

Н.Л.Колычева, А.В.Абрамов

Особенности содержания катехоламинов в надпочечных и поджелудочной железах крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: катехоламины, надпочечные железы, поджелудочная железа, сахарный диабет

Ключові слова: катехоламіни, надниркові залози, підшлункова залоза, цукровий діабет

Key words: catecholamines, suprarenal glands, pancreas, diabetes mellitus

В эксперименте изучены особенности содержания катехоламинов в надпочечных и поджелудочной железах крыс в различные сроки развития экспериментального сахарного диабета. Показано, что острая гипогликемия приводит к увеличению функциональной активности катехоламинергической системы в изучаемых структурах. Начальный период развития диабета характеризуется фазной динамикой изменения концентрации биогенных аминов в плазме, надпочечных и поджелудочной железах с доминированием содержания адреналина в пуле катехоламинов

В експерименті вивчені особливості вмісту катехоламінів у надниркових та підшлунковій залозах щурів в різні строки розвитку експериментального цукрового діабету. Показано, що гостра гіпоглікемія призводить до збільшення функціональної активності катехоламінергічної системи у вивчаємих структурах. Початковий період розвитку діабету характеризується фазною динамікою зміни концентрації біогенних амінів в плазмі, надниркових та підшлунковій залозах з домінуванням вмісту адреналіну в пулі катехоламінів.

Peculiarities of catecholamines contain in rat's suprarenal glands and pancreas in different stages of the experimental diabetes mellitus development was learned in experiment. It was revealed that acute hypoglycemia resulted in the increase of catecholaminergic system activity in studied structures. Subsequently we could observe that the early stage of the diabetes development was characterized the phase dynamics of biogenic amines concentration in plasma, suprarenal glands and pancreas with dominating content of adrenalin in catecholamine pool.

Гормоны в целостном организме выступают не только как биологические регуляторы физиологических функций клеток различных органов и тканей, но и как универсальные мессенджеры межсистемных взаимодействий. Последнее их свойство наиболее ярко проявляется во взаимодействии нервной, иммунной и эндокринной систем, играющих ключевую роль в механизмах адаптации организма к действию экзогенных и эндогенных факторов различного генеза, а также всем формам стресса. Нет сомнений относительно роли катехоламинов в формировании ответной реакции организма на воздействие стрессорного фактора. На современном этапе изучения патогенеза сахарного диабета большое значение придается влиянию нейроэндокринной системы на пути и механизмы регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. Показана роль гипоталамических нейропептидов в модуляции синтеза и секреции инсулина в норме и при экспериментальном сахарном диабете [1,2]. Гипергликемическая направленность эффектов катехоламинов хорошо известна, но, тем не менее, нет однозначных данных о роли катехоламинергической системы в данном

процессе. Ее роль чрезвычайно велика, ведь именно она обеспечивает адаптацию организма к острому и хроническому стрессу различного генеза, реагируя на стрессорные воздействия усилением синтеза и секреции катехоламинов [3,4,5]. В доступной литературе отсутствуют данные о распределении биогенных аминов (адреналина и норадреналина) в надпочечных и поджелудочной железах, плазме крыс в различные сроки развития диабета.

Цель работы – изучение содержания катехоламинов в надпочечных и поджелудочной железах крыс в различные сроки развития экспериментального сахарного диабета.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 60 самцах белых лабораторных крыс. Сахарный диабет моделировали однократным внутривентральным введением стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 50 мг/кг. Интактных самцов использовали в качестве контроля. Животные имели свободный доступ к пище и воде, а в первые сутки после индукции диабета воду заменяли 20% раствором сахарозы. Для проведения биохимических исследований животных выводили из эксперимента декапитацией под тиопенталнатриевым наркозом (40 мг/кг). Уровень глюкозы в венозной крови определяли глюкозооксидазным методом, концентрацию инсулина - иммуноферментным методом набором фирмы DRG (США). В плазме, гомогенатах поджелудочной и надпочечных желез оценивали концентрацию адреналина и норадреналина флюорометрически по запатентованной авторами методике [6]. Полученные экспериментальные данные обрабатывали параметрической *t*-статистикой Стьюдента, считая достоверными отличия в сравниваемых группах при $P_{ST} < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Использование стрептозотоцина для индукции экспериментального сахарного диабета приводит к массовой гибели β -клеток панкреатических островков и высвобождению из них инсулина, что проявляется выраженной гипогликемией в первые сутки (*табл. 1*), несмотря на то, что животные в это время получали для питья 20% раствор сахарозы. Острую гипогликемию следует рассматривать как стрессорный фактор, и поэтому вполне ожидаемой была реакция катехоламинергической системы надпочечников, которая характеризовалась увеличением содержания адреналина на 32,7% ($P_{ST} < 0,05$), при снижении концентрации норадреналина на 14% ($P_{ST} < 0,05$). При этом адреналин/норадреналиновый коэффициент достоверно увеличивался в пользу адреналина (*табл. 2*).

