента (t), Вилкоксона—Манна—Уитни (U), Розенбаума (Q), Колмогорова—Смирнова (λ) и точному критерию Фишера (ТКФ). Для оценки связей между изучаемыми параметрами применяли экспоненциальный корреляционно-регрессионный анализ, а также рассчитывали коэффициенты корреляции рангов по Спирмену (r_s) и Кенделу (r_k).

Результаты и их обсуждение

Изученный режим 4-кратного иммобилизационного стресса уменьшал латентность развития гипоксической комы с $95,9 \pm 4,2$ с в контроле до $88,0 \pm 3,3$ с в обоих случаях ($n = 10$; $p < 0,05/U$) и одновременно вызывал снижение поведенческой

активности крыс. Это проявилось уменьшением показателей локомоции животных в серии тестирования в "открытом поле" (табл. 1). Параллельно наблюдалось увеличение показателя дефекации, что отражает тревожно-депрессивную природу стресс-индуцированных расстройств поведения [6] и свидетельствует о их гомологичности с меланхолической депрессией [16]. Полученные результаты позволяют рассматривать изученный режим 4-кратной иммобилизации крыс как модель анксиогенных нарушений поведения у человека, которые часто встречаются при хронической патологии, в том числе при сахарном диабете типа 1 [3]. Данный тип психических расстройств расценивают как следствие гипоталамической гиперпродукции кортиколиберина (КЛ), который рассматривается как медиатор стрессогенной тревожности, вызывающий состояние "сверхбодствования" и центральную активацию симпатико-адреналовой системы [16]. Это может привести к увеличению потребности в кислороде за счет стимуляции β -адренорецепторов, определяющей снижение устойчивости к гипоксии [8]. По-видимому, активация эритропоэза, продемонстрированная ранее при изучаемом режиме стрессирования [11], направлена на компенсацию сниженной устойчивости к гипоксии. Аналогичную роль играет стрессогенное уменьшение двигательной активности. Это иллюстрируется отрицательной корреляцией между показателем локомоции стрессированных крыс в "открытом поле" и длительностью развития гипоксической комы ($r_s = -0.71$; $p < 0.05$).

Постстрессорные сдвиги чувствительности к ГКГ характеризовались заметной избирательностью. Изученный режим предотвращал гипоплазию тимуса под действием ТА, но не влиял на степень ТА-индуцированного уменьшения селезеночного индекса и на гипергликемизирующий эффект глюкокортикоидного препарата (табл. 2). Тимический индекс животных, получавших ТА после стресса, положительно коррелировал с показателем анксиогенной дефекации ($r_k = 0.57$; $p < 0.05$). Это подтверждает предположение о тревожно-депрессивной природе постстрессорного снижения локомоции крыс, так как гиперпродукция КЛ при меланхолической депрессии обусловлена уменьшением чувствительности к ГКГ на уровне гипоталамуса и (или) гиппокампа [16]. По-видимому, изученный режим стрессирования способствует параллельной десенситизации ГКГ-рецепторов вилочковой железы и лимбических структур мозга, что обуславливает устойчивость тимуса к гипоплазирующему действию ГКГ и одновременное нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по механизму "длинной петли" отрицательной обратной связи.

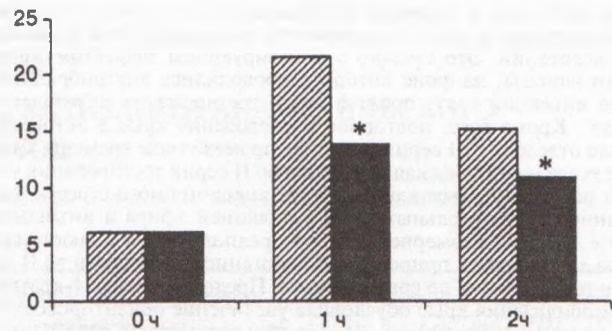
Таблица 2

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и триамцинолона ацетонида (2 мг/кг) на относительную массу лимфоидных органов и уровень гликемии у крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + ТА ($n = 12$)	Стресс + ТА ($n = 12$)
Тимический индекс, мг на 1 г массы тела	1,64 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,11	0,96 $\pm$ 0,12*	1,34 $\pm$ 0,12**
Селезеночный индекс, мг на 1 г массы тела	5,14 $\pm$ 0,38	4,80 $\pm$ 0,29	3,52 $\pm$ 0,36*	3,31 $\pm$ 0,32
Гликемия, мМ/л	2,58 $\pm$ 0,18	3,71 $\pm$ 0,31*	5,40 $\pm$ 0,49*	6,53 $\pm$ 0,79

Примечание. Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и вводили подкожно ТА (2 мг/кг) или эквивалентное количество 0,9% NaCl; через 4 дня животных забивали, определяли относительную массу лимфоидных органов и концентрацию глюкозы в сыворотке крови.

