

ВЛИЯНИЕ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА НА ОБМЕН УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ БИОПОЛИМЕРОВ В ПЕЧЕНИ И СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ

С.В. Протасова, Е.Г. Бутолин, А.В. Оксюзян

(Ижевская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Бутолин)

Резюме. Определяли концентрацию углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс с различной устойчивостью к стрессу при аллоксановом диабете. При помощи теста в «открытом поле» выделяли две группы животных: стресс-устойчивые и стресс-неустойчивые. Инсулинзависимый сахарный диабет у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата в дозе 170 мг/кг массы тела животного. Наблюдали увеличение концентрации гликозаминогликанов в печени в обеих группах животных, достигающее максимума на 30 день опыта. В обмене сиалогликопротеинов слизистой оболочки желудка преобладали катаболические процессы, наиболее выраженные на 45 день экспериментального диабета.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, гликозаминогликаны, сиалогликопротеины, стресс-устойчивые, стресс-неустойчивые.

INFLUENCE OF ALLOXANIC DIABETES ON CARBOHYDRATE-CONTAINING BIOPOLYMERS EXCHANGE IN LIVER AND GASTRIC MUCOUS MEMBRANE IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO STRESS

S. V. Protasova, E. G. Butolin, A. V. Oksuzyan

(Ishchinsk State Medical Academy)

Summary. Concentration of carbohydrate-containing biopolymers of the connective tissue in liver and gastric mucous membrane in rats with different resistance to stress in alloxanic diabetes has been determined. By means of «open fields» test two groups of animals were divided into stress-resistant and unresistant to stress. Insulin-dependent diabetes mellitus in rats was simulated by single subcutaneous injection of alloxan tetrahydrate in the dose of 170 mg/kg of animal's weight. The increase of glycosaminoglycans concentration in liver of both groups of animals reaching its maximum to the 30-th day of the experiment has been observed. In the exchange of sialoglycoproteins of the gastric mucous membrane catabolic processes have prevailed, mainly expressed to the 45-th day of the experimental diabetes.

Key words: alloxanic diabetes, glycosaminoglycans, sialoglycoproteins, stress-resistant, unresistant to stress.

Сахарный диабет является третьей по распространенности нозологией в мире. Известно, что при данном заболевании в патологический процесс вовлекаются все органы, ткани и функциональные системы организма. Экспериментально доказано, что у больных сахарным диабетом возникают нарушения метаболизма соединительной ткани. Предполагают, что в условиях относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности нарушается нормальное динамическое равновесие между синтезом и распадом углеводно-белковых соединений основного вещества [2,3].

Биохимические изменения, возникающие в органах и тканях при сахарном диабете, трактуются как окислительный стресс [4]. Это объясняется схожестью изменений, возникающих в органах и тканях при эмоциональном стрессе и при данной патологии. Целый ряд признаков, таких как активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, гиперпродукция контринсулярных гормонов, нарушения углеводного, липидного, белкового и других обменов, а также вовлечение в неспецифическую реакцию всех органов и тканей объединяет сахарный диабет и стресс [1,7].

В ряде исследований показано, что в однотипных экспериментальных конфликтных ситуациях отчетливо выявляются животные как устойчивые, так и предрасположенные к эмоциональному стрессу [5]. Обнаружено, что у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу изменения морфофункциональной организации соединительной ткани выражены неодинаково [9].

Цель работы: изучить показатели обмена углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани печени и слизистой желудка у стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых крыс при экспериментальном сахарном диабете.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 48 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. в осенне-зимний пе-

риод. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (одобрительная форма комитета по биомедицинской этике от 24 февраля 2009 г., аппликационный №153). С целью прогностической оценки устойчивости животных к стрессогенным воздействиям, крыс предварительно тестировали в «открытом поле» [5] и выделяли две группы животных: стресс-устойчивые (СУ) и стресс-неустойчивые (СНУ). Инсулинзависимый сахарный диабет у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (Fluka Chemicals, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [8]. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Животных декапитировали утром натощак в динамике опыта на фоне кратковременного эфирного наркоза на 10, 20, 30, 45 и 60 дни эксперимента. В качестве контроля развития диабета определяли концентрацию глюкозы в плазме крови. В печени крыс исследовали следующие показатели: содержание суммарных гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуронидазную активность (ГАА). Анализ динамики изменений обмена сиалогликопротеинов (СГП) в слизистых наложениях желудка проводился по показателям свободных сиаловых кислот (ССК) и сиалидазной активности (СА).

