

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.357.03:613.863].015.4.076.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, Д. С. Смирнов, С. А. Шип, А. В. Борисенков

СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ КАК ФАКТОР СТРЕССОГЕННЫХ СДВИГОВ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

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

Четырехкратный иммобилизационный стресс вызывает снижение чувствительности крыс к глюкокортикоидным гормонам, сопровождающееся анксиогенными расстройствами поведения, увеличением активности МАО-В и параллельным усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ткани головного мозга. Одновременно наблюдаются прирост активности МАО-В в почках, а также накопление продуктов ПОЛ в печени и почках. Введение фармакологического аналога глюкокортикоидных гормонов кеналого (2 мг/кг) предотвращает постстрессорную активацию МАО-В и ПОЛ, а также уменьшает выраженность анксиогенных расстройств поведения у крыс.

Four episodes of immobilization stress cause a decrease in the sensitivity to glucocorticoid hormones, followed by anxiogenic behavioral disorders, enhanced monoamine oxidase-B (MAO-B) activity and simultaneously increased lipid peroxidation (LPO) in the brain tissue of rats. Concurrently, there is an increase in renal MAO-B activity, as well as renal and hepatic accumulation of LPO products. Administration of kenalog (2 mg/kg), a pharmacological analogue of glucocorticoid hormones, prevents the poststress MAO-B activation and LPO and attenuates anxiogenic behavioral disorders in the rats.

Повторные эпизоды стрессовых воздействий, как и однократный тяжелый стресс, снижают чувствительность тканей к глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) [4, 19]. На уровне гипоталамуса и гиппокампа этот общеизвестный феномен обуславливает нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) по механизму "длинной петли" отрицательной обратной связи [15, 19]. В результате снижается ограничительный контроль секреции кортиколиберина (КЛ) и развивается центральный гиперкортицизм, сопровождающийся расстройствами поведения по типу меланхолической депрессии [15]. Депрессивная симптоматика, возникающая на таком фоне, рассматривается в связи с анксиогенным и анорексигенным эффектами КЛ [15]. Однако не исключено, что стрессиндуцированное снижение церебральной чувствительности к ГКГ может вызывать тревожно-депрессивные расстройства через альтернативные, относительно КЛ-независимые механизмы. По-видимому, к числу этих механизмов можно отнести стрессиндуцированные сдвиги активности моноаминоксидазы [МАО; аминкислородоксидоредуктаза (дезаминирующая, содержащая флавин); КФ 1.4.3.4], являющейся объектом разносторонней ГКГ-зависимой регуляции [13, 20], которая осуществляет катаболизм моноаминов-нейротрансмиттеров и во многом определяет нейрорхимический контроль поведения [6]. Известно, что в головном мозге и печени ГКГ стимулируют биосинтез МАО [6, 13], но одновременно оказывают ингибиторное действие на предшествующие молекулы фермента [20]. Стоит добавить, что активность МАО рассматривается как значимый фактор индукции свободнорадикального повреждения и инволютивных процессов в нервной ткани [8].

Представленная статья посвящена рассмотрению взаимосвязей между постстрессорными сдвигами чувствительности к ГКГ у крыс, поведением животных в "открытом поле", активностью МАО и свободнорадикальным (перекисным) окислением липидов в головном мозге, печени и почках.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 48 половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 140–160 г, которые были равномерно распределены на 4 экспериментальные группы. Крыс 2 изученных групп подвергали 4-кратному иммобилизационному стрессу по методу В. Э. Цейликмана и соавт. [11]. Длительность однократной иммобилизации составляла 60 мин, стрессовые воздействия повторяли с интервалом в 72 ч. Через 24 ч после завершения последнего сеанса иммобилизации изучали поведение крыс в "открытом поле" (1 серия тестирования). Затем жи-

вотных наркотизировали диэтиловым эфиром, взвешивали и подкожно вводили им пролонгированный глюкокортикоидный препарат "Кеналог" ("Berlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг, животные другой группы получали эквивалентное количество 0,9% NaCl. Еще 2 группы крыс получали аналогичные инъекции без предварительного стрессирования (контроль).