Одна звездочка — различия достоверны между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + ТА"; две звездочки — различия достоверны между группами "контроль + ТА" и "стресс + ТА". Статистическая обработка проведена с использованием критериев Стьюдента и Вилкоксона—Манна—Уитни; различия считали достоверными при $p < 0,05$.



Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса на толерантность к нагрузке глюкозой (4 г/кг).

По оси ординат — концентрация глюкозы (в нМ/л). По оси абсцисс — время введения глюкозы животным контрольной (затрахованные столбики) и экспериментальной (темные столбики) групп. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Оценку достоверности различий проводили с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера ($n = 10$ в каждой группе).

Изучение содержания циркулирующих цитокинов выявило отсутствие значимого влияния анксиогенного стресса на концентрации ИЛ-1, ФНО, ИЛ-2 и ИЛ-12 (данные не представлены). Концентрация ИЛ-4, синтез которого стимулируется ГКГ [20], снижалась под влиянием анксиогенных иммобилизаций с $1,67 \pm 0,14$ пг/мл в контроле ($n = 12$) до $1,10 \pm 0,23$ пг/мл ($n = 10$, $p < 0,05/t$). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, наоборот, возрастал с $19,7 \pm 0,5$ пг/мл в контроле ($n = 12$) до $21,5 \pm 0,9$ пг/мл ($n = 10$, $p < 0,05/U$). Известно, что ИЛ-4 ограничивает тканевые эффекты ГКГ [13], а "эндокринный цитокин" ИЛ-6 активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [6]. Возможно, нарастание концентрации циркулирующего ИЛ-6 на фоне снижения уровня ИЛ-4 направлено на компенсацию стрессогенного снижения чувствительности к ГКГ. Подобную компенсацию нельзя признать удовлетворительной, так как анксиогенный стресс вызывал увеличение толерантности крыс к глюкозе (см. рисунок), что отражает нарушение баланса между эффектами контринсулярных гормонов и инсулином в пользу последнего. Вместе с тем депрессогенное влияние стресса ограничивало постстрессорное нарастание толерантности к глюкозе. Это проявилось отрицательной корреляцией между исходным показателем исследовательского поведения стрессированных крыс и уровнем гликемии через 1 ч после введения глюкозы ($r_k = -0,48$, $p < 0,05$). Аналогичная зависимость была выявлена между локомоцией стрессированных крыс и исходными (преднагрузочными) показателями гликемии ($r_k = -0,43$, $p < 0,05$). Следует добавить, что в соответствии с правилом Вильдера—Лейтеса анксиогенный стресс вызывал гипергликемию на фоне изначально низкой концентрации глюкозы в крови (см. табл. 2) и не оказывает существенного влияния на этот параметр при относительно высоких исходных значениях гликемии (см. табл. 1). Обнаружение гипергликемизирующего эффекта анксиогенного стресса было связано с изучением ГКГ-чувствительности зимой, когда происходит "переключение с углеводного на липидный обмен" и наблюдается склонность к гипогликемии [9].

Связь между стрессогенными изменениями поведения и углеводного обмена особенно ярко проявилась после индукции аллоксанового диабета. Введение β -цитотоксического агента предварительно стрессированным крысам усугубляло поведенческую депрессию и потенцировало гипергликемизирующее действие аллоксана (см. табл. 1). При этом сама по себе инъекция аллоксана вызывала угнетение локомоции животных до уровня, сопоставимого с влиянием анксиогенного стресса. Следует отметить, что введение аллоксана контрольным и предварительно стрессированным крысам вызвало гибель примерно 1/3 животных в каждой группе, что обусловило равномерное сокращение выборок ко II серии тестирования в "открытом поле" (см. табл. 1). Для обсуждения вероятных причин отягощающего диабет действия стресса необходимо проанализировать отличия аллоксановой депрессии от анксиогенных расстройств поведения у крыс во II серии тестирования.

