
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
К УЛЬЦЕРОГЕННЫМ ФАКТОРАМ И АКТИВНОСТЬ
ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ РАЗВИТИИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА**

© 2020 г. Т. Т. Подвигина¹, *, Л. П. Филаретова¹

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: tpodvigina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 15.11.2019 г.

После доработки 26.11.2019 г.

Принята к публикации 26.11.2019 г.

В настоящем обзоре проведен анализ данных литературы и полученных нами экспериментальных результатов о чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам и активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГAKC) при развитии стрептозотозин-индуцированного диабета у крыс. Проведенный анализ позволил заключить: а) уже в ранние сроки развития диабета (через 3 суток после введения стрептозотозина) у крыс наблюдается увеличение чувствительности желудка к ulcerогенному стимулу и повышение уровня кортикостерона в крови, сопровождающееся катаболическим эффектом, наблюдаемые изменения усугубляются при дальнейшем развитии патологического процесса; б) развитие диабета приводит к хронической активации ГГAKC, о чем свидетельствует повышение базального и стрессорного уровня кортикостерона, наряду с гипертрофией надпочечников, в разные сроки после введения стрептозотозина; в) повышенный уровень кортикостерона в крови крыс с диабетом ответствен за катаболический эффект и, частично, за повышенный уровень глюкозы в крови; г) кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), как экзогенный, так и эндогенный, способен оказывать гастропротективное влияние не только у контрольных животных, но и у крыс с со стрептозотозин-индуцированным диабетом; КРФ-рецепторы 1 и 2 типа участвуют в опосредовании этого эффекта.

Ключевые слова: диабет, стрептозотозин, эрозии желудка, кортикостерон, кортикотропин-рилизинг фактор

DOI: 10.31857/S0869813920020090

Диабет занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. Высокая смертность при диабете связана с тяжелыми нарушениями в различных органах, основными причинами которых являются ангиопатия и нейропатия [2, 3]. При изучении влияния диабета на желудочно-кишечный тракт выявлено, что диабет может приводить к ингибированию как “агрессивных” [4], так и защитных факторов слизистой оболочки желудка [5, 6]. Имеются единичные данные о снижении чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенным воздействиям при диабете [7], что может быть связано с уменьшением объема желудочной секреции и торможением моторики желудка [4]. Тем не менее, в большинстве работ обнаружено повышение чувствительности желудка к повреждающим агентам при длительно протекающем диабете. При стрептозотозин-индуцированном диабете длительностью 3–9 недель у экспериментальных животных показано повышение чувствительности слизистой оболочки желудка к различным ulcerогенным факторам: голоданию [5, 8], голоданию с охлаждением

ем [6], иммобилизации с охлаждением [9], ишемии–реперфузии желудка [10], этанолу [9]. Кроме того, у животных с диабетом обнаружено замедление процессов заживления поврежденной слизистой оболочки желудка [6, 11, 12]. Представленные данные свидетельствуют о большей значимости угнетающего эффекта диабета на защитные факторы слизистой оболочки желудка, чем на агрессивные факторы.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), в силу их побочного повреждающего действия на слизистую оболочку желудка, являются широко распространенными язвеногенными факторами, однако работы о влиянии диабета на чувствительность желудка к язвеногенному действию этих препаратов единичны [13, 14]. При этом исследования проводились, как и в большинстве других работ по диабету, после продолжительного протекания заболевания. Одной из задач наших исследований, результаты которых будут представлены в обзоре, явилось изучение влияния диабета на чувствительность слизистой оболочки желудка к язвеногенному действию индометацина в разные сроки развития диабета: от 3 до 30 дней.

