

**РАЗВИТИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ
ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ
КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСФОРМАЦИИ
ИХ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА
В ПРОУЛЬЦЕРОГЕННЫЙ**

© Т. Т. Подвигина, О. Ю. Морозова, Т. Р. Багаева,
Л. П. Филаретова

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: tpodvigina@yandex.ru

Работа направлена на дальнейшее исследование механизмов трансформации изначально гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов в проульцерогенное. В экспериментах на крысах проверяли предположение о том, что развитие резистентности к инсулину после продолжительного действия глюкокортикоидных гормонов может являться одним из механизмов такой трансформации. Для этого изучали влияние дексаметазона, кортикостерона и гидрокортизона на чувствительность к инсулину в разные сроки после их однократного введения в фармакологических дозах. Чувствительность к инсулину оценивали по снижению уровня глюкозы в крови через 1.5 ч после введения инсулина (2 МЕ/кг, внутривенно). Снижение уровня глюкозы выражали в процентах по отношению к исходному уровню глюкозы (до введения инсулина). Согласно полученным результатам, в тех временных точках, в которых ранее было выявлено гастропротективное действие этих гормонов, чувствительность к инсулину не отличалась от таковой контрольных животных. Введение дексаметазона и гидрокортизона после их продолжительного действия приводило к снижению чувствительности к инсулину в те же сроки, в которых проявлялся их проульцерогенный эффект. Увеличение продолжительности действия кортикостерона не вызывало ни изменения чувствительности к инсулину, ни трансформации его гастропротективного эффекта в проульцерогенный. Полученные данные подтверждают предположение о том, что развитие резистентности к инсулину после продолжительного действия глюкокортикоидных гормонов можно рассматривать как один из механизмов трансформации их гастропротективного действия в проульцерогенное.

Ключевые слова: глюкокортикоидные гормоны, эрозии слизистой оболочки желудка, глюкоза, резистентность к инсулину.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 4. С. 493—505. 2018

T. T. Podvigina, O. Yu. Morozova, T. R. Bagaeva, L. P. Filaretova. DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE AFTER PROLONGED GLUCOCORTICOID ACTION AS THE MECHANISM OF TRANSFORMATION OF THEIR GASTROPROTECTIVE EFFECT INTO PROULCEROGENIC ONE. I.P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: tpodvigina@yandex.ru

The study was designed for further understanding of the mechanisms of transformation of initial gastroprotective action of glucocorticoids into proulcerogenic effect. In experiments in rats, we verified the hypothesis that a development of insulin resistance after prolonged glucocorticoid action may be one of the mechanisms of such transformation. For this, the effects of dexamethasone, corticosterone and cortisol (injected at pharmacological doses) on insulin sensitivity were investigated at different time points after their single administration. Insulin sensitivity was expressed as a percentage of blood glucose reduction in response to insulin injection comparatively to its levels before insulin injection. Insulin was injected at a dose 2 IU/kg (i.p.). Blood glucose levels were determined before and 1.5 hours after insulin injection. Prolonged action of dexamethasone or cortisol resulted in a decrease in insulin sensitivity (development of insulin resistance) at the same time points when their proulcerogenic effect was appeared. However, the sensitivity to insulin was without significant differences compared with appropriate controls at those time points when the gastroprotective effect of glucocorticoids appeared. Moreover, prolonged action of corticosterone did not lead either to the transformation of initial gastroprotective effect to proulcerogenic one, or to the appearance of insulin resistance. The data obtained suggest that the development of insulin resistance after prolonged action of glucocorticoids may be one of the mechanisms of transformation of their gastroprotective action into proulcerogenic effect.

Key words: glucocorticoids, gastric erosions, glucose, insulin resistance.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 4. P. 493—505. 2018

Глюкокортикоидные гормоны могут оказывать как защитное, так и повреждающее действие на слизистую оболочку желудка [2, 7, 13, 16]. Ранее нами было выявлено, что после однократного введения глюкокортикоидных гормонов при их кратковременном действии наблюдается гастропротективный эффект даже при введении гормонов в фармакологических дозах. Увеличение продолжительности действия глюкокортикоидов может приводить к трансформации их изначально гастропротективного эффекта в проульцерогенный, способствующий повреждению слизистой оболочки желудка [1, 4, 16]. Анализ уровня глюкозы в крови в разных временных точках после введения глюкокортикоидных гормонов позволил сделать вывод о том, что кратковременное поддержание уровня глюкозы в крови за счет действия глюкокортикоидов может вносить вклад в обеспечение их гастропротективного эффекта, а индуцированное этими гормонами продолжительное поддержание уровня глюкозы, напротив, может быть одной из причин трансформации гастропротективного действия гормонов в проульцерогенное [6, 12].