Как видно из табл. 1, повторное тестирование контрольных крыс в "открытом поле" сопровождалось уменьшением их исследовательской, ориентировочной и двигательной активности. Такой феномен обычно трактуется как следствие габитуации,

т. е. адаптации к условиям актографа [12]. Подобная трактовка неприменима к схеме эксперимента, использованной в данном исследовании. Это связано с амнезирующим эффектом эфирного наркоза, на фоне которого проводились внутрибрюшинные инъекции сразу после I серии тестирования в "открытом поле". Кроме того, повторное исследование крыс в актографе было отделено от I серии большим промежутком времени. Скорее всего поведенческая депрессия во II серии тестирования может рассматриваться как следствие анксиогенного стресса, вызванного у контрольных крыс ингаляцией эфира и инъекцией 0,9% NaCl. Правомерность этого предположения иллюстрируется достоверным приростом анксиогенной дефекации во II серии тестирования по сравнению с I. Предварительная 4-кратная иммобилизация крыс обусловила увеличение ориентировочной реакции по сравнению со II серией контроля (см. табл. 1), что соответствует данным о "сверхбдительности" при тревожно-депрессивных состояниях [16]. Введение аллоксана, наоборот, вызвало снижение ориентировочной реакции, полностью подавляло поведение самоощущения (груминг) и уменьшало анксиогенную дефекацию по сравнению как с I серией тестирования, так и с показателями контроля II серии.

Таким образом, аллоксан вызывает расстройства поведения, качественно противоположные последствиям анксиогенного стресса. Симптоматика такого рода отражает тяжесть локального воспалительного процесса [15] и в данном случае, по-видимому, связана с аллоксаниндуцированным инсультом. Скорее всего инъекция β -цитотоксического агента на фоне предшествовавшего анксиогенного стресса вызывает более тяжелый инсульт, что обуславливает как усугубление поведенческих эффектов аллоксана, так и его гипергликемизирующее действие (см. табл. 1). Основой такой сенсibilизации к аллоксану может быть стрессогенное уменьшение чувствительности к ГКГ (см. табл. 2), противовоспалительная активность которых общеизвестна.

Еще одной причиной отягощения аллоксанового инсульта может быть постстрессорный дефицит ИЛ-4, являющегося противовоспалительным цитокином [20]. Не исключено также, что выраженный дефицит двигательной активности дополнительно ограничивает потребление глюкозы скелетной мускулатурой. Такая возможность иллюстрируется отрицательной экспоненциальной корреляцией ($r = -0,7, p < 0,05$) между локомоцией во II серии тестирования и уровнем гликемии у крыс с аллоксановым диабетом.

Отдельного обсуждения заслуживают изменения церебральной активности МАО на фоне изученных воздействий (см. табл. 1). Введение аллоксана и анксиогенный стресс увеличивали активность фермента в нервной ткани. Предварительная 4-кратная иммобилизация потенцировала аллоксаниндуцированный прирост активности МАО в мозге. При этом активность МАО в мозге крыс, получавших аллоксан после стресса, отрицательно коррелировала с двигательной активностью во II серии тестирования ($r_x = -0,67, p < 0,05$). Данная зависимость позволяет рассматривать увеличение активности церебральной МАО как нейрохимическую основу поведенческой депрессии при изученных состояниях.