Использованное в работе "открытое поле" представляло собой манеж (размером 80 × 80 см), разделенный на квадраты со стороной 20 см, в центре каждого квадрата находилось отверстие диаметром 3,8 см, высота боковых стенок актографа составляла 47 см [3, 12]. Поведение каждого животного в "открытом поле" изучали в течение 10 мин. Проводили регистрацию двигательной активности, ориентировочной реакции, исследовательского поведения, груминга и анксиогенной дефекации.

Через 96 ч с момента подкожного введения кеналого или 0,9% NaCl крыс повторно тестировали в "открытом поле" (II серия тестирования) и забивали под эфирным наркозом. Чувствительность к ГКГ оценивали по степени кеналогиндуцированного снижения массы вилочковой железы [4, 12]. В гомогенатах головного мозга, печени и почек определяли активность МАО с солянокислым бензиламином в качестве субстрата [2, 12]. Использованный метод предназначен для определения активности МАО-В, которая является преобладающей формой фермента в мозге человека и крысы [16, 18]. Поскольку иммобилизационный стресс может вызвать изменение удельного содержания белка и воды в тканях [5], активность МАО выражали в наномолях бензальдегида в расчете на целый орган (абсолютная ферментативная активность).

Тканевое содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода [1, 6]. Примененный метод позволяет осуществлять дифференцированное определение перекисных ациллов в структуре фосфолипидов, извлекаемых изопропанольной фазой, и незтерифицированных интермедиатов перекиса жирных кислот, экстрагируемых гептановой фазой. Результаты выражали в единицах индексов окисления — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов — ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов — КД — и сопряженных триенов — СТ).

Результаты обработаны статистически. О достоверности различий судили по критериям Стьюдента (*t*), Вилкоксона—Манна—Уитни (*U*) и Колмогорова—Смирнова (*λ*). В качестве показателя связи между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициент линейной корреляции (*r*) и коэффициент корреляции рангов Кендела (*r_k*).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что 4-кратный иммобилизационный стресс вызывает снижение поведенческой активности крыс. Это проявилось уменьшением показателей локомоции и исследовательского поведения животных при I тестировании в "открытом поле" (табл. 1). Одновременно наблюдалось увеличение показателя анксиогенной дефекации, что свидетельствует о гомологичности стрессиндуцированных расстройств поведения у крыс и меланхолической депрессии у человека [15]. Данный тип психических расстройств рассматривается как следствие гипоталамической гиперпродукции КЛ, который считается центральным медиатором стрессогенной тревожности [15].

Введение кеналага intactным крысам вызвало снижение показателей ориентировочной реакции и поведения самоочистки (груминга) во II серии тестирования (см. табл. 1). При этом показатель анксиогенной дефекации не только не увеличивался, но даже проявлял заметную тенденцию к снижению относительно контроля. Скорее всего приведенные факты отражают дефицит гипоталамической продукции КЛ в связи с введением экзогенного глюкокортикоидного препарата. Подобный механизм описан в литературе как причина поведенческой депрессии при АКГГ-продуцирующих аденомах гипофиза [15]. Важно подчеркнуть, что депрессивные расстройства такого рода принципиально отличаются по механизму своего развития от меланхолической депрессии и являются гомологом так называемой атипичной депрессии [15].

Повторное тестирование контрольных крыс в "открытом поле" также сопровождалось уменьшением их исследовательской, ориентировочной и двигательной активности (см. табл. 1). 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 проводили подкожные 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 стресса, обусловленного ингаляцией эфира и подкожной инъекцией. Правомочность этого предположения иллюстрируется достоверным приростом анксиогенной дефекации во II серии тестирования по сравнению с I.