Настоящая работа была предпринята для дальнейшего исследования влияния глюкокортикоидов на углеводный обмен в связи с изучением механизмов трансформации гастропротективного действия гормонов в проульцерогенное. Хорошо известно, что введение глюкокортикоидных гормонов может приводить к развитию снижения чувствительности к инсулину [10, 19, 20], однако зависимость этого эффекта глюкокортикоидов от продолжительности их действия не ясна. Представлялось необходимым выяснить подобную зависимость в связи с полученными нами данными о трансформации гастропротективного влияния глюкокортикоидов в проульцерогенное с увеличением продолжительности действия гормонов. Задача работы заключалась в изучении влияния глюкокортикоидных гормонов (дексаметазона, кортикостерона, гидрокортизона) на чувствительность к инсулину в зависимости от продолжительности их действия с учетом тех доз и тех временных точек, при которых проявлялась трансформация гастропротективного действия гормонов в их проульцерогенный эффект.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг—Доули массой около 300 г. Животных акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария (температура 20—22 °С, световой режим 12 ч:12 ч, свободный доступ к воде и пище) за неделю до начала экспериментов. Крысам без предварительного голодания однократно внутрибрюшинно вводили глюкокортикоидные гормоны в фармакологических дозах: дексаметазон (1 мг/кг), кортикостерон (100 мг/кг), гидрокортизон (300 мг/кг), поскольку при использовании именно этих доз глюкокортикоидов был получен эффект трансформации гастропротективного действия гормонов в проульцерогенное. Для оценки возможных изменений чувствительности к инсулину под действием введенных гормонов использовали метод (тест на «толерантность к инсулину»), предложенный группой итальянских авторов [22] с некоторыми модификациями (другая доза инсулина и другое время после введения инсулина). Инсулин вводили внутрибрюшинно в дозе 2 МЕ/кг, уровень глюкозы в крови измеряли до введения инсулина (исходный уровень) и через полтора часа после его введения. Чувствительность к инсулину оценивали по снижению уровня глюкозы после введения инсулина, которое выражалось в процентах по отношению к исходному уровню глюкозы, принятому за 100 %. Расчет снижения содержания глюкозы после введения инсулина в процентах позволил оценить чувствительность к инсулину при разных исходных уровнях глюкозы.

Чувствительность к инсулину изучали в тех временных точках после введения глюкокортикоидных гормонов, в которых было исследовано влияние этих гормонов на чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенным воздействиям: 1, 6, 18 и 24 ч после введения дексаметазона, 1 и 24 ч после введения кортикостерона, 3 ч, 3 дня и 7 дней после введения гидрокортизона [1, 4, 16]. В качестве ульцерогенного стимула использовали индометацин (35 мг/кг). Площадь эрозий слизистой оболочки желудка оценивали с помощью компьютерной программы Image J. Содержание глюкозы в крови у одной и той же крысы определяли в капле крови, взятой через порез вены хвоста, дважды: до введения инсулина и после его введения.

Поскольку наиболее ярко выраженная трансформация гастропротективного действия в проульцерогенное была выявлена после введения дексаметазона, его эффекты изучали более подробно: исследованные параметры тестировали в большем количестве временных точек, кроме того проводили тест на толерантность к глюкозе через 24 ч после введения дексаметазона. Тест проводили на крысах, предварительно голодавших 16 ч. После 16 ч голода крысам вводили глюкозу в дозе 2 г/кг (per os) и каждые 30 мин измеряли уровень глюкозы в капле крови, взятой через порез вены на хвосте.

Оценку уровня глюкозы производили с помощью тест-полосок системы «One Touch Ultra», США. Уровень кортикостерона в крови определяли микрофлюорометрическим методом [14]. В конце всех экспериментов измеряли массу тела, тимуса, селезенки и надпочечников для оценки катаболического действия глюкокортикоидных гормонов. Все данные обработаны статистически. Непараметрический метод Манна—Уитни использовали для сравнения площадей эрозий слизистой оболочки желудка, для анализа других показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Работа выполнена с использованием животных из Биокolleкции ИФ РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования позволили выявить четкую зависимость влияния дексаметазона на чувствительность крыс к инсулину от продолжительности его действия и эффекта на слизистую оболочку желудка. При кратковременном действии дексаметазона в дозе 1 мг/кг (1 или 6 ч), при котором наблюдался его защитный эффект на слизистую оболочку желудка (рис. 1, *Б*), чувствительность к инсулину не отличалась от контрольных значений (рис. 1, *А*). Через 18 ч после введения дексаметазона в той же дозе появилась тенденция к снижению чувствительности крыс к инсулину, в этот же срок исчезал защитный эффект дексаметазона на слизистую оболочку желудка. Достоверное и существенное снижение чувствительности к инсулину было выявлено через 24 ч после введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг (рис. 1, *А*), т. е. в той временной точке, в которой проявлялось ярко выраженное проульцерогенное действие этого гормона (максимальное увеличение чувствительности слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию индометацина) (рис. 1, *Б*). В это же время (24 ч) после введения дексаметазона происходило нарушение толерантности к глюкозе (рис. 1, *В*), что, вероятно, является следствием выявленного развития резистентности к инсулину.