Установленные факты касаются МАО-Б, определяемой использованием методом [12]. ГКГ стимулируют экспрессию МАО-Б в нервной ткани [14] и одновременно проявляют ингибиторный эффект в отношении предшествующих молекул фермента [18]. Возможно, выявленное нарастание активности МАО-Б в мозге связано с первоначальным стероидзависимым усилением синтеза фермента и последующим ослаблением МАО-ингибиторного действия кортикостероидов из-за тахифилаксии к ГКГ. Не исключено, что увеличение церебральной активности МАО при аллоксановом диабете так же, как при анксиогенном стрессе, отражает снижение ГКГ-чувствительности. По-видимому, такое снижение в первую очередь направлено на компенсацию дефицита инсулина за счет ограничения эффектов контринсулярных гормонов. Подобная ситуация в сочетании с увеличением активности МАО мозга, поведенческой депрессией, повышением инсулинчувствительности и устойчивости к гипоксии была продемонстрирована при ранее изученных диабет-протективных режимах стресса [2, 10]. Следует отметить, что аллоксановый диабет тоже сопровождается нарастанием устойчивости к острой гипоксии [4] на фоне прироста церебральной активности МАО-Б и снижения поведенческой активности (см. табл. 1). Создается впечатление, что стрессорная профилактика аллоксанового диабета сводится к опережающей индукции компенсаторных процессов, разворачивающихся у контрольных крыс лишь при введении аллоксана.

Анксиогенный режим иммобилизаций качественно не отличается от ранее изученных диабет-профилактических вариантов стресса по влиянию на чувствительность крыс к контринсулярным гормонам, активность МАО-Б в мозге животных и их локомоцию в "открытом поле" [2, 10]. Единственное отличие состоит в анксиогенном снижении устойчивости к гипоксии, что, по-видимому, обуславливает увеличение чувствительности к β -цитотоксическим воздействиям. Ранее было показано, что инъекции пропранолола, одновременно обладающего противотревожными и антигипоксическими свойствами, резко увеличивают устойчивость стрессированных крыс к гипергликемизирующему действию аллоксана [2]. Возможно, включение анксиолитической терапии в схему лечения инсулинзависимого сахарного диабета приведет к снижению темпа разрушения резидуальных β -клеток за счет увеличения устойчивости к гипоксии. Первоначальный клинический опыт [3] свидетельствует о перспективности такого подхода.

Выводы

1. Четырехкратная иммобилизация крыс вызывает снижение переносимости острой гипоксии на фоне анксиогенных расстройств поведения, которые сопровождаются признаками пониженной чувствительности к глюкокортикоидам (устойчивостью к тимус-гипоплазирующему эффекту триамцинолона ацетонида, нарастанием толерантности к нагрузке глюкозой, уменьшением концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, увеличением церебральной активности МАО-Б).

2. Одновременно с развитием гипергликемии при аллоксановом диабете у крыс наблюдается поведенческая депрессия, сопровождающаяся нарастанием активности МАО-Б в ткани головного мозга.

3. Предшествующий анксиогенный стресс усугубляет аллоксаниндуцированный прирост церебральной активности МАО-Б и сопутствующие нарушения поведения крыс, а также потенцирует гипергликемизирующий эффект аллоксана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 6. — С. 38–42.
3. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Колесникова А. А., Локтионова И. В. // Проблемы эндокринологии. — М., 1997.
4. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э., Колесникова А. А. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 5. — С. 42–44.
5. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. — М., 1981.
6. Гриневич В. В., Поскребышева Е. А., Савелов Н. А. и др. // Успехи физиол. наук. — 1999. — № 4. — С. 50–66.
7. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 5. — С. 37–40.
8. Куликовский В. И., Ольховский И. А. // Успехи соврем. биол. — 1992. — Вып. 5–6. — С. 697–714.
9. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
10. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма / Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. — Челябинск, 1998.
11. Цейликман В. Э., Пушкарев В. П., Захаров Ю. М. и др. // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, № 3. — С. 41–46.
12. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. — Челябинск, 2000.
13. Bamberger C. M., Chrousos G. P. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 761. — P. 296–310.
14. Carlo P., Violani E., De-Rio M. et al. // Brain Res. — 1996. — Vol. 711. — P. 175–183.
15. Dantzer R., Bluth R.-M., Laye S. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 586–590.
16. Gold P. W., Licinio J., Wong Ma-Li, Chrousos G. P. // Ibid. — 1995. — Vol. 771. — P. 716–729.
17. Mishell R. I., Lee D. A., Grabstein K. H., Lachman L. B. // J. Immunol. — 1982. — Vol. 128. — P. 1614–1617.
18. Parvez H., Parvez S. // J. Neurochem. — 1973. — Vol. 20. — P. 1011–1019.
19. del Rey A., Monge-Arditi G., Besedovsky H. O. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 840. — P. 153–161.
20. Wilder R. L. // Ibid. — P. 45–50.

Поступила 22.01.02