Характерным признаком диабета является повышение активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), проявляющееся в увеличении базального и стрессорного уровня кортикостерона в крови крыс [15–18]. Показано также увеличение стрессорного уровня АКТГ в крови и уровня проопиомеланокортина в гипофизе диабетических крыс [16, 17]. Вопрос об изменении продукции кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) при диабете остается не ясным, имеющиеся данные противоречивы [17, 19, 20]. Недостаточно исследовано изменение активности ГГАКС при развитии диабета во времени, мало изучен вопрос о роли гормонов ГГАКС в проявлении признаков диабета и сопутствующих патологических изменениях в организме животного. В своих исследованиях, в поиске ответа на некоторые из этих вопросов, мы изучили влияние диабета в разные сроки его развития на базальный и стрессорный уровень кортикостерона в крови крыс, с одной стороны, и вклад повышенного уровня кортикостерона в крови на проявление признаков диабета, с другой стороны [18, 21]. Нам не удалось найти данных литературы о влиянии КРФ, экзогенного или эндогенного, на какие-либо показатели функционирования организма при диабете. Поскольку ранее в нашей лаборатории в условиях “индометациновой” язвеногенной модели на нормальных крысах было выявлено гастропротективное действие КРФ [22], мы выясняли, проявляется ли это защитное действие КРФ на желудок у крыс с диабетом. Важной особенностью наших исследований является комплексное изучение на одних и тех же животных и признаков развития диабета во времени, и чувствительности желудка к язвеногенным воздействиям, и активности ГГАКС.

Таким образом, целью настоящего обзора является анализ данных литературы и полученных нами экспериментальных результатов о чувствительности слизистой оболочки желудка к язвеногенным стимулам и активности ГГАКС при развитии стрептозотоцин-индуцированного диабета.

ПРИЗНАКИ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТА

Диабет – эндокринное заболевание, причиной которого является абсолютный или относительный недостаток гормона инсулина, в результате чего развивается стойкое увеличение содержания глюкозы в крови (гипергликемия). Заболевание характеризуется хроническим течением и приводит к нарушению в организме всех видов обмена: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого. Диабет классифицируют как диабет 1 и 2 типа. Диабет 1 типа связан с абсолютным дефицитом инсулина, который возникает из-за гибели бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Дефицит инсулина приводит к повышению уровня глюкозы в организме. Заболевание, как правило, начинается в детском и юношеском возрасте и часто связано с наследственными факторами. Диабет 2 типа в начале развития не связан с инсулиновой недостаточностью. Причиной диабета

2 типа является снижение чувствительности клеток организма (главным образом, мышечной и жировой ткани) к инсулину – инсулинорезистентность. Клетки не воспринимают инсулин, главным образом, из-за того, что гормон не связывается со своими рецепторами в достаточном количестве. Диабет 2 типа развивается в результате нарушений обмена веществ, например, при ожирении [23].

Несмотря на разную этиологию диабета 1 и 2 типа общим их признаком является гипергликемия, которая приводит к многочисленным осложнениям. Самые серьезные из них – нейропатия, ретинопатия, нефропатия, ангиопатия (поражения крупных и мелких сосудов), что приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям, потере зрения, синдрому диабетической стопы. Следует заметить, что в большей степени повреждаются клетки тех тканей, которые не используют инсулин для транспортировки глюкозы, прежде всего это клетки сетчатки, почек, нервной системы, стенок кровеносных сосудов. Транспорт глюкозы в эти клетки осуществляют специальными транспортерами (GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT5) независимыми от инсулина. При повышенном уровне глюкозы крови они подвергаются воздействию высокой концентрации глюкозы и могут страдать от глюкозотоксичности [24]. Инсулин-независимым транспортером является GLUT4, который осуществляет транспорт глюкозы, главным образом, в клетки мышечной и жировой ткани [25].

Большое значение для исследования патологии гормональной функции поджелудочной железы имеют экспериментальные модели диабета. В настоящее время широкое распространение получили химические модели диабета. Этому способствовали сравнительная простота индуцирования диабета, высокая избирательность действия на островковый аппарат при сохранении нормальной экскреторной функции поджелудочной железы, возможность получения заболевания различной тяжести. Для моделирования диабета 1 типа у крыс чаще всего используют стрептозотозин, который избирательно поражает бета-клетки поджелудочной железы у крыс. Как и многие другие исследователи, именно эту модель мы использовали в своих экспериментальных исследованиях.