Влияние дексаметазона на резистентность к инсулину сравнивали с действием кортикостерона, естественного для крыс гормона, после его однократ-

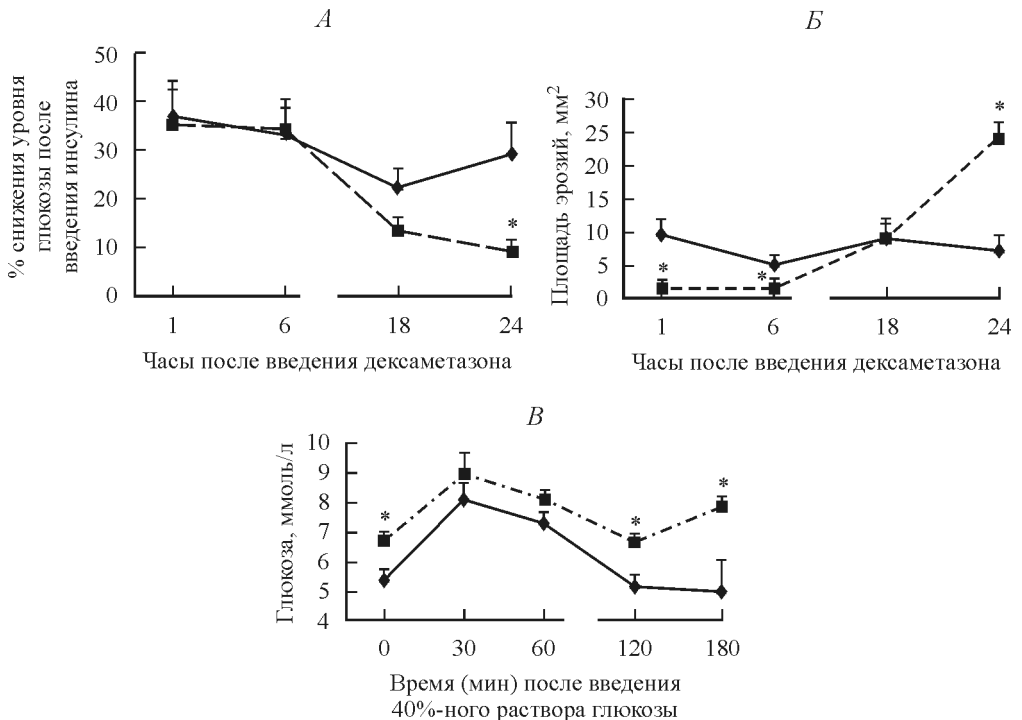


Рис. 1. Влияние дексаметазона (1 мг/кг) в разное время после его введения на чувствительность к инсулину (выраженную в процентах снижения уровня глюкозы в крови) (*А*), на площадь эрозий в слизистой оболочке желудка, индуцированных индометацином (35 мг/кг) (*Б*), и на толерантность к глюкозе, определяемую через 24 ч после введения дексаметазона (*В*).

Сплошная линия — введение растворителя, прерывистая линия — введение дексаметазона. * Отличия от контрольных значений в данной временной точке при $p < 0.05$. Число животных в группе 8—10.

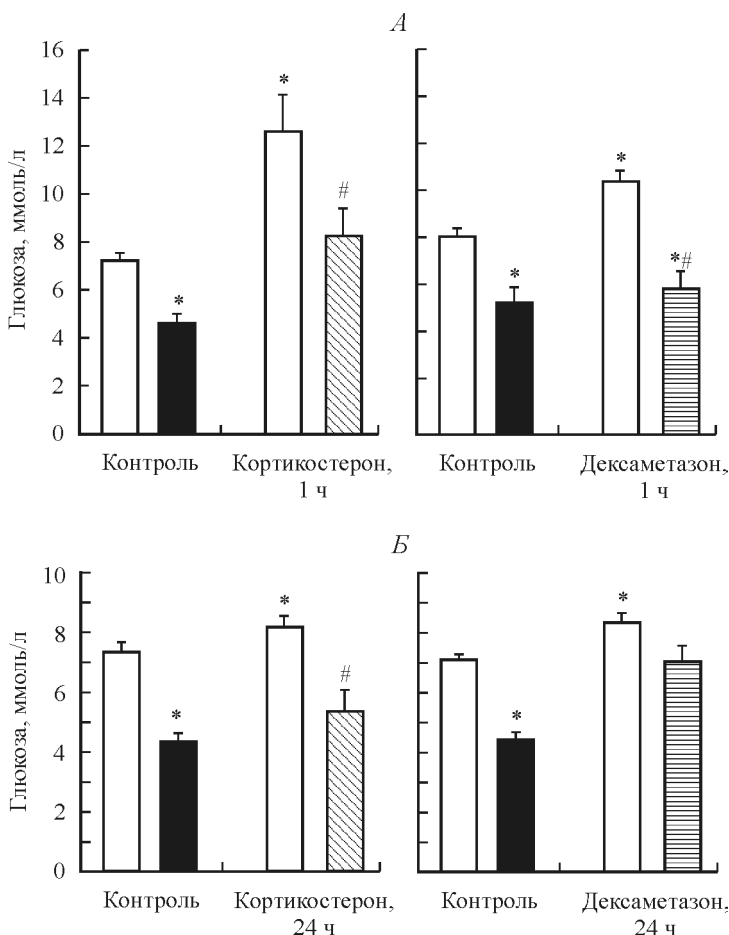


Рис. 2. Уровень глюкозы в крови до и после введения инсулина через 1 ч (А) и через 24 ч (Б) после введения кортикостерона или дексаметазона.