Расчет статистических показателей проводился в программе Excel 2003. Полученные результаты представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями. Определение значимости различий полученных данных (р) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1), уровень глюкозы в плазме крыс значимо превышал контрольные значения на протяжении всего эксперимента. Максимальные значения данного показателя наблюдались на 10 день опыта для СУ и на 45 день – для СНУ

Концентрация глюкозы и уровень углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс при аллоксановом диабете (Ме [Qв;Qн])

Показатели	СУ, СНУ	Контроль n=8	Дни эксперимента				
			10 n=8	20 n=8	30 n=8	45 n=8	60 n=8
Плазма							
Глюкоза, ммоль/л	СУ	5,5 [5,2; 6,2]	9,8 [8,7;10,9]*	8,4 [8,0;8,9]*	7,9 [6,9;8,1]*	7,8 [7,5;8,9]*	7,8 [7,6;8,0]*
	СНУ	6,0 [5,6; 6,2]	8,7 [8,3;10,7]*	8,4 [8,0;8,4]*	7,5 [7,3;8,3]*	9,1 [8,9;9,5]*	7,6 [7,4;7,6]*
Печень							
Суммарные ГАГ, ммоль/кг	СУ	8,3 [8,0;8,7]	12,1 [12,0;12,2]*	17,3 [17,3;19,3]*	21,0 [20,7;21,3]*	18,3 [15,0;20,7]*	16,8 [16,7;17,0]*
	СНУ	9,6 [9,3;9,9]	8,4 [8,3;9,3]*	15,6 [14,9;16,0]*	16,5 [14,9;16,8]*	14,0 [13,9;14,4]*	12,8 [12,0;14,4]*
Гиалурон- идазная активность, мкмоль/г/ч	СУ	3,8 [3,4;4,2]	2,9 [2,5;4,2]	3,4 [2,9;3,4]*	4,4 [3,4;5,5]*	2,1 [2,1;2,5]*	3,4 [2,5;4,2]
	СНУ	3,4 [2,5;4,2]	3,4 [3,4;4,7]*	7,4 [6,8;7,6]*	2,3 [2,1;3,0]	1,7 [1,7;2,5]*	2,9 [2,5;3,4]
Слизистая желудка							
ССК, ммоль/кг	СУ	0,2 [0,2;0,2]	0,8 [0,7;0,8]*	0,6 [0,6;0,7]*	0,6 [0,6;0,6]*	0,8 [0,7;0,8]*	0,9 [0,5;0,6]*
	СНУ	0,3 [0,2;0,3]	0,9 [0,8;0,9]*	0,7 [0,7;0,7]*	0,7 [0,6;0,7]*	0,9 [0,8;0,9]*	0,6 [0,6;0,6]*
СА, ммоль/кг/ч	СУ	0,4 [0,3;0,4]	4,0 [3,8;4,1]*	2,1 [2,0;2,2]*	3,5 [3,5;3,6]*	4,6 [4,5;4,8]*	3,5 [3,3;3,6]*
	СНУ	0,4 [0,4;0,5]	4,6 [4,5;4,7]*	2,6 [2,5;2,8]*	4,0 [3,9;4,2]*	5,0 [4,9;5,1]*	3,9 [3,8;4,1]*

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

животных, составляя 9,8 [8,7; 10,9] ммоль/л ($p < 0,05$) и 9,1 [8,9; 9,5] ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно.

В гомогенате ткани печени на 10 день опыта у стресс-устойчивых крыс отмечалось возрастание концентрации ГАГ на 45,8% ($p < 0,05$) от контроля (с 8,3 [8,0; 8,7] до 12,1 [12,0; 12,2] ммоль/кг). Далее уровень гликозаминогликанов продолжал увеличиваться, достигая максимума к 30 дню, и составлял 21,00 [20,7; 21,3] ммоль/кг ($p < 0,05$). Гиалуронидазная активность на 10 день эксперимента была ниже контрольных значений на 23,7% ($p < 0,05$). Далее ГАА возрастала, достигая максимума на 30 день опыта (4,4 [3,4; 5,5] мкмоль/г/ч), что предшествовало снижению уровня ГАГ на 45 день опыта.