Увеличение уровня глюкозы в крови (до 25–35 ммоль/л), уменьшение массы тела, повышение потребления воды после введения стрептозотоцина показано во всех работах при моделировании стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс [6, 8, 15, 20]. Нами была изучена динамика проявления этих признаков диабета через 3, 7, 14 и 30 дней после введения стрептозотоцина [18]. Через 3 дня после введения стрептозотоцина у крыс уже проявились явные признаки диабета: гипергликемия, увеличение потребления воды, снижение массы тела по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили растворитель стрептозотоцина. Уровень глюкозы в крови через 3 дня после введения стрептозотоцина уже достигал максимального значения и достоверно не отличался от тех высоких уровней глюкозы, которые наблюдались через 7, 14 и 30 дней развития диабета. Через 3 дня после введения стрептозотоцина наблюдалось достоверное увеличение потребления воды по сравнению с контрольной группой животных, которое со временем усугублялось, достигая максимальных значений к 14 дню. Хотя исходные величины масс тела контрольных и диабетических крыс не отличались, однако во все исследованные сроки после введения стрептозотоцина (3, 7, 14, 21 и 30 дней) масса тела крыс с диабетом была достоверно меньше по сравнению с таковой контрольных животных. С увеличением срока развития диабета это различие становилось более выраженным.

После голодания крыс в течение 24 ч наблюдалось резкое снижение уровня глюкозы в крови крыс с диабетом, причем степень снижения зависела от срока развития диабета. Если через 3 дня после введения стрептозотоцина уровень глюкозы в крови после голода снижался приблизительно в 2 раза, то через 7, 14 и 30 дней он был снижен приблизительно в 5 раз, в результате уровень глюкозы в крови у “диабетических” крыс в последних трех временных точках достигал уровня контрольных животных.

У крыс с диабетом наблюдалось снижение абсолютной и относительной массы тимуса по сравнению с таковой контрольной группы во все исследованные сроки

развития диабета [18]. Абсолютная масса селезенки была снижена через 7, 14 и 30 дней после введения стрептозотоцина, относительная масса достоверно снижалась только после 7 и 14 дней, что можно объяснить существенным замедлением прироста массы тела к 30-му дню развития диабета по сравнению с 7-м и 14-м днем. Снижение массы тимуса и селезенки, наряду со сниженной массой тела у крыс с диабетом по сравнению с контролем, свидетельствует об усилении катаболических процессов при диабете, вызванном введением стрептозотоцина.

ВЛИЯНИЕ ДИАБЕТА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА К УЛЬЦЕРОГЕННЫМ ФАКТОРАМ

Сам по себе диабет, вызванный введением стрептозотоцина, не приводил к развитию изъязвлений в слизистой оболочке желудка, однако влиял на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенным воздействиям [6, 9, 13, 18]. По нашим данным, начиная с 3-го дня после введения стрептозотоцина, наблюдалось усугубление эрозивных повреждений желудка, вызванных введением индометацина. При этом степень повреждений зависела от сроков развития диабета. Так, через 7 и 14 дней после введения стрептозотоцина площадь эрозий, вызванная введением индометацина, была достоверно выше таковой, наблюдаемой через 3 дня, к 30-му дню развития диабета наблюдалось дальнейшее увеличение площади эрозий [18]. В исследовании других авторов [13] также наблюдали повышение чувствительности слизистой оболочки желудка крыс с диабетом к ulcerогенному действию индометацина через 3 недели после введения стрептозотоцина, более короткие сроки не исследовались.

Об увеличении чувствительности желудка к повреждению свидетельствует и тот факт, что неulcerогенные в норме стимулы становятся ulcerогенными у “диабетических” крыс. Так, если у контрольных животных кратковременный стресс (15 мин иммобилизации при 10°C) практически не вызывал образование эрозий в желудке, то у крыс с 2-недельным диабетом он приводил к появлению заметных эрозий, площадь которых составляла около 2.5 мм².