Белые столбики — уровень глюкозы в крови до введения инсулина, черные или заштрихованные столбики — уровень глюкозы в крови после введения инсулина. * Отличия от уровня глюкозы в крови «до введения инсулина» в группе «Контроль»; # отличия от уровня глюкозы в крови «до введения инсулина» в группах «Кортикостерон» и «Дексаметазон» при $p < 0.05$, $n = 8-11$.

ного введения в фармакологической дозе 100 мг/кг (рис. 2). Согласно результатам наших предыдущих исследований, эта доза кортикостерона по гастропротективному эффекту, выявленному через 1 ч после введения гормона крысам, соответствовала дозе дексаметазона 1 мг/кг [4]. Через 1 ч после введения как кортикостерона, так и дексаметазона введение инсулина приводило к значимому снижению уровня глюкозы в крови, подобному снижению у контрольных крыс (рис. 2, А). При введении инсулина через 24 ч после введения дексаметазона не наблюдалось достоверного снижения уровня глюкозы в крови крыс (рис. 2, Б). В то же время в случае предварительного введения кортикостерона как за 1, так и за 24 ч до инъекции инсулина введение последнего приводило к значимому снижению уровня глюкозы в крови (рис. 3), что свидетельствует о том, что резистентность к инсулину в этом случае не развивается. Проводя параллель с влиянием кортикостерона на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометаци-

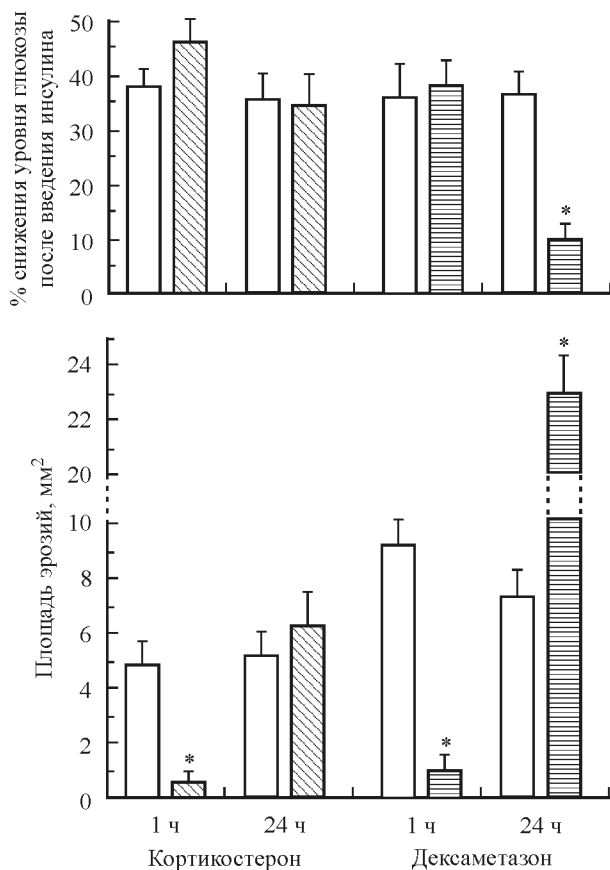


Рис. 3. Сравнение влияния кортикостерона и дексаметазона на чувствительность к инсулину (выраженную в процентах снижения уровня глюкозы в крови после введения инсулина) и на эрозии слизистой оболочки желудка, индуцированные индометацином (35 мг/кг).

Белые столбики — введение растворителя (контроль), заштрихованные столбики — введение кортикостерона или дексаметазона. * Отличия от контроля в группе «1 ч» и в группе «24 ч» при $p < 0.05$, $n = 8-11$.

на (рис. 3), можно видеть, что через 1 ч после его введения наблюдался защитный эффект гормона на желудок, однако при увеличении срока действия до 24 ч гастропротективный эффект кортикостерона исчезал, не трансформируясь в проульцерогенный (рис. 3), что соответствует отсутствию изменений чувствительности к инсулину через 24 ч после введения кортикостерона. Для сравнения напомним, что в этот срок после введения дексаметазона наблюдалось значительное увеличение площади эрозий, вызванных индометацином, и снижение чувствительности к инсулину (рис. 3).

В работе была исследована еще одна модель трансформации гастропротективного эффекта глюкокортикоидов в проульцерогенный при введении гидрокортизона в фармакологической дозе 300 мг/кг. Ранее было показано, что через 7 дней после введения гидрокортизона наблюдается блокада функции гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС) и обнаруживается проульцерогенный эффект гидрокортизона [1, 15]. При изучении зависимости влияния гидрокортизона на чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенным факторам от продолжительности его действия

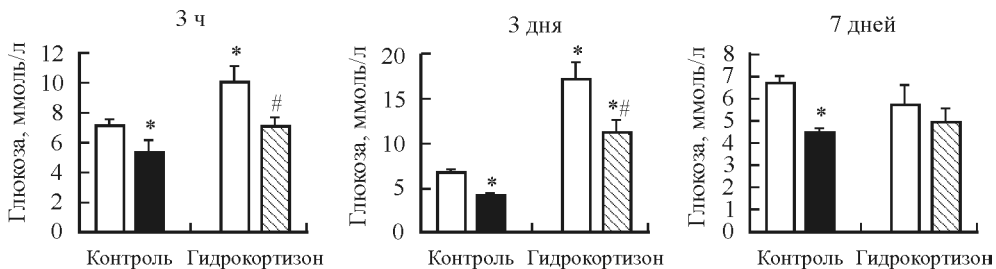


Рис. 4. Уровень глюкозы в крови до и после введения инсулина в разное время после введения гидрокортизона.