Содержание глюкозы и инсулина в плазме крыс с экспериментальным сахарным диабетом (M±m)

Биохимические показатели	Интактные животные	Сахарный диабет			
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Глюкоза плазмы, мМоль/л	3,65±0,08	2,53±0,12*	9,27±0,35*	7,10±0,23*	7,86±0,26*
Инсулин плазмы, мкМЕ/мл	1,41±0,04	2,78±0,14*	0,93±0,06*	1,21±0,02*	1,23±0,07*

Примечание: (m)-достоверные изменения ($P_{ST} < 0,05$) по отношению к контролю

Концентрация катехоламинов в плазме, гомогенатах поджелудочной и надпочечных желез крыс с экспериментальным сахарным диабетом (M±m)

Биохимические показатели	Интактные животные	Сахарный диабет			
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Надпочечные железы, нМ/г	115,8±6,7 133,8±8,7	153,7±4,1* 115,2±3,8*	102,8±4,2 108,4±4,8*	99,3±2,7* 83,5±2,5*	129,2±2,9 116,9±3,6
Коэффициент адреналин/норадреналин в надпочечных железах	0,87±0,03	1,34±0,03*	0,95±0,01*	1,19±0,04*	1,11±0,02*
Поджелудочная железа, нМ/г	30,6±1,1 29±1,1	44,7±1,5* 38,8±1,8*	32,2±3,3 34,1±3,9	37,2±1,8* 29,7±1,3	48,8±1,5* 46±1,1*
Коэффициент адреналин/норадреналин в поджелудочной железе	1,06±0,02	1,28±0,01*	0,96±0,03*	1,25±0,02*	1,06±0,02
Плазма, нМ/л	5±0,1 5,2±0,04	6,6±0,1* 5,5±0,1*	6,4±0,2* 5,7±0,1*	4,7±0,1* 5,5±0,1*	6,3±0,1* 5,6±0,1*
Коэффициент адреналин/норадреналин в плазме	1,07±0,02	1,21±0,02*	1,15±0,02*	0,85±0,02*	1,13±0,02

Примечание: (m)-достоверные изменения ($P_{ST} < 0,05$) по отношению к контролю; в числителе указана концентрация адреналина, а в знаменателе-норадреналина.

Известно, что в медуллярной зоне надпочечников крыс преобладает содержание норадреналина [7]. Учитывая биохимический цикл синтеза катехоламинов, полученные результаты свидетельствуют об усилении ферментозависимой конверсии норадреналина в конечный продукт – адреналин, при этом суммарное содержание моноаминов в надпочечниках через сутки после индукции диабета практически не изменялось. Подобная реакция характерна для острой гипогликемии, вызванной инфузией инсулина, и отражает усиление синтеза катехоламинов в мозговом слое надпочечных желез с последующим их поступлением в кровотоки [8], что в свою очередь подтверждалось повышением концентрации адреналина в плазме на 12%, а норадреналина – на 10%. Свидетельством повышения функциональной активности мозгового слоя надпочечников было увеличение численности эндокриноцитов на 9% ($P_{ST} < 0,05$) через сутки после индукции диабета, что было показано в ранее проведенных нами исследованиях [9]. Эндокриноциты медуллярной

зоны обладают выраженной пролиферативной активностью и у интактных крыс 40% клеток обновляется примерно за 70 дней [10]. Это объясняет способность мозгового слоя надпочечников к быстрому увеличению клеточной популяции на фоне гипогликемии, являющейся результатом гиперинсулинемии, и стимулирующей секрецию гормонов антагонистов инсулина, к которым в частности и относятся адреналин и норадреналин. В этот же период развития диабета отмечалось увеличение содержания катехоламинов в гомогенатах поджелудочной железы: адреналина - на 14,6%, а норадреналина - на 13,3%.

Дальнейшее развитие патологического процесса с 3-х по 10-е сутки после индукции сопровождалось повышением концентрации глюкозы в крови более чем на 7,0 мМоль/л с ранним пиком гипергликемии на 3-и сутки, что совпадает с данными о гликемическом профиле в ранние сроки развития стрептозотоцин-индуцируемого диабета у крыс [11]. К 7-м суткам в надпочечниках концентрация адреналина снижалась на 14,2% ($P_{ST} < 0,05$), а норадреналина на 37,6% ($P_{ST} < 0,05$), по сравнению с ин-

тактными животными. Это свидетельствовало о постепенном снижении процессов биосинтеза в эндокриноцитах медуллярной зоны надпочечников и характеризовалось отрицательной корреляционной зависимостью между уровнем гликемии и концентрацией адреналина ($r = 0,82$). Одновременно снижалась концентрация адреналина в плазме на 11,7%, в то время как его содержание в гомогенатах поджелудочной железы интактных животных было выше на 12% ($P_{ST} < 0,05$). Однако к 10-м суткам течения диабета концентрация катехоламинов в надпочечниках, в том числе и суммарный показатель их содержания, соответствовали уровню интактных крыс ($P_{ST} > 0,05$). Сходные данные ранее отмечали у половозрелых крыс линии ВВ с генетическим диабетом, у которых не выявили существенных отличий в содержании катехоламинов надпочечников по сравнению с интактными крысами линии Вистар [12]. Тем не менее, наши данные свидетельствуют об изменении метаболизма катехоламинов в надпочечниках при диабете в сторону преобладания синтеза адреналина, по сравнению с образованием норадреналина у интактных крыс.

Вместе с тем, в поджелудочной железе к 10-м суткам течения диабета концентрация адреналина и норадреналина оставалась увеличенной примерно на 60% ($P_{ST} < 0,05$) по сравнению с интактными животными, а в плазме данный показатель соответственно был выше на 14% ($P_{ST} < 0,05$) и 8% ($P_{ST} < 0,05$).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют четкую тенденцию к уменьшению эндокринной функции мозгового вещества надпочечников в ответ на формирование диабетической гипергликемии, что, по-видимому, отражает компенсаторную реакцию хромоаффинной ткани, направленную на ограничение гипергликемического действия катехоламинов. Вместе с тем, сохранение высоких значений моноаминов в ткани поджелудочной железы и в плазме диабетических крыс свидетельствует об участии катехоламинергической системы организма в общем нейроэндокринном ответе на системное нарушение углеводного гомеостаза.

Выводы

1. Острая гипогликемия, обусловленная стрептозотцин-индуцируемой гибелью β -клеток и гиперинсулинемией, приводит к увеличению функциональной активности катехоламинергической системы надпочечных и поджелудочной желез, что проявляется высоким содержанием гормонов в гомогенатах и повышенной концентрацией в плазме.

2. Начальный период развития экспериментального диабета сопровождается фазной динамикой изменения концентрации биогенных аминов в плазме, надпочечных и поджелудочной железах с доминированием содержания адреналина в пуле катехоламинов.

3. Формирование диабетической гипергликемии сопровождается некоторой депрессией содержания моноаминов в надпочечниках при сохранении их высокой концентрации в плазме и поджелудочной железе.

Литература

1. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В., Жулинский В.А. Участие различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета у крыс // Пробл. эндокринологии. - 1995. - Т.39, №5. - С.34-37.

2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Жулинский В.А., с соавт. Коррекция иммуно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов // Клін. експерим.патологія. - 2004. - №2, ч.1. - С.120-123.

3. Roske I., Hughes M.E., Newson P. et al. Effect of chronic intermittent immobilization stress on Fos-like immunoreactivity in rat brain and adrenal medulla // *Stress*. - 2002, Vol. 4, No.5. - P.277-283.

4. Sabban E.L., Hebert M.A., Liu X., Nankova B., Serova L. Differential effects of stress on gene transcription factors in catecholaminergic systems // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* - 2004. - Vol.1032. - P.130-140.

5. Пшеничкова М.Г., Попкова Е.В., Бондаренко А.Н. с соавт. Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияние адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2002. - Т.88, №4. - С.485-494.

6. Патент України № 11450, G01N33/48. Спосіб визначення адреналіну та норадреналіну в одній пробі біологічного матеріалу / Колесник Ю.М., Бєленічев І.Ф., Абрамов А.В., та співавтор. // Дата видачі 15.12.2005. Опубл. - 2005. - №12.

7. Role L.W., Perlman R.L. Catecholamine uptake into isolated adrenal chromaffin cells: inhibition of uptake by acetylcholine // *Neuroscience*. - 1983. - Vol.10. - P.987-996.

8. Vommer R.R., Balcita-Pedicino J.J., Debnam A.J., Edwards D.J. Adrenal medullary catecholamine secretion patterns in rats eroded by reflex and direct neural stimulation // *Clin. Exp. Hypertens*. - 2000. - 22, 7-8. - P.705-715.

9. Абрамов А.В., Кольчева Н.Л., Колесник Ю.М. Особенности синтеза белка c -Fos и катехоламинов эндокриноцитами мозгового вещества надпочечных желез при сахарном диабете. // Патологія. — 2008. — Т.5, №1. — С.68 — 71.

10. Verhofstad A.A.J. Kinetics of adrenal medullary cells // *J. Anat.* - 1993. - Vol.183. - P.315-326.

11. Орловский М.А. Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете // Патологія. - 2004. - Т.1, №1. - С.52-56.

12. Wilke R.A., Riley D.A., Lelkes P.I., Hillard C.J. Decreased catecholamine secretion from the adrenal medullae of chronically diabetic BB-Wistar rats // *Diabetes*. - 1993. - Vol.42, No.6. - P.862-868.

Сведения об авторах:

Н.Л.Кольчева, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии;
А.В.Абрамов, д.мед.н., профессор кафедры патологической физиологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Кольчева Наталья Леонидовна, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии. Тел.: (0612)34-26-31