Предварительная 4-кратная иммобилизация крыс увеличивала выраженность поведенческих сдвигов во II серии тестирования в "открытом поле". Это проявилось достоверным уменьшением груминга и нарастанием анксиогенной дефекации по сравнению не только с I, но и со II серией контроля (см. табл. 1). Одновременно наблюдали увеличение ориентировочной реакции по отношению к контролю, что соответствует данным о "сверхбдительности" при тревожно-депрессивных состояниях [15].

Введение кеналага предварительно стрессированным животным снижало анксиогенную дефекацию и увеличивало по-

казатель груминга в "открытом поле" (см. табл. 1). Скорее всего данный факт отражает корректирующее действие фармакологических доз ГКГ в отношении стрессиндуцированной гиперсекретции центрального медиатора тревожности КЛ. Важно добавить, что во II серии тестирования показатели груминга и ориентировочной реакции у крыс, которым вводили кеналог после стресса, превышали соответствующие показатели животных, получавших кеналог без предварительных иммобилизаций. Отмеченные различия отражают стрессиндуцированную тахифилаксию гипоталамуса и(или) гиппокампа к регуляторным сигналам ГКГ, которые замыкают "длинную петлю" отрицательной обратной связи в ГНС. По-видимому, постстрессорное снижение чувствительности к ГКГ касается не только нервной ткани, а носит генерализованный характер. Об этом свидетельствует параллелизм между стрессогенным уменьшением психотропных эффектов кеналага и его гипоплазирующего влияния на вилочковую железу (табл. 2).

Стрессобусловленные сдвиги поведения крыс сопровождались увеличением активности МАО в головном мозге (табл. 2). Данный сдвиг касается МАО-Б, так как использованный в работе бензиламин является высокоселективным субстратом этой формы фермента [6, 12]. Важно добавить, что введение кеналага приводило к снижению активности МАО мозга у контрольных крыс и нормализовало церебральную активность фермента у предварительно стрессированных животных (см. табл. 2). Полученный результат подтверждает ранее высказанное предположение о постстрессорном снижении чувствительности к ГКГ как причине нарастания активности МАО в мозге [5]. Вполне возможно, что коррекция стрессогенных расстройств поведения крыс под действием кеналага (см. табл. 1) может быть опосредована через его нормализующее влияние на церебральную активность МАО. Правомочность приведенного рассуждения иллюстрируется отрицательной корреляцией между активностью МАО мозга и показателем груминга у крыс, получавших кеналог после предварительных иммобилизаций ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Данная корреляционная зависимость хорошо согласуется с представлениями о роли повышения активности МАО нервной ткани в развитии депрессивных расстройств и об их коррекции под действием фармакологических ингибиторов МАО [6, 8].

Стрессогенное увеличение активности МАО сопровождалось накоплением продуктов ПОЛ в головном мозге крыс (см. табл. 2). Это является следствием усиленной генерации субстратнезависимого продукта МАО-реакции — H_2O_2 , относящейся к числу мощных индукторов ПОЛ [9]. МАО-зависимое усиление ПОЛ в мозге может привести к повреждению ГКГ-рецепторов гиппокампа и(или) гипоталамуса, нарушить функционирование отрицательной обратной связи в ГНС и за счет этого обусловить тревожные расстройства поведения. Правомочность этого предположения иллюстрируется прямой корреляцией ($r_k = 0,45$; $p < 0,05$) между содержанием гептанрастворимых ДК в мозге контрольных крыс и их анксиогенной дефекацией во II серии тестирования. Важно подчеркнуть, что введение кеналага предварительно стрессированным животным сни-

Таблица 1

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и кеналага (2 мг/кг) на поведение крыс в "открытом поле" ($M \pm m$)