Белые столбики — уровень глюкозы в крови до введения инсулина, заштрихованные или черные — уровень глюкозы в крови после введения инсулина. * Отличия от уровня глюкозы до введения инсулина в группе «Контроль»; # отличия от уровня глюкозы до введения инсулина в группе «Гидрокортизон» при $p < 0.05$, $n = 7-9$.

было выяснено, что введение гидрокортизона даже в этой большой дозе оказывает защитный эффект на слизистую оболочку желудка при введении гормона за 3—12 ч до индометацина. Через 3 дня после введения гидрокортизона его гастропротективный эффект исчезал, а проульцерогенный еще отсутствовал, проявляясь только через 7 дней после введения гормона.

Используя эту модель, мы провели исследования резистентности к инсулину в разных временных точках после введения крысам гидрокортизона в дозе 300 мг/кг. Через 3 ч и через 3 дня после введения гидрокортизона уровень глюкозы достоверно снижался в ответ на введение инсулина (рис. 4), при этом процент снижения глюкозы в крови по отношению к исходному ее уровню (до введения инсулина) не отличался от контрольного уровня (рис. 5). Эти факты свидетельствуют об отсутствии изменений в чувствительности к инсулину в указанные сроки после введения гидрокортизона. При этом чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию индометацина через 3 ч была значительно снижена (наблюдался гастропротективный эффект), через 3 суток не отличалась от контрольных значений (рис. 5).

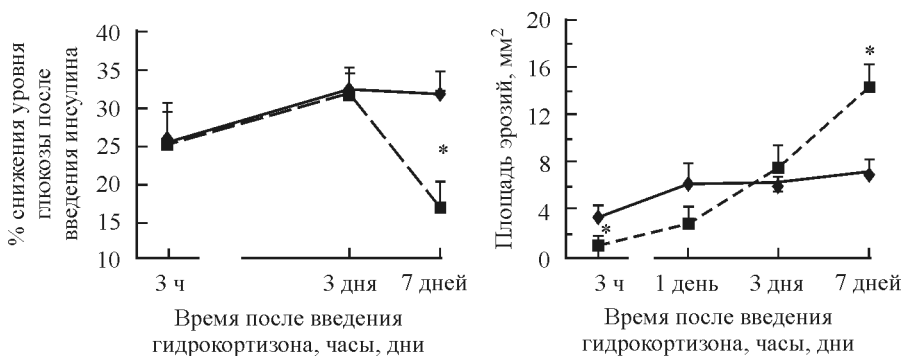


Рис. 5. Влияние гидрокортизона на чувствительность к инсулину (процент снижения уровня глюкозы) и на эрозии слизистой оболочки желудка, индуцированные индометацином, в разное время после его введения.

Сплошная линия — введение растворителя, прерывистая линия — введение гидрокортизона. * Отличия от контрольных значений в данной временной точке при $p < 0.05$, $n = 7-11$.

Влияние введения дексаметазона, кортикостерона и гидрокортизона на изменение массы тела крыс, относительную массу тимуса, селезенки и надпочечников

Показатели	Дексаметазон (1 мг/кг, 24 ч)*		Кортикостерон (100 мг/кг, 24 ч)*		Гидрокортизон (300 мг/кг, 7 дней)*	
	контроль (растворитель)	гормон	контроль	гормон	контроль	гормон
Изменение массы тела, г	+5.7 ± 1.6	-8.3 ± 1.3 [#]	+2.9 ± 1.0	-3.3 ± 1.5 <i>p</i> = 0.05	+51.9 ± 2.7	-75 ± 8.9 [#]
Масса тимуса, мг/100 г	239 ± 15.7	124.7 ± 9.6 [#]	285.7 ± 12.0	231.3 ± 14.0 [#]	254 ± 11.2	72.6 ± 4.8 [#]
Масса селезенки, мг/100 г	360 ± 18.9	244.2 ± 11.4 [#]	421.4 ± 47	390.4 ± 50.5	347 ± 16.3	191.2 ± 14.5 [#]
Масса надпочечников, мг/100 г	20.7 ± 0.3	17.9 ± 1.1 [#]	23.0 ± 1.3	21.1 ± 1.5	19.2 ± 0.6	16.5 ± 0.7 [#]

Примечание. * В скобках указаны доза гормона и время его действия. В графе «Изменение массы тела» плюс означает прирост массы, минус — снижение массы. [#] Достоверное отличие от контроля при *p* < 0.05.

Через 7 дней после введения гидрокортизона уровни глюкозы до и после введения инсулина достоверно не отличались между собой (рис. 4), что соответствовало низкому проценту снижения глюкозы после введения инсулина (рис. 5). Таким образом, через 7 дней после введения гидрокортизона наблюдалось снижение чувствительности к инсулину, в этот же срок наблюдался проульцерогенный эффект гормона (рис. 5).

Сравнение влияния исследованных гормонов на уровень глюкозы в крови (до введения инсулина) показало, что через 1 ч после введения дексаметазона и кортикостерона (рис. 2, А) и через 3 ч после введения гидрокортизона (рис. 4) наблюдался значимый подъем уровня глюкозы в крови крыс. К 24 ч после введения кортикостерона уровень глюкозы достоверно снижался, но все же оставался выше контрольного значения (рис. 2, Б), после введения дексаметазона (рис. 2, В) в этот срок уровень глюкозы не отличался от уровня, наблюдаемого после часовой продолжительности действия гормонов. Через 3 дня после введения гидрокортизона уровень глюкозы значительно повышался, через 7 суток снижался до норм (рис. 4).

Во все исследованные сроки после введения дексаметазона уровень кортикостерона в крови был низким (1.2—2.0 мкг/дл), что свидетельствует о блокаде функции ГГАКС. Через 1 ч после введения кортикостерона его уровень в крови был намного выше контрольного значения (65.5 ± 8.8 мкг/дл) за счет экзогенного гормона, через 24 ч уровень кортикостерона еще оставался повышенным (16.6 ± 1.8 мкг/дл). Через 3 дня после введения гидрокортизона уровень кортикостерона достоверно не отличался от контрольного значения (7.8 ± 0.8 и 6.3 ± 0.8 мкг/дл соответственно), через 7 дней уровень кортикостерона существенно снижался (до 2.7 ± ± 0.7 мкг/дл) в результате блокады функции ГГАКС. Уровень кортикостерона у контрольных крыс колебался от 7.5 до 10.5 мкг/дл.

При введении глюкокортикоидных гормонов, как и в предыдущих наших исследованиях [1, 4], наблюдалось проявление их катаболического влияния: достоверное снижение массы тела и тимуса по сравнению с этими параметрами у контрольных животных. Кроме того, после введения дексаметазона (24 ч) и гидрокортизона (3 и 7 дней) происходило снижение массы селезенки и надпочечников (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно полученным результатам, при кратковременном (1, 3 и 6 ч) действии глюкокортикоидных гормонов (дексаметазона, гидрокортизона и кортикостерона), при котором наблюдался их защитный эффект на слизистую оболочку желудка [1, 4, 7], чувствительность к инсулину не отличалась от контрольных значений. Однако продолжительное действие гормонов (24 ч для дексаметазона и 7 дней для гидрокортизона), при котором наблюдался их проульцерогенный эффект, приводило к достоверному снижению чувствительности к инсулину. Продолжительное действие кортикостерона не изменяло чувствительности к инсулину и не приводило к трансформации гастропротективного эффекта гормона в проульцерогенный.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие резистентности к инсулину после продолжительного действия глюкокортикоидных гормонов может являться одним из механизмов трансформации их гастропротективного действия в проульцерогенное, способствующее увеличению чувствительности слизистой оболочки желудка к повреждающим факторам.

Развитие резистентности к инсулину под влиянием глюкокортикоидных гормонов является хорошо известным и подтвержденным фактом [10, 11, 19, 20]. Новым в данной работе является то, что мы рассматриваем этот эффект с точки зрения возможного механизма, лежащего в основе трансформации изначально гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов в проульцерогенное. Нам представлялось важным исследовать возможные механизмы трансформации изначально гастропротективного действия глюкокортикоидов в проульцерогенное для гормонов, введенных в фармакологических дозах, поскольку в клинике используют именно фармакологические дозы глюкокортикоидов.

Глюкокортикоидным гормонам принадлежит ключевая роль в регуляции углеводного обмена и «противодействие» инсулину является важнейшим звеном в этой регуляции. Хотя механизм подавления глюкокортикоидами чувствительности к инсулину до конца не ясен, тем не менее известно, что важными его составляющими являются угнетение транспорта глюкозы внутрь клетки [23–25] и стимуляция глюконеогенеза в печени [10, 11, 18, 20]. Кроме того, показано, что глюкокортикоидные гормоны могут ослаблять эффекты глюкагоноподобного пептида и инкретиннов на поджелудочную железу [10]. Важным механизмом действия глюкокортикоидов является их ингибирующий эффект на транспорт глюкозы внутрь клеток, главным образом мышечной и жировой ткани [23–25]. Подобный эффект может быть связан со сниженной транслокацией транспортера глюкозы (ГЛЮТ 4) к клеточной поверхности. Эффект глюкокортикоидных гормонов на резистентность к инсулину опосредуется их влиянием на углеводный, жировой и белковый метаболизм (которое прямо противоположно действию инсулина): усиление глюконеогенеза в печени и повышение уровня глюкозы в крови, протеолиз в мышцах с увеличением количества аминокислот в крови, липолиз в жировой ткани и попадание в кровь

большого количества свободных жирных кислот и триглицеридов [10, 11, 18, 20]. Гормоны оказывают влияние на обмен веществ путем активации или ингибирования ряда ферментов [8, 10, 19]. Кроме того, показано нарушение некоторых звеньев в сигнальной сети инсулина путем снижения транскрипции важных сигнальных белковых молекул под влиянием глюкокортикоидных гормонов [10, 11, 20].

Систематического изучения зависимости эффекта глюкокортикоидов от дозы и продолжительности их действия на чувствительность к инсулину в эксперименте, судя по данным литературы, не проводилось. Однако имеются данные, полученные в основном на людях, о влиянии однократного введения глюкокортикоидных гормонов на чувствительность к инсулину при разной продолжительности их действия [21, 26]. Показано, что однократное введение дексаметазона здоровым людям в дозе 1 мг существенно не влияло на метаболизм глюкозы, однако двухдневное введение гормона приводило к достоверному снижению способности инсулина влиять на потребление и окисление глюкозы [21]. При исследовании пациентов, подвергавшихся длительной терапии глюкокортикоидами, было обнаружено, что повышение резистентности к инсулину развивается уже в течение первых 4 ч инфузии метилпреднизолона и далее не изменяется в течение 2 месяцев терапии [26]. Однократное введение дексаметазона в дозе 0.5 мг за 2.5 ч до нагрузки глюкозой приводило к увеличению толерантности к глюкозе, однако не изменяло чувствительность к инсулину. Результаты работ свидетельствуют о достаточно быстром эффекте глюкокортикоидов на изменения толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину у людей. Подобные исследования на животных встречаются реже. Введение дексаметазона крысам в дозе 1 мг/кг, внутривенно, за 4 ч до введения инсулина приводило к снижению чувствительности к инсулину, но не изменяло уровень глюкозы в крови [19]. Доза дексаметазона и способ введения были те же, что и в нашей работе, однако мы наблюдали снижение чувствительности к инсулину только через 24 ч после введения дексаметазона. Такое расхождение в результатах может быть связано с методическими отличиями — использованием: а) разных линий крыс: в данной работе — Вистар, в наших опытах — Спрейг—Дуули; б) разных растворителей дексаметазона: спирт и пропиленгликоль; в) разных доз инсулина: 3 и 2 МЕ и, главное, г) разных методов определения чувствительности к инсулину. В упомянутой работе [19] был использован метод так называемой эугликемической гиперинсулинемической фиксации (euglycemic-hyperinsulinemic clamp) [9], часто применяющийся и другими авторами. В этом методе инсулин, так же как и глюкоза, вводится путем инфузии в течение нескольких часов (в данном случае 3 ч). Мы использовали метод, предложенный группой авторов [22], в котором инсулин вводили внутривенно, резистентность к инсулину оценивали по снижению уровня глюкозы в процентах по отношению к исходному уровню. Вероятно, метод эугликемической гиперинсулинемической фиксации является более чувствительным: в работе наблюдали повышение резистентности к инсулину, когда уровень глюкозы в крови еще не изменился. Однако для нас было важным наблюдать и изменение уровня глюкозы в крови, поскольку этот показатель является существенным для состояния слизистой оболочки желудка [16].

Как и следовало ожидать, экзогенные глюкокортикоидные гормоны привели к повышению уровня глюкозы в крови крыс через 1 и 24 ч после их введения. Согласно нашим предыдущим исследованиям [4], к третьим суткам после введения кортикостерона и дексаметазона содержание глюкозы в крови

снижалось до контрольных значений, однако через 3 суток после введения гидрокортизона уровень глюкозы, напротив, значительно повышался. С чем связано подобное повышение содержания глюкозы в крови в этот срок пока не ясно. Через 7 дней после введения гидрокортизона уровень глюкозы снижался до контрольных значений, чувствительность к инсулину падала ниже контрольного уровня, в этот же временной период обнаруживалась очень низкая концентрация кортикостерона в крови крыс и значительный проульцерогенный эффект гидрокортизона.

Уровень кортикостерона, естественного гормона крыс, подвергался воздействию двух факторов: влиянию введенных глюкокортикоидов и инсулина. Глюкокортикоидные гормоны, введенные в фармакологической дозе, по механизму обратной связи подавляют продукцию собственных гормонов [3], введение инсулина может повышать уровень кортикостерона в крови крыс [17]. Влияние глюкокортикоидов, введенных в фармакологических дозах, в наших опытах явно преобладало, поскольку наблюдалось либо сильное снижение содержания кортикостерона во все сроки после введения дексаметазона и через 7 дней после введения гидрокортизона, либо подъем после введения большой дозы кортикостерона. Через 24 ч после введения дексаметазона и 7 дней после введения гидрокортизона очень низкая концентрация кортикостерона сопровождалась самой высокой чувствительностью слизистой оболочки желудка к ульцерогенным факторам и низкой чувствительностью к инсулину. Через 24 ч после введения кортикостерона сохранялся его повышенный уровень в крови, при этом чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенным факторам и чувствительность к инсулину не отличались от контрольных значений. Вероятно, присутствие собственного гормона в крови крыс важно для поддержания нормальной чувствительности желудка к ульцерогенным факторам и чувствительности к инсулину.

В представленной работе впервые был поставлен вопрос о возможном влиянии развития резистентности к инсулину на чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенным воздействиям. Сравнить наши результаты с данными литературы невозможно ввиду их отсутствия. О том, что нормальный уровень инсулина или нормальная чувствительность к нему важны для состояния слизистой оболочки желудка, свидетельствуют также наши данные об увеличении чувствительности слизистой оболочки желудка к ульцерогенным воздействиям у крыс в экспериментальной модели стрептозотацин-индуцированного диабета [3].

В целом результаты, полученные в настоящей работе с введением трех разных глюкокортикоидных гормонов, позволяют рассматривать снижение чувствительности к инсулину как один из механизмов трансформации гастропротективного эффекта этих гормонов в проульцерогенный.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-15-00790.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Морозова О. Ю., Багаева Т. Р., Филаретова Л. П. Механизмы проульцерогенного действия гидрокортизона, введенного в фармакологической дозе, на слизистую оболочку желудка. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 102 (3): 330—339. 2016.

[2] Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П. Двойственный эффект глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка. Успехи физиол. наук. 45 (4) : 19—33. 2014.

- [3] Подвигина Т. Т., Багаева Т. Р., Бобрышев П. Ю., Филаретова Л. П. Увеличение чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина у крыс с диабетом. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 152 (7) : 48—52. 2011.
- [4] Подвигина Т. Т., Багаева Т. Р., Морозова О. Ю., Филаретова Л. П. Сравнительный анализ влияния кортикостерона, гидрокортизона и дексаметазона на образование эрозий в желудке крыс. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 98 (7) : 879—889. 2012.
- [5] Филаретов А. А. Закономерности функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальной системы. Успехи физиол. наук. 24 (2) : 70—83. 1993.
- [6] Филаретова Л. П. Вклад глюкокортикоидных гормонов в гастропротекцию. Успехи физиол. наук. 45 (1) : 43—55. 2014.
- [7] Филаретова Л. П., Багаева Т. Р., Морозова О. Ю., Подвигина Т. Т. Трансформация физиологических гастропротективных эффектов глюкокортикоидных гормонов в патологические ulcerогенные. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 96 (8) : 806—816. 2010.
- [8] Burén J., Lai Y. C., Lundgren M., Eriksson J. W., Jensen J. Insulin action and signalling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats. Arch. Biochem. Biophys. 474 (1) : 91—101. 2008.
- [9] DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol. 237 (3) : E214—E223. 1979.
- [10] Di Dalmazi G., Pagotto U., Pasquali R., Vicennati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. J. Nutr. Metab. 2012: 525093. Published online 2012 Dec 18. doi: 10.1155/2012/525093.
- [11] Ferris H. A., Kahn C. R. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. J. Clin. Invest. 122 (11) : 3854—3857. 2012.
- [12] Filaretova L. Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. Curr. Pharm. Des. 19 (1) : 29—33. 2013.
- [13] Filaretova L. Gastroprotective effect of stress preconditioning: involvement of glucocorticoids. Curr. Pharm. Des. 23 (27) : 3923—3927. 2017.
- [14] Filaretova L. P., Filaretov A. A., Makara G. B. Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. Am. J. Physiol. 274 (37) : G1024—G1030. 1998.
- [15] Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Makara G. Gastroprotective action of glucocorticoids during the formation and the healing of indomethacin-induced gastric erosions in rats. J. Physiol. Paris. 95 (1—6) : 201—208. 2001.
- [16] Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Morozova O. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action. Current Pharmac. Design. 20 (7) : 1045—1050. 2014.
- [17] Keller-Wood M. E., Shinsako J., Keil L. C., Dallman M. F. Insulin-induced hypoglycemia in conscious dogs. I. Dose-related pituitary and adrenal responses. Endocrinology. 109 (3) : 818—824. 1981.
- [18] Mokuda O., Sakamoto Y. Peripheral insulin sensitivity is decreased by elevated nonesterified fatty acid level in dexamethasone-treated rats. Diabetes Nutr. Metab. 12: 252—255. 1999.
- [19] Qi D., Pulinilkunnil T., An D., Ghosh S., Abrahani A., Pospisilik J. A., Brownsey R., Wambolt R., Allard M., Rodrigues B. Single-dose dexamethasone induces whole-body insulin resistance and alters both cardiac fatty acid and carbohydrate metabolism. Diabetes. 53 (7) : 1790—1797. 2004.
- [20] Reynolds R. M., Walker B. R. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids. Diabetes Obes. Metab. 5 (1) : 5—12. 2003.
- [21] Schmeiter P., Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. Am. J. Physiol. 275: E806—E813. 1998.
- [22] Severino C., Brizzi P., Solinas A., Secchi G., Maioli M., Tonolo G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 283 (2) : E367—E373. 2002.

[23] *Su K.-H., Chandramouli V., Ismail-Beigi F., Muzic R. F.* Dexamethasone-induced insulin resistance: Kinetic modeling using novel PET radiopharmaceutical 6-deoxy-6-[¹⁸F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol.* 16 (5) : 710—720. 2014.

[24] *Venkatesan N., Lim J., Bouch C., Marciano D., Davidson M. B.* Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism.* 45 (1) : 92—100. 1996.

[25] *Weinstein S. P., Paquin T., Pritsker A., Haber R. S.* Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin- and non-insulin-related stimuli. *Diabetes.* 44 (4) : 441—445. 1995.

[26] *Zarkovic M., Beleslin B., Ciric J., Penezic Z., Stojkovic M., Trbojevic B., Drezgic M., Savic S.* Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. *J. Endocrinol. Invest.* 31 (3) : 238—242. 2008.

Поступила 7 XII 2017
После доработки 15 II 2018