

Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, О.В. Ганчева, Н.М. Ковалев, Т.А. Грекова, Т.В. Иваненко

Состояние нейроэндокринной регуляции эндокринной функции панкреатических островков при нарушении толерантности к глюкозе

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: нейроэндокринная система, диабет, нарушение толерантности к глюкозе.

В обзоре дан краткий анализ результатов многолетних исследований, проведенных на кафедре патофизиологии Запорожского государственного медицинского университета и посвященных изучению нейроэндокринных механизмов патогенеза сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе в эксперименте.

Стан нейроендокринної регуляції ендокринної функції панкреатичних острівців при порушенні толерантності до глюкози

Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, О.В. Ганчева, М.М. Ковальов, Т.А. Грекова, Т.В. Иваненко

В огляді подано короткий аналіз результатів багаторічних досліджень, проведених на кафедрі патофізіології Запорізького державного медичного університету й присвячених вивченню нейроендокринних механізмів патогенезу цукрового діабету і порушення толерантності до глюкози в експерименті.

Ключові слова: нейроендокринна система, діабет, порушення толерантності до глюкози.

Патологія. – 2011. – Т.8, №2. – С. 4–5

Neuroendocrine regulation of endocrine pancreatic islets in the case of glucose tolerance disturbance

Yu.M. Kolesnik, A.V. Abramov, O.V. Gancheva, N.M. Kovalyov, T.A. Grekova, T.V. Ivanenko

The review contains brief analysis of the results of long-term investigations that were carried out in Pathophysiology department of Zaporozhye State Medical University. The aim of investigations was to study neuroendocrine mechanisms of diabetes mellitus and disturbance of glucose tolerance pathogenesis.

Key words: neuroendocrine system, diabetes, glucose tolerance.

Pathologia. 2011; 8(2): 4–5

Высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом 1 и 2 типов во всем мире в настоящее время приобрели характер неинфекционной эпидемии, а смертность населения, обусловленная осложнениями, вызванными длительным течением диабета, устойчиво занимает 3 место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Полиэтиологичность сахарного диабета 1 и 2 типов обуславливает необходимость дальнейшего уточнения его патогенеза и механизма развития вторичной патологии органов и тканей, вызванных длительной гипергликемией.

Цель работы

Коллектив кафедры патофизиологии Запорожского государственного медицинского университета более 20 лет занимается данной проблемой, и в этой статье вкратце обобщены основные полученные научные данные.

Материалы и методы исследования

В исследованиях использовали современные иммуногистологические методы, позволяющие установить функциональные свойства отдельных клеточных компонентов нейроэндокринной системы организма, оценить особенности клеточной пролиферации по включению специфического маркера синтеза ДНК бромдезоксипуридина, определить тонкие механизмы программируемой клеточной гибели с помощью количественного определения белков Bcl2 и p53 [1]. Разработаны оригинальные методические подходы по выявлению особенности биосинтеза, секреции и транспорта регуляторных нейропептидов в мозге [2], а также методы оценки функционального состояния эндокринной функции поджелудочной железы [3].

Результаты и их обсуждение

Исследование возрастного аспекта функциональной активности панкреатических островков крыс линии Вистар показало [4,5], что удельное количество (плотность) эндокриноцитов с возрастом изменяется. После рождения поджелудочная железа характеризуется наибольшей плотностью бета- и альфа-эндокриноцитов эмбрионального типа, численность которых благодаря апоптозу прогрессивно снижается ко 2 неделе жизни и только после месячного возраста количество этих клеток постепенно увеличивается, достигая максимальных значений к половозрелому возрасту (4–5 месяцев). Вместе с тем, плотность популяции бета- и альфа-эндокриноцитов «взрослого» типа примерно в 2–2,5 раза меньше аналогичного показателя при рождении, а с возрастом, после 7 месяцев жизни, наблюдалось умеренное снижение численности этих клеток. Наряду с этим, численность дельта-клеток была максимальной у однопольных крыс, а по мере достижения возраста 6–7 месяцев снижалась, оставаясь постоянной вплоть до старости (18–24 месяцев). Полученные данные, по нашему мнению, важны для понимания механизмов развития нарушения толерантности к глюкозе при действии патологических факторов.

Проведенные исследования патогенеза сахарного диабета (аналогичного диабету 1 типа человека), индуцированного в эксперименте однократным введением стрептозотцина (50 мг/кг внутривенно), показали, что действие бета-цитотоксических факторов индуцирует некроз и апоптоз бета-клеток, приводит к

прогрессирующему уменьшению численности инсулин-синтезирующих клеток и компенсаторной пролиферации глюкогон- и соматостатин-синтезирующих эндокриноцитов в динамике 5-недельного периода развития патологического процесса [6]. Характерно, что апоптоз бета-клеток сопровождается прогрессивным снижением синтеза антиапоптотического белка Bcl2 при сохранении уровня синтеза проапоптотического белка p53. При этом в панкреатических островках снижается интенсивность пролиферативных процессов эндокриноцитов. Подобные изменения эндокринного статуса приводят к снижению концентрации инсулина в крови и неуклонному нарастанию концентрации глюкозы.

Кроме прямого повреждающего действия бета-цитотоксических факторов, индуцирующих развитие диабета 1 типа, в роли триггерного механизма в индукции эндокринных и метаболических нарушений могут выступать генетические и негативные средовые факторы. Экспериментально установлено, что у потомков самок линии Wistar с экспериментальным гестационным диабетом (ЭГД), а так же у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, наблюдается однотипная направленность биохимических, эндокринных и иммунологических нарушений, зависящих от возраста животных и от уровня базальной гликемии [7,8]. Так, если у потомков самок с ЭГД до периода полового созревания наблюдается нормальный тип гликемической кривой в ответ на глюкозную нагрузку, то в пубертатный период – гиперинсулинемический тип, а после периода полового созревания формировался диабетический тип гликемической кривой [8,9]. Изменения эндокринной функции панкреатических островков у потомков самок с ЭГД характеризовались нарушением возрастного морфогенеза, нарушением синтетической и секреторной активности бета-клеток, снижением их резистентности к повреждающему фактору стрептозотцину и высокой летальностью после его введения [8,9]. Нарушения углеводного и жирового обмена у этих животных сопровождались существенным изменением гормонально-цитокинного статуса. При этом, по мере прогрессирования нарушений в углеводном обмене и формирования стойкой тощачковой гипергликемии отмечалось снижение активности катехоламинергической системы на фоне гиперпродукции кортикостерона, а также дисбаланс в про- и противовоспалительных цитокинов в крови [10].

У крыс линии SHR со спонтанной гипертензией с возрастом также отмечалось нарушение толерантности к глюкозе и, в последующем, тощачковая гипергликемия. При этом, по мере роста уровня базальной гликемии у животных формируется гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, изменяется тип гликемической кривой по диабетическому типу, увеличивается индекс инсулинорезистентности НОМА. Изменения в глюкозном гомеостазе сопровождаются существенной морфофункциональной перестройкой инсулярного аппарата панкреатических островков в виде уменьшения площади островков, снижением численности бета-клеток и их резистентности к повреждающему фактору – стрептозотцину [7].

В нейросекреторных ядрах гипоталамуса крыс-самцов, потомков самок с ЭГД и крыс линии SHR, в зависимости от уровня гликемии и выраженности нарушений биохимических показателей в крови, изменяется активность нейропептид-Υ-ергической системы и степень экспрессии гена c-fos, которые повышаются в аркуатных ядрах и снижается в субъядрах паравентрикулярных и вентромедиальных ядер [11].

Несмотря на однотипные и однонаправленные изменения в жировом обмене, гормонально-цитокинном статусе и инсулярном аппарате, морфофункциональное состояние нейросекреторных гипоталамических центров изменяется не так однозначно и зависит от возраста животных и степени нарушения толерантности к глюкозе [11]. При этом наблюдается повышение экспрессии транскрипционного фактора белка c-Fos в паравентрикулярных (ПВЯ) и аркуатных (АРЯ) ядрах гипоталамуса в сочетании с дефектом его экспрессии в вентромедиальных (ВМЯ) ядрах. Состояние нейропептид-Υ-ергической системы гипоталамуса в начале формирования нарушений в углеводном гомеостазе характеризуется ее активацией в АРЯ и снижением в ВМЯ на фоне усиления секреции нейрогомона в срединное возвышение гипоталамуса. Формирующиеся стойкие нарушения в углеводном обмене сохраняют высокую активность системы в АРЯ, но приводят к нарушению секреции нейропептида по терминалям срединного возвышения. При этом наблюдается депрессия активности нейронов крупноклеточных и мелкоклеточных субъядер ПВЯ и ВМЯ при сохранении относительно высокой активности нейронов вентролатеральных субъядер АРЯ [11].

Таким образом, нейроэндокринные гипоталамические структуры путем динамичных перестроек регуляторных систем как внутри, так и вне гипоталамических уровней поддерживают организм в состоянии стабильности и в условиях влияния патогенных факторов. Вместе с тем, формирование дисрегуляторных нарушений в гипоталамусе нарушает гармоничную координацию контуров регуляции субстратного, гормонально-цитокинного и гипоталамического уровней, что способствует прогрессированию нарушений в углеводном и жировом обменах и формированию стойких нарушений метаболических процессов в организме.

Выводы

Развитие сахарного диабета приводит к нарушению возрастного морфогенеза панкреатических островков с динамическим изменением плотности популяции эндокриноцитов различного типа, торможением их пролиферации, подавлением экспрессии антиапоптотического белка Bcl2.

Нарушение толерантности к глюкозе и/или развитие диабета приводит к дисрегуляторным нарушениям в нейросекреторных ядрах гипоталамуса, которые сопровождаются динамическим изменением экспрессии транскрипционного фактора c-Fos, синтеза и секреции нейропептидов.

Литература

1. Колесник Ю.М. Изучение проявлений апоптоза при стрептозотциновом диабете / Колесник Ю.М., Орловский М.А., Трайлин А.В. // Физиол. журн. – 2003. – Т. 49, №5. – С. 70–76.

2. *Kolesnik Y.M.* Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / *Kolesnik Y.M., Orlovsky M.A.* // *Microscopy and Analysis.* – 2002. – №5. – P. 12–14.
3. *Колесник Ю.М.* Количественная оценка активности процессов синтеза и секреции инсулина в В-эндокриноцитах панкреатических островков / *Колесник Ю.М., Орловский М.А., Абрамов А.В.* // *Морфология.* – 2002. – Т. 122, №5. – С. 70–73.
4. *Абрамов А.В.* Особенности влияния хронического пренатального стресса на структурно-функциональную организацию бета-эндокриноцитов / *Абрамов А.В., Тихоновская М.А., Колесник Ю.М.* // *Кліні. та експерим. патологія.* – 2004. – №2, ч. 1. – С. 176–179.
5. *Колесник Ю.М.* Морфофункциональное состояние островков Лангерганса интактных самцов крыс линии Wistar в возрастном аспекте / *Колесник Ю.М., Грекова Т.А.* // *Патологія.* – 2009. – Т. 6, №2. – С. 73–78.
6. *Колесник Ю.М.* Изменение эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование) / *Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В.* // *Морфология.* – 1996. – №1. – С. 91–94.
7. *Колесник Ю.М.* Крысы линии SHR со спонтанной гипертонией как модель для изучения метаболических нарушений / *Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Камышный А.М., Ганчева О.В.* // *Запорожский мед. журн.* – 2007. – Т. 40, №1. – С. 5–9.
8. *Колесник Ю.М.* Дисфункция бета-клеток панкреатических островков у мужского потомства самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / *Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Ганчева О.В., Камышный А.М.* // *Запорожский мед. журн.* – 2007. – Т. 41, №2. – С. 5–9.
9. *Ганчева О.В.* Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / *Ганчева О.В.* // *Кліні. та експерим. патологія.* – 2009. – Т. 8, №4. – С. 15–19.
10. *Ганчева О.В.* Особенности цитокинового статуса при формировании метаболических нарушений у экспериментальных животных / *Ганчева О.В.* // *Укр. мед. альманах.* – 2009. – Т. 12, №6. – С. 51–53.
11. *Ганчева О.В.* Особенности возрастной динамики функциональной активности нейронов аркуатного ядра гипоталамуса у самок крыс линии Вистар / *Ганчева О.В.* // *Український морфологічний альманах.* – 2009. – Т. 7, №4. – С. 14–17.

Сведения об авторах:

Колесник Ю.М., д. мед. н., профессор, ректор ЗГМУ, зав. каф. патологической физиологии.

Абрамов А.В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Ганчева О.В., д. мед. н., доцент каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Ковалев Н.М., к. мед. н., доцент каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Грекова Т.А., ассистент каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Иваненко Т.В., ассистент каф. патологической физиологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Абрамов Андрей Владимирович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ. Тел.: (061) 233 60 09. E-mail: abramov@zsmu.pp.ua

УДК 612.616.31:616-053.7-092.19.9:612.62

А.Г. Резников¹, Н.Д. Носенко¹, П.В. Синицын¹, Л.В. Тарасенко¹,
Л.И. Полякова¹, А.А. Лимарева¹, И.Ю. Ганжий²

Половое развитие самок крыс в условиях воздействия хронического стресса и избытка андрогенов в пубертатный период

¹Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины, г. Киев,

²Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины

Ключевые слова: хронический стресс, андрогенизация.

Цель работы: изучить влияние хронического стресса (ежедневная 30-минутная иммобилизация) с 35-го по 45-й день жизни и его сочетания с андрогенизацией (имплантация капсул с тестостероном на 33-й день жизни) на сроки полового созревания и состояние репродуктивной системы самок крыс в возрасте 2,5–3 мес.: регулярность и структуру эстральных циклов, половое поведение, активность ароматазы и 5 α -редуктазы в гипоталамусе и яичниках, содержание тестостерона, андростендиона и кортикостерона в плазме крови, гистологическое строение яичников.

Андрогенизация приводила к повышению уровня тестостерона и снижению андростендиона в плазме крови, увеличению ароматазной активности в яичниках, развитию олиго- или ановуляторного состояния, характеризующегося нарушением или прекращением эстральных циклов, резким уменьшением количества или отсутствием постовуляторных желтых тел, обра-

зованием кист, разрастанием интерстициальной ткани в яичниках. Вместе с тем, андрогенизация не вызывала существенных изменений активности ароматазы в гипоталамусе и 5 α -редуктазы в гипоталамусе и яичниках, а также не влияла на формирование полового поведения по женскому типу: все подопытные самки демонстрировали активное процептивное и рецептивное поведение и имели близкие к контрольным лордозные коэффициенты. Уровень кортикостерона в плазме крови сохранялся на нормальном уровне у всех подопытных животных. За исключением некоторых нарушений регулярности эстральных циклов, стрессирование крыс не вызывало существенных изменений репродуктивной системы.

Выводы: стрессирование на фоне андрогенизации задерживало половое созревание, увеличивало количество овариальных кист в яичниках, в то же время, ослабляло негативные последствия андрогенизации относительно половой цикличности у молодых животных.