Показатель	Серия тестирования	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + кеналог ($n = 12$)	Стресс + кеналог ($n = 12$)
Локомоция (смена квадратов)	I	$34,5 \pm 4,0$	$12,6 \pm 2,7^*$	$37,0 \pm 3,9$	$11,8 \pm 3,3$
	II	$8,4 \pm 3,0^+$	$7,8 \pm 2,9^*$	$6,4 \pm 1,4^+$	$6,5 \pm 1,8$
Ориентировочная реакция (вертикальные стойки)	I	$8,3 \pm 1,9$	$4,7 \pm 1,0$	$9,8 \pm 1,5$	$7,4 \pm 1,2$
	II	$0,8 \pm 0,5^+$	$1,6 \pm 0,5^{+,*}$	$0,5 \pm 0,2^{+,*}$	$2,0 \pm 0,5^{+,**}$
Исследовательское поведение (выглядывание через отверстия)	I	$6,2 \pm 1,3$	$2,6 \pm 0,6^*$	$6,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,9$
	II	$1,5 \pm 0,6^+$	$1,5 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6^+$	$1,7 \pm 0,7$
Груминг	I	$5,4 \pm 2,0$	$9,8 \pm 4,2$	$7,5 \pm 1,9$	$9,8 \pm 2,6$
	II	$2,9 \pm 2,2$	$1,8 \pm 0,9^{+,*}$	$1,6 \pm 1,0^{+,*}$	$5,2 \pm 2,8^{+,**}$
Дефекация	I	$0,6 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3^*$	$0,5 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$
	II	$1,3 \pm 0,3^+$	$1,8 \pm 0,4^{+,*}$	$0,7 \pm 0,2^+$	$0,8 \pm 0,4^{+,*}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: статистическую обработку проводили с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона—Манна—Уитни и Колмогорова—Смирнова; различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Достоверность различий: $^+$ — между сериями I и II; * — между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + кеналог"; ** — между группами "контроль + кеналог" и "стресс + кеналог"; $^{+,*}$ — между группами "стресс" и "стресс + кеналог".

Таблица 2

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и кеналога (2 мг/кг) на массу тимуса, активность МАО и содержание продуктов ПОЛ в головном мозге, печени и почках крыс ($M \pm m$)

Орган	Показатель	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + кеналог ($n = 12$)	Стресс + кеналог ($n = 12$)
Тимус	Масса, мг	$240,3 \pm 19,0$	$241,5 \pm 26,4$	$123,8 \pm 13,9^*$	$201,6 \pm 24,4^{**}$
Мозг	МАО	$9,19 \pm 0,10$	$11,05 \pm 0,26^*$	$8,96 \pm 0,09^*$	$9,14 \pm 0,29^{**}$
	ДК _г	$0,310 \pm 0,001$	$0,351 \pm 0,001^*$	$0,338 \pm 0,017^*$	$0,332 \pm 0,001^{***++}$
	КД и СТ _г	$0,102 \pm 0,001$	$0,118 \pm 0,0005^*$	$0,129 \pm 0,015$	$0,108 \pm 0,0004^{***++}$
	ДК _и	$0,529 \pm 0,007$	$0,589 \pm 0,001^*$	$0,531 \pm 0,007$	$0,567 \pm 0,001^{***++}$
	КД и СТ _и	$0,224 \pm 0,003$	$0,253 \pm 0,001^*$	$0,224 \pm 0,003$	$0,233 \pm 0,0005^{***++}$
Печень	МАО	$231,2 \pm 12,7$	$269,7 \pm 22,7$	$248,2 \pm 15,8$	$199,3 \pm 36,0^{***++}$
	ДК _г	$0,433 \pm 0,001$	$0,507 \pm 0,001^*$	$0,435 \pm 0,001^*$	$0,445 \pm 0,020^{***++}$
	КД и СТ _г	$0,220 \pm 0,001$	$0,241 \pm 0,001^*$	$0,218 \pm 0,0005^*$	$0,199 \pm 0,016^{***++}$
	ДК _и	$0,493 \pm 0,001$	$0,546 \pm 0,003^*$	$0,492 \pm 0,0005$	$0,536 \pm 0,005^{***++}$
	КД и СТ _и	$0,240 \pm 0,003$	$0,268 \pm 0,001^*$	$0,244 \pm 0,001$	$0,250 \pm 0,003^{***++}$
Почки	МАО	$0,28 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,01^*$	$0,47 \pm 0,03^*$	$0,32 \pm 0,01^{***++}$
	ДК _г	$0,511 \pm 0,001$	$0,514 \pm 0,001^*$	$0,513 \pm 0,001^*$	$0,508 \pm 0,001^{***++}$
	КД и СТ _г	$0,263 \pm 0,001$	$0,264 \pm 0,001$	$0,264 \pm 0,001$	$0,261 \pm 0,001^{***++}$
	ДК _и	$0,572 \pm 0,001$	$0,599 \pm 0,001^*$	$0,569 \pm 0,001^*$	$0,585 \pm 0,001^{***++}$
	КД и СТ _и	$0,371 \pm 0,0005$	$0,385 \pm 0,001^*$	$0,368 \pm 0,0006^*$	$0,377 \pm 0,001^{***++}$

Примечание. Представлены абсолютные значения активности МАО (в нМ бензальдегида/цельный орган/мин). Содержание продуктов ПОЛ выражено в единицах индексов окисления; подстрочные символы "г" и "и" обозначают гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта соответственно.

жало церебральный уровень продуктов ПОЛ одновременно с нормализацией активности МАО (см. табл. 2).

Введение кеналога контрольным крысам вызывало прирост содержания гептанрастворимых ДК в мозге на фоне одновременного уменьшения активности МАО (см. табл. 1, 2). Вполне возможно, что стрессогенное усиление липопероксидации в нервной ткани является следствием не только активации МАО, но и нарастания уровня циркулирующих ГКГ. Неэтерифицированные ацилгидроперекиси, экстрагируемые гептаном, являются цитотоксическими интермедиатами ПОЛ [17] и вполне могут опосредовать цереброповреждающее действие избытка ГКГ [19], а также вызывать сопутствующие расстройства поведения. Справедливость последнего предположения иллюстрируется отрицательной корреляцией ($r_s = -0,44$; $p < 0,05$) между уровнем гептанфильных ДК в мозге контрольных крыс, получавших кеналог, и показателем их ориентировочной реакции во время II серии тестирования в "открытом поле".

Особого внимания заслуживает сопоставление уровня продуктов ПОЛ в мозге контрольных крыс, получавших кеналог, и животных, которым вводили глюкокортикоидный препарат после стресса (см. табл. 2). Как видно, серия предварительных иммобилизаций уменьшала кеналогиндуцированное накопление гептанрастворимых ДК в мозге, снижала уровень гептанфильных КД и СТ, но увеличивала содержание обеих категорий изопропанолрастворимых липопероксидов. Скорее всего полученные результаты отражают снижение активности фосфолипазы A_2 , которая "вырезает" перекисленные полиеновые ациллы из структуры изопропанолэкстрагируемых фосфолипидов, вследствие чего неэтерифицированные ацилгидроперекиси становятся гептанрастворимыми [7, 14]. Установленные факты свидетельствуют о постстрессорном снижении чувствительности мозга к ПОЛ-опосредованному цереброповреждающему действию фармакологических доз ГКГ, так как неэтерифицированные интермедиаты липопероксидации обладают большей цитотоксичностью по сравнению с эфирно-связанными продуктами ПОЛ [17]. Полученные данные позволяют сделать вывод о ПОЛ-ограничивающем действии предварительного стресса в условиях введения экзогенных ГКГ, которые в свою очередь уменьшают стрессиндуцированную активацию ПОЛ в нервной ткани (см. табл. 2).

Данный вывод справедлив не только в отношении мозга. Как видно, похожие закономерности проявляются в печени и почках крыс (см. табл. 2). В обоих случаях 4-кратный иммобилизационный стресс вызывает активацию ПОЛ, выраженность которой уменьшается под действием кеналога. Кеналогобусловленные сдвиги ПОЛ у контрольных животных имеют органо-специфический характер. Введение кеналога контрольным кры-

сам увеличивает содержание гептанрастворимых ДК в почках на фоне одновременного уменьшения уровня изопропанолрастворимых липопероксидов. Этот сдвиг может быть связан с дефицитом ограничительной регуляции фосфолипазы A_2 эндогенными ГКГ, уровень которых снижается при введении фармакологических доз глюкокортикоидного препарата. Подобный механизм описан в литературе как причина развития стероидных язв желудка [10]. Важно подчеркнуть, что стрессогенное снижение чувствительности к ГКГ препятствует кеналогиндуцированной модуляции ПОЛ в почках (см. табл. 2). Кеналогиндуцированное нарастание уровня ДК в гептановой фазе липидного экстракта печени сопровождается одновременным снижением содержания КД и СТ, что отражает замедление окислительной деградации ацилгидроперекисей и их конверсии во вторичные интермедиаты липопероксидации. Предварительный стресс усугублял этот сдвиг и приводил к параллельному нарастанию уровня изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ.

Стрессогенное усиление ПОЛ в печени и почках было связано с увеличением активности МАО: 4-кратная иммобилизация крыс приводила к достоверному нарастанию активности фермента в почках и вызывала аналогичную тенденцию в печени (см. табл. 2). При этом у стрессированных животных содержание гептанрастворимых ДК в почках прямо коррелировало с активностью МАО в них ($r = 0,65$; $p < 0,05$), а активность МАО в печени — с уровнем гептанфильных КД и СТ в этом органе ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что введение кеналога предварительно стрессированным животным приводило к параллельному снижению активности МАО и уровня липопероксидов в печени и почках, как и в мозге (см. табл. 2). Это свидетельствует об органо-неспецифическом характере МАО-зависимой активации ПОЛ на фоне постстрессорного снижения чувствительности к ГКГ.

Не исключено, что активация МАО и ПОЛ в печени и почках тоже играет определенную роль в развитии стрессогенных расстройств поведения. Такая возможность иллюстрируется положительной корреляцией анксиогенной дефекации с активностью МАО печени ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и отрицательной корреляцией с содержанием гептанфильных ДК ($r = -0,69$; $p < 0,05$) в почках крыс, получавших кеналог после стресса.

В целом полученные результаты позволяют рассматривать стрессиндуцированное снижение чувствительности к ГКГ как фактор активации МАО, сопровождающейся усилением ПОЛ и анксиогенными расстройствами поведения. Сделанный вывод касается МАО-Б, определяемой использованным методом [2, 12] и являющейся основной формой фермента в мозге и печени у крысы и человека [16, 18]. Нельзя исключить также, что стрессогенное увеличение активности МАО-Б в некоторых тканях

может быть связано не только с ослаблением МАО-ингибиторного действия кортикостероидов, но и с усилением ГКГ-зависимой экспрессии фермента [13]. Такая возможность иллюстрируется нарастанием активности МАО в почках контрольных крыс после введения каналога (см. табл. 2).

Выводы

1. Повторные сеансы иммобилизационного стресса вызывают анксиогенные расстройства поведения крыс, сопровождающиеся снижением чувствительности животных к психотропным и тимусгипоплазирующим эффектам глюкокортикоидов.

2. Стрессиндуцированные расстройства поведения крыс сопровождаются увеличением активности МАО-Б и параллельным усилением липопероксидации в ткани головного мозга. Одновременно наблюдаются прирост активности МАО-Б в почках, а также накопление перекисленных липидов в печени и почках крыс.

3. Введение каналога (2 мг/кг) предотвращает постстрессорную активацию МАО-Б и ПОЛ, а также уменьшает выраженность анксиогенных расстройств поведения у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. // *Вопр. мед. химии.* — 1989. — № 1. — С. 127—131.
2. Волчегорский И. А., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И. // *Там же.* — 1991. — № 1. — С. 86—89.
3. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л. // *Изв. РАН. Сер. биол.* — 1998. — № 2. — С. 242—249.
4. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. // *Там же.* — 1999. — № 2. — С. 201—210.
5. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э., Мельников И. Ю. // *Рос. физиол. журн.* — 2000. — Т. 86, № 3. — С. 343—348.

6. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. — М., 1981.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб, 1995.
8. Кнолл Дж. // *Вопр. мед. химии.* — 1997. — № 6. — С. 482—493.
9. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // *Кардиология.* — 2000. — № 7. — С. 48—57.
10. Филаретова Л. П., Филаретов А. А. // *Физиол. журн.* — 1992. — Т. 78, № 10. — С. 77—83.
11. Цейликман В. Э., Пушкарёв В. П., Захаров Ю. М. и др. // *Там же.* — 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. Carlo P., Violani E., Del-Rio M. et al. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 711. — P. 175—183.
14. Dole V. P. // *J. Clin. Invest.* — 1956. — Vol. 35. — P. 150—154.
15. Gold P. W., Licinio J., Wong Ma-Li, Chrousos G. P. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1995. — Vol. 771. — P. 716—729.
16. Kalaria R. N., Mitchell M. Jo., Harik S. I. // *Brain.* — 1988. — Vol. 111. — P. 1441—1451.
17. Kaneko T., Baba N., Matsuo M. // *Life Sci.* — 1994. — Vol. 55. — P. 1443—1449.
18. Lewinsohn R., Bohm K. H., Glover V., Sandler M. // *Biochem. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 27. — P. 1857—1863.
19. McEwen B. S. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 33—44.
20. Parvez H., Parvez S. // *J. Neurochem.* — 1973. — Vol. 20. — P. 1011—1019.

Поступила 05.04.01

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64:614.253.8]:374

О. М. Двойнишникова, Е. В. Суркова, М. Ю. Дробижев, М. Б. Анциферов

ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Диабетологический центр Комитета здравоохранения Москвы

В настоящее время обучение является базисным компонентом лечения больных сахарным диабетом (СД) в большинстве стран мира. В отчете рабочей группы Европейского бюро ВОЗ по разработке программ терапевтического обучения больных с хроническими заболеваниями определены основные цели обучения: формирование у пациентов навыков саморегуляции применительно к их хроническому заболеванию и адаптации к лечению; повышение (сохранение) "качества жизни"; сокращение расходов медицинских учреждений, личных расходов больных и общества в целом на лечение осложнений [13]. Цели лечения при СД — максимальная нормализация обменных процессов, необходимость которой доказана проспективными многолетними исследованиями: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [59] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [61, 62]. Достижение столь жестких терапевтических целей сопряжено со значительными трудностями, так как эффективность контрольных и лечебных мероприятий при диабете всегда опосредована поведением больного. Иными словами, требуется не только положительное восприятие пациентом рекомендаций врача, внутреннее согласие с ними, но и постоянное претворение этих рекомендаций в жизнь, включая анализ конкретной ситуации и принятие самостоятельных решений в отношении заболевания. Обязательным условием адекватного поведения

больного, связанного с диабетом, является обучение, организованное на высоком научно-методическом уровне.

Обучение при хронических заболеваниях уже имеет собственную историю. В 20-х годах XX столетия отдельные диabetологи применяли обучение пациентов (Джослин в США, Рома в Португалии, Лоуренс в Великобритании). В конце 20-х — начале 30-х годов Карл Штольте разработал и пропагандировал "гибкую" инсулинотерапию, которую теперь называют интенсифицированной. Основой терапевтической концепции К. Штольте было требование добиваться компенсации обмена веществ (аглюкозурии) с помощью самостоятельных определений глюкозурии и введения дозы инсулина короткого действия перед основными приемами пищи в зависимости от результата определения содержания сахара в моче и предстоящего приема углеводов. Соблюдение этих правил требовало интенсивного обучения пациентов [6]. Потребовалось более 50 лет, чтобы практика обучения больных приняла характер интегрирующей части терапии диабета и получила повсеместное распространение. Начало этому положила работа L. Miller и соавт., которая обеспечила необходимые эпидемиологические доказательства того, что психосоциальный и обучающий подход может оказать помощь в лечении и снизить процент острых осложнений диабета [42].

В последующем обучение пациентов выделили в самостоятельный раздел медицины хронических заболеваний. Был соз-