Для стресс-неустойчивых крыс наблюдалось незначительное понижение концентрации ГАГ в печени на 10 день опыта (с 9,6 [9,3; 9,9] до 8,4 [8,3; 9,3] ммоль/кг; $p < 0,05$). Дальнейшее повышение данного показателя достигало максимума на 30 день эксперимента (16,5 [14,9; 16,8] ммоль/кг; $p < 0,05$). Параллельно отмечалось увеличение гиалуронидазной активности в первые 20 дней аллоксанового диабета с 3,4 [2,5; 4,2] до 7,4 [6,8; 7,6] мкмоль/г/ч, ($p < 0,05$). Далее до 45 дня эксперимента наблюдалось снижение ГАА до 1,7 [1,7; 2,5] мкмоль/г/ч, ($p < 0,05$), что на 50,0% ниже значений контрольной группы.

С 45 по 60 дни опыта уровень ГАГ в печени снижался как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых животных, но не достигал контрольных показателей к концу эксперимента, оставаясь значительно выше контроля, в особенности у СУ крыс (на 102,4%; $p < 0,05$).

Как видно из полученных данных, на всем протяжении эксперимента уровень ССК возрастал у обеих

[4,9; 5,1] ммоль/кг/ч, ($p < 0,05$) – у СНУ животных.

При экспериментальном сахарном диабете наблюдалось увеличение концентрации суммарных гликозаминогликанов в печени как стресс-устойчивых, так и стресс-неустойчивых животных, достигающее максимума на 30 день опыта. Выявленные изменения в содержании ГАГ по степени выраженности менее значительны у СНУ крыс, в особенности во второй половине эксперимента. Накопление ГАГ преимущественно связывают с усилением фиброобразования ткани печени [10]. Возможно, такая динамика связана с более активным участием печени как в процессе синтеза, так и распада ГАГ. В то же время, в обмене СГП слизистой оболочки желудка прослеживалось преобладание катаболических реакций в поздние сроки эксперимента (45 день), более выраженное у СНУ животных. Значительные сдвиги в обмене сиалогликопротеинов слизистой желудка, выполняющих барьерную функцию могут, по-видимому, послужить фоном в развитии «стрессорных» повреждений последней. Учитывая то обстоятельство, что олигосахаридные участки молекулы СГП тканей человека незначительно отличаются от таковых в составе СГП крысы [6], можно предположить, что сходные изменения могут иметь место у людей при длительной травмирующей стрессовой ситуации и сахарном диабете.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об одностороннем нарушении метаболизма углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани при экспериментальном сахарном диабете как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 304 с.
2. Батинов А.А., Бутолин Е.Г. Влияние хлоридов на содержание гликозаминогликанов в крови и печени крыс при аллоксановом диабете // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81. №3. – С.192-194.
3. Дозорец Ю.Л., Огороков А.Н., Бобков В.Я. и др. Показатели состояния соединительной ткани и активность пентозного цикла обмена глюкозы при сахарном диабете // Советская медицина. – 1975. – № 6. – С.57-59.
4. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета // Проблемы эндокри-

нологии. – 1998. – Т. 44. №1. – С.43-52.

5. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45. №4. – С.775-780.

6. Кривова И.А., Селиванова Т.И., Лаптева Т.А. Структурно-функциональная организация защитного слизистого барьера пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1996. – №3. – С.21-24.

7. Лекомцев И.В., Логвиненко С.В., Бутолин Е.Г. Показатели обмена сиалогликопротеинов желудка крыс с экспериментальным диабетом // Патологическая фи-

групп животных. Причем, максимальное увеличение отмечалось на 10 и 45 дни, как у стресс-устойчивых, так и у стресс-неустойчивых крыс. Параллельно с этим имело место значимое увеличение СА, с максимальным ростом активности изучаемых ферментов на 10 и 45 дни соответственно с 0,4 [0,3; 0,4] до 4,0 [3,8; 4,1] ммоль/кг/ч, ($p < 0,05$) и 4,6 [4,5; 4,8] ммоль/кг/ч, ($p < 0,05$) – у СУ и с 0,4 [0,4; 0,5] до 4,6 [4,5; 4,7] ммоль/кг/ч, ($p < 0,05$) и 5,0

зиология и экспериментальная терапия. – 2002. – №4. – С.16-17.

8. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Проблемы эндокринологии. – 1987. – №4. – С.65-68.

9. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В.

Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс Август и Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – №6. – С.571-573.

10. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. – Л.: Медицина, 1969. – 376 с.

Информация об авторах: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, E-mail: prothome@yandex.ru; Протасова Светлана Владимировна – аспирант кафедры биохимии; Бутолин Евгений Германович – зав. кафедрой биохимии, д.м.н., профессор; Оксужан Артур Валериевич – аспирант кафедры биохимии.

© МЕНЬКОВ А.В. – 2010

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЗОБА С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ (ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВТОНОМИЕЙ УЗЛОВ)

А.В. Меньков

(Нижегородская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Б.Е. Шахов, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Овчинников)

Резюме. Изучены функциональные результаты хирургического лечения 154 больных с узловым токсическим зобом. На основании анализа результатов, обоснована необходимость дифференцированного подхода к выбору объема оперативного вмешательства.

Ключевые слова: узловой токсический зоб, тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия, качество жизни

SURGICAL TREATMENT OF THE TOXIC NODULAR GOITER

A. V. Menkov

(Nizhniy Nougorod State Medical Academy)

Summary. The functional results of surgical treatment of 154 patients with the toxic nodular goiter were studied. On reason of analysis this results were substantiate essential to differential approach to the choose amount of the operation.

Key words: the toxic nodular goiter, thyroidectomy, hemithyroidectomy, quality of the life.

Тиреотоксикоз является наиболее клинически значимым осложнением узлового зоба [2,3,8]. В современной тиреологии существуют различные взгляды на лечение узлового зоба с тиреотоксикозом (функциональной автономией узлов) [1,5,6]. Не стихают дискуссии и относительно выбора объема оперативного вмешательства при этом страдании [4,7,9,10]. Имеющаяся неоднозначность суждений определяет необходимость дальнейшего изучения этих вопросов.

Цель работы провести анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения узлового зоба с тиреотоксикозом, обусловленным функциональной автономией узлов.

Материалы и методы

Основой исследования послужило проспективное клиническое наблюдение за 154 больными, которым в хирургической клинике им. А.И. Кожевникова Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко выполнены вмешательства на щитовидной железе (ЩЖ) по поводу узлового зоба с проявлениями тиреотоксикоза. Из них мужчин – 6 (3,9%), женщин – 148 (96,1%), в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 47,2±9,3). Продолжительность заболевания от 5 месяцев до 15 лет. Одним из основных критериев включения больных в исследование являлось подтверждение функциональной автономии узлов на основании результатов скинтиграфии ЩЖ с пертехнетатом Tc^{99m} . В клинической картине у 95 (61,6%) больных доминировали манифестные проявления тиреотоксикоза, что потребовало предоперационной подготовки препаратами тиамазола. У 59 (38,4%) больных наблюдалось снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ниже референсного значения (<0,4 мМЕ/мл), но выраженных симптомов тиреотоксикоза не было, т.е. имела место субкомпенсированная форма функциональной автономии. У 112 (72,7%) больных

были множественные узлы, а у 44 (26,3%) – солитарные узлы в одной из долей ЩЖ. У 12 больных в анамнезе были операции на ЩЖ. Радиойодтерапия ранее проводилась одной больной, 4 – «малоинвазивные» (склеротерапия) методы лечения узловых образований ЩЖ. В ходе оперативного вмешательства проводилась цитоморфологическая оценка ткани ЩЖ. Использовался метод классического цитологического исследования с окраской препаратов по Романовскому-Гимзе и микроскопией с обзорным увеличением: $\times 100$, а так же с иммерсией $\times 900$. Все операции выполнялись хирургами, имеющими большой опыт вмешательств на ЩЖ (не менее 5 лет). Изучение результатов от 1 года до 5 лет после операции проводилось на основе осмотра больных, исследования тиреоидного статуса иммуноферментным методом, ультразвукографии тиреоидного остатка с использованием ультразвукового сканера «Aloka SSD 900 - 3000». Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistika 6,0 (Stat Soft 2001). Данные в тексте представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение показателей, σ – стандартное отклонение, при условии нормального распределения значений показателей. Для сравнения независимых выборок использовался критерий Крускала-Уоллиса (критерий H). Для попарного сравнения показателей в независимых выборках использовали критерий Дана (критерий Q) при критическом уровне значимости ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

При выборе объема операции при узловом (многоузловом) зобе с тиреотоксикозом мы руководствовались не только количеством и локализацией узлов, но и клинической формой течения заболевания, а так же результатами интраоперационной цитоморфометрии внешне неизмененной ткани ЩЖ. При манифестном тиреотоксикозе (декомпенсированной функциональ-