Следует обратить внимание на то, что эрозии в желудке образовывались после 24-часового голодания животных на фоне резкого снижения уровня глюкозы в крови крыс с диабетом. Вопрос о том, не является ли резкое падение уровня глюкозы в крови после голодания крыс с диабетом причиной увеличения повреждаемости слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам, поднимался в работах некоторых авторов, которые исследовали длительно протекающий диабет [8, 9, 26]. Полученные ими данные скорее подтверждают это предположение. Повышение чувствительности желудка диабетических крыс к голоданию может быть связано с усилением моторики желудка [7], вызванным резким падением уровня глюкозы. Мы провели собственные исследования, в которых изучали раздельное влияние индометацина и 24-часового голодания на слизистую оболочку желудка. Было показано, что у крыс с длительно протекающим диабетом (30 дней) голодание без введения индометацина, вызывающее резкое снижение уровня глюкозы в крови, привело к заметному повреждению желудка [18]. Кроме того, по нашим данным, степень падения уровня глюкозы в крови после голодания может влиять на степень повреждения слизистой оболочки желудка. Так, через 3 дня после введения стрептозотоцина менее резкое падение уровня глюкозы в крови после голода сопровождалось и меньшим повышением чувствительности желудка к индометацину по сравнению с подобными изменениями в более поздние сроки развития диабета [18]. Таким образом, предположение о том, что возможной причиной повышения чувствительности слизистой оболочки желудка у крыс с диабетом к повреждающему действию индометацина может быть резкое падение уровня глюкозы в крови после голода, подтверждают в какой-то степени и результаты нашей работы. Однако некоторые факты, полученные в наших исследованиях, не согласуются с этим предположением. Сравнение результатов, полу-

ченных через 7 и 30 дней после введения стрептозотоцина, показало, что при одинаковой степени падения уровня глюкозы в крови после голодания у крыс с 7-дневным сроком развития диабета повреждаемость желудка в ответ на голод практически отсутствует, кроме того, у этих крыс площадь эрозий, вызванных совместным действием индометацина и голодания, значимо меньше, чем у крыс с 30-дневным сроком развития диабета [18]. Вероятно, резкое падение уровня глюкозы в крови после голодания вносит свой вклад в увеличение чувствительности желудка к ulcerогенным воздействиям у диабетических крыс, но не является основной причиной этого увеличения.

При рассмотрении вопроса о возможных причинах повышения чувствительности слизистой оболочки желудка к повреждающим факторам при диабете следует обсудить влияние самой гипергликемии. Полученные нами ранее результаты, связанные с продолжительным действием глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка, свидетельствуют о том, что продолжительная гипергликемия способствует увеличению чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенным воздействиям [27]. Увеличение повреждаемости желудка при гипергликемии может быть связано с появлением ряда осложнений, причем эти осложнения могут проявляться как на уровне целого организма (например, нарушения в сердечно-сосудистой системе), так и локально в желудке. В литературе имеются данные о некоторых локальных изменениях в желудке при диабете. Так, выявлено, что при диабете происходит ингибирование защитных реакций слизистой оболочки желудка: снижение скорости кровотока в желудке [6, 8], уменьшение синтеза гликопротеинов и активности антиоксидантной системы [5, 13], торможение ангиогенеза [6].

АКТИВНОСТЬ ГГКС И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ В УСЛОВИЯХ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА

Увеличение базальной секреции кортикостерона при стрептозотоцин-индуцированном диабете показано у крыс и других грызунов в работах всех авторов, которые изучали этот вопрос [11, 16, 19, 28, 29]. На фоне постоянной базальной гиперсекреции кортикостерона “диабетические” крысы могут демонстрировать более выраженный ответ на острый стресс по уровню кортикостерона в крови по сравнению с контрольными животными [15, 30]. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении базального уровня кортикостерона в крови уже через 3 дня после введения стрептозотоцина, повышенный уровень кортикостерона сохранялся и в другие исследованные сроки развития диабета. Кроме того, через 7, 14 и 30 дней после введения стрептозотоцина наблюдалось увеличение стрессорного уровня кортикостерона в крови у крыс по сравнению с уровнем гормона у контрольных животных. В эти же сроки у крыс с диабетом было обнаружено увеличение массы надпочечников по сравнению с таковой у контрольных крыс [18].

В отношении активации других звеньев ГГКС при диабете имеющиеся данные не так однозначны, как в отношении кортикостерона. В некоторых работах наблюдали увеличение базального уровня АКТГ в крови при диабете, вызванном введением стрептозотоцина [29, 31, 32]. В работе других авторов увеличение базального уровня АКТГ не обнаружено, но показан более высокий стрессорный уровень АКТГ у крыс с диабетом по сравнению с контролем [33]. Кроме того, в гипофизе диабетических крыс показана повышенная экспрессия мРНК проопиомеланокортина, предшественника АКТГ и эндорфинов [16, 17].

Еще более противоречивы данные литературы в отношении изменения экспрессии КРФ в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса крыс при диабете. Одни авторы смогли обнаружить увеличение экспрессии КРФ у диабетических крыс [19]. По данным других исследователей [20], уровень КРФ и его синтез в ПВЯ, о котором судили по уровню мРНК, не изменялся у крыс с диабетом по сравнению с контро-

лем. Наконец, в работах группы авторов обнаружено снижение экспрессии КРФ в ПВЯ при диабете [16, 17].

Раздельное исследование экспрессии КРФ и его рецепторов в мелкоклеточной и крупноклеточной части ПВЯ у крыс после введения стрептозотоцина показало, что диабет приводит к снижению индукции КРФ и КРФ-рецепторов 1 типа (КРФ1-рецепторов) в мелкоклеточной части ПВЯ, которая в обычных условиях является основным местом образования КРФ [20]. В то же время обнаружено увеличение этих параметров в крупноклеточной части ПВЯ, в которой в норме образуется вазопрессин и окситоцин. Авторы этой работы предположили, что у крыс с диабетом ингибирование продукции КРФ в мелкоклеточной части ПВЯ по механизму обратной связи при высоком уровне кортикостерона способствует усилению его образования в других отделах гипоталамуса. Кроме того, было предположено, что механизм активации образования КРФ в крупноклеточной части ПВЯ может быть связан с гипергликемией, которая вызывает гиперосмотические изменения крови. По мнению авторов статьи, КРФ, образующийся в крупноклеточной части ПВЯ, может действовать прямо на аденогипофиз путем локальной секреции из крупноклеточных нейронов через срединное возвышение.

В любом случае, наблюдаемое увеличение базального и стрессорного уровня АКТГ у животных со стрептозотоцин-индуцированным диабетом [19, 15], повышение уровня проопиомеланокортина в гипофизе [17], увеличение базального и стрессорного уровня кортикостерона наряду с гипертрофией надпочечников и инволюцией тимуса у крыс с диабетом [18] указывают на повышенную активность гипофизарного и надпочечникового звеньев ГГАС при этом патологическом состоянии.

В нормальных условиях гипогликемия вызывает активацию ГГАС, которая в конечном итоге приводит к повышению уровня глюкокортикоидных гормонов в крови и нормализации содержания глюкозы. На основании наших прежних данных был сделан вывод о том, что поддерживающее влияние глюкокортикоидных гормонов на уровень глюкозы в крови является одним из механизмов их гастропротективного действия [34, 35], которое было выявлено при стрессе [36, 34] и при действии НСПВП [37]. Повышение уровня глюкокортикоидных гормонов в крови при диабете в условиях гипергликемии вызвано, вероятно, нарушением регуляции активности ГГАС. Если в норме активирующим фактором для ГГАС является гипогликемия, то при диабете, вызванном стрептозотоцином, такими факторами становятся, возможно, гипергликемия или вызванные ею патологические изменения. В одной из работ [31] было показано, что введение инсулина крысам со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, приводящее к нормализации уровня глюкозы, нормализовало и уровни кортикостерона и АКТГ в крови. Кроме того, введение инсулина увеличивало экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе и гипофизе, что, по мнению авторов, восстанавливало отрицательную обратную связь по уровню кортикостерона [31]. На основании этих данных можно предположить, что гипoinsулинемия и, как следствие, гипергликемия при диабете становятся для ГГАС активирующими факторами. Однако в более поздней работе авторов показано, что нормализация уровня глюкозы в крови без восстановления уровня инсулина недостаточна для нормализации уровней кортикостерона и АКТГ в крови [32]. Показана важность поддержания нормального уровня инсулина не только в крови, но и в структурах мозга для коррекции патологических изменений при диабете [38, 39]. Увеличение содержания инсулина и С-пептида проинсулина путем интраназального введения рассматривается как один из способов активации инсулин-зависимой сигнальной системы мозга, которая может влиять и на периферический метаболизм, в том числе улучшать утилизацию глюкозы при обеих формах диабета [39, 40].

Вопрос о механизме, благодаря которому поддерживается высокий уровень глюкокортикоидных гормонов при диабете, пока остается без четкого ответа. Можно предположить несколько возможностей: 1) увеличение чувствительности гипофиза и надпочечников к стимулирующим сигналам; 2) устойчивость некоторых компо-

нентов системы к сигналу отрицательной обратной связи; 3) существование других механизмов, которые могут “удерживать” повышенную активность надпочечников.

В свете данных, приведенных ранее, о том, что повышенный ответ наблюдается только на уровне гипофиза и надпочечников, без изменения или даже снижения экспрессии КРФ в ПВЯ, логично предположить увеличение чувствительности гипофиза и надпочечников к стимулирующим сигналам. Однако через 5 дней после введения стрептозотоцина не обнаружено изменений чувствительности надпочечников крыс к АКТГ как в опытах *in vivo*, так и в опытах *in vitro* [30]. В наших опытах *in vitro* после 7 дней развития диабета также не обнаружено изменение чувствительности надпочечников к АКТГ [41]. В более поздние сроки после введения стрептозотоцина (через 11 дней) наблюдали усиление синтеза кортикостерона при добавке АКТГ к культуре ткани надпочечников крыс [42]. По мнению авторов, именно повышенная чувствительность коры надпочечников к АКТГ является первой причиной гиперкортицизма у диабетических крыс. Других подтверждений подобного эффекта диабета на чувствительность надпочечников к АКТГ нами в литературе не обнаружено. В опытах *in vivo* [30] отсутствовали изменения чувствительности гипофиза (по количеству выделяемого АКТГ) к КРФ и вазопрессину у крыс с диабетом. Однако в работе японских авторов [43] показано изменение чувствительности культуры клеток гипофиза к добавленному в среду КРФ у крыс с диабетом. При этом направленность изменений зависела от срока диабета: через неделю наблюдалось увеличение синтеза АКТГ в ответ на добавку КРФ, при длительном диабете (8 нед.) – снижение освобождения АКТГ, связанное, по мнению авторов, с изменением КРФ-рецепторов в гипофизе. На основании имеющихся данных вряд ли можно заключить, что гиперкортицизм при диабете в значительной степени связан с повышением чувствительности надпочечников или гипофиза к своим активирующим факторам, т.к. повышенная активация этих структур по сравнению с контролем показана только в опытах *in vitro*.

Для выяснения вопроса, как работает механизм отрицательной обратной связи по отношению к эндогенному кортикостерону при диабете, крыс исследовали после адrenaлэктомии или ложной операции, у которых изучали секрецию АКТГ и экспрессию КРФ- и КРФ1-рецепторов в ПВЯ гипоталамуса. Адrenaлэктомия, устраняя влияние кортикостерона, приводила к повышению базальной секреции АКТГ как у контрольных, так и у крыс с диабетом [15]. Заместительная терапия кортикостероном приблизительно одинаково снижала базальную секрецию АКТГ как у адrenaлэктомизированных крыс без диабета, так и с диабетом. Что касается данных об изменении экспрессии КРФ [16], то, как и следовало ожидать, адrenaлэктомия увеличила экспрессию КРФ у контрольных крыс, но особенно сильно это увеличение (по отношению к исходному уровню) проявилось у крыс с диабетом, у которых, по данным авторов, исходный уровень экспрессии КРФ был снижен по сравнению с таковым у контрольных животных. Заместительное введение кортикостерона снижало уровень КРФ мРНК у обеих групп крыс до исходного уровня. В работе с отдельным определением КРФ в мелкоклеточном и крупноклеточном отделе ПВЯ [20] показано, что адrenaлэктомия у крыс с диабетом приводила к значительному увеличению экспрессии КРФ- и КРФ1-рецепторов в мелкоклеточной части и частично затормаживала эту экспрессию в крупноклеточной части ПВЯ. Представленные данные, полученные на адrenaлэктомизированных животных, свидетельствуют о том, что при диабете все же сохраняется отрицательная обратная связь по уровню эндогенного кортикостерона у крыс как в отношении базального образования АКТГ в гипофизе, так и экспрессии КРФ в ПВЯ гипоталамуса. Однако имеются и противоположные данные о том, что уровень КРФ в ПВЯ у крыс с диабетом повышен, а механизм обратной связи ослаблен [19, 31], что, по мнению авторов, может быть одним из механизмов поддержания повышенного уровня глюкокортикоидных гормонов в крови при диабете. Других работ, подтверждающих подобную точку зрения, нами не обнаружено.

Таким образом, чувствительность надпочечников к АКТГ и гипофиза к КРФ и вазопрессину у крыс с диабетом мало изменена, отрицательная обратная связь в какой-то степени сохраняется. Остается предположить существование при диабете других механизмов, которые могут “удерживать” повышенный ответ надпочечников. Теоретическая возможность стимулирующего влияния вазопрессина отвергается работой группы венгерских и российских авторов. При исследовании Брэтлборо крыс с врожденным отсутствием вазопрессина показано, что повышенный уровень кортикостерона при диабете у этих крыс сохраняется [17]. Сохраняется повышенный уровень гормона, по данным этих же авторов, и при перерезке ПВЯ. Остается предполагать какие-то изменения в других структурах гипоталамуса, а может быть и в других отделах мозга. Это предположение не беспочвенно, поскольку есть данные об увеличении экспрессии КРФ- и КРФ1-рецепторов в супраоптическом ядре гипоталамуса при диабете, вызванном стрептозотоцином [20]. Другой группой авторов обнаружено существенное повышение минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе, которое, по их мнению, может иметь отношение к нарушенной регуляции уровня глюкокортикоидных гормонов при диабете [19]. Вопрос о том, на каком уровне происходит сбой регуляции ГГКС при диабете важен, т.к. может помочь в поисках причин возникновения этой патологии и способов лечения.

Возможность влияния повышенного базального уровня кортикостерона на развитие диабета и вызванных им осложнений изучена в очень малой степени. При проведении опытов с адреналэктомией было отмечено снижение уровня глюкозы в крови крыс с диабетом [44]. Нами было исследовано влияние адреналэктомии на уровень глюкозы в крови, на катаболический эффект, который наблюдается при диабете, и на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам у диабетических крыс. Адреналэктомию проводили непосредственно перед введением стрептозотоцина или его растворителя за 2 недели до применения ulcerогенного фактора. Контролем служили ложнооперированные животные с диабетом и без диабета. У ложнооперированных крыс введение стрептозотоцина приводило к таким же изменениям, которые были выявлены у контрольных крыс: к повышению уровня глюкозы в крови, снижению массы тимуса и селезенки, усугублению образования эрозий. Адреналэктомия сама по себе усугубляла образование эрозий по сравнению с таковым у ложнооперированных крыс без введения стрептозотоцина.

Хотя стрептозотоцин и адреналэктомия сами по себе вызывали усугубление формирования эрозий в желудке, однако их совместное действие не приводило к дальнейшему потенцированию этого усугубления. Значительное отличие между адреналэктомиированными и ложнооперированными крысами с диабетом наблюдалось по уровню глюкозы, который был снижен у крыс с адреналэктомией. С изменением уровня глюкозы, возможно, связано и второе отличие: у крыс с адреналэктомией не выявлялось снижение массы тимуса и селезенки [21]. Тот факт, что кортикостерон способствовал повышению уровня глюкозы в крови диабетических крыс, возможно, связан с активацией глюконеогенеза, которая может сопровождаться катаболическим эффектом. Таким образом, избыток кортикостерона при диабете вносит существенный вклад в повышение уровня глюкозы в крови и в проявление катаболического эффекта, что может усиливать повреждающее действие диабета, в том числе, и на желудок. Предположение о том, что глюкокортикоиды могут усиливать патологические последствия диабета, поддерживают данные о повышении резистентности к инсулину тканей организма под влиянием избытка глюкокортикоидных гормонов [44, 45]. Хроническое увеличение базального и стрессорного уровня глюкокортикоидов в крови при стрептозотоцин-индуцированным диабетом может способствовать снижению чувствительности к инсулину различных тканей, добавляя к диабету 1 типа признаки диабета 2 типа, и таким образом, усугубляя проulcerогенное влияние диабета на желудок. Это подтверждают и наши данные, которые показали снижение чувствительности к инсулину у крыс

через 24 ч после введения глюкокортикоидного гормона дексаметазона, приводящее к увеличению площади эрозий желудка, вызванных индометацином [46]. Тот факт, что в нашей работе введение стрептозотоцина адrenaлэктомированным крысам не повлияло на массу тимуса и селезенки, но повысило уровень глюкозы по сравнению с адrenaлэктомированными крысами без стрептозотоцина, позволяет сделать вывод о том, что избыточный кортикостерон при диабете ответственен за кatabолический эффект, и лишь частично – за повышенный уровень глюкозы в крови.

ВЛИЯНИЕ КРФ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТОМ

Поскольку ранее в нашей лаборатории в условиях индометациновой ulцерогенной модели на нормальных крысах было выявлено гастропротективное действие КРФ [47], мы выясняли вопрос о том, проявляется ли подобное действие КРФ у крыс с диабетом. Роль экзогенного и эндогенного КРФ в гастропротекции у крыс с диабетом изучали через две недели после введения стрептозотоцина [21]. Было подтверждено, что в условиях диабета усугубляется ulцерогенное действие индометацина. Введение КРФ оказало значимый гастропротективный эффект как у контрольных крыс, так и у крыс с диабетом. При этом следует отметить, что у диабетических крыс средняя площадь эрозий снижалась с очень высоких значений до уровня, достоверно не отличающегося от такового контрольных крыс без введения КРФ. Введение КРФ вызывало увеличение уровня кортикостерона в крови контрольных крыс. У крыс с диабетом, уже имеющих повышенный уровень кортикостерона в крови, не наблюдалось дальнейшего повышения уровня кортикостерона под влиянием КРФ, по крайней мере, во временной точке через 4 ч после введения индометацина.

Для выяснения роли эндогенного КРФ использовали неселективный антагонист КРФ рецепторов астрессин, введение которого приводило к увеличению средней площади эрозий, вызванных индометацином, как у контрольных, так и у диабетических крыс по сравнению с таковой у крыс без введения астрессина. После введения астрессина уровень кортикостерона у контрольных крыс, как и следовало ожидать, снижался, однако не изменялся у диабетических крыс. Введение селективного антагониста КРФ1-рецепторов, NBI 27914, или селективного антагониста КРФ-рецепторов 2 типа (КРФ2-рецепторов) астрессина2-Б, также приводило к достоверному увеличению средней площади эрозий как у контрольных, так и у диабетических крыс по сравнению с таковой у крыс с введением растворителей антагонистов. Повышенный уровень кортикостерона у крыс с диабетом оказался очень устойчивым к действию астрессина и специфического антагониста КРФ1-рецепторов NBI 27914. Возможно, повышение уровня кортикостерона при диабете не связано с влиянием КРФ и его рецепторов. Это предположение подтверждают некоторые данные литературы [16, 17]. Но, кроме того, важно принимать во внимание и то обстоятельство, что “диабетическим” крысам селективный и неселективный антагонисты вводили уже на фоне высокого уровня кортикостерона. В то же время контрольным крысам антагонисты вводили еще на фоне базального уровня кортикостерона и в этом случае это приводило к предотвращению высокого уровня кортикостерона в ответ на ulцерогенный стимул.

Результаты работы подтвердили ранее полученные данные о гастропротективном эффекте КРФ у нормальных крыс и о возможной роли повышенного уровня кортикостерона в проявлении этого эффекта [22, 47]. Обнаружено, что у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом сохраняется гастропротективное действие КРФ с вовлечением КРФ1- и КРФ2-рецепторов в его реализацию, однако в этом случае участие кортикостерона в действии КРФ не выявлено. Поскольку КРФ и антагонисты КРФ-рецепторов вводились крысам с диабетом системно (в/б), можно полагать, что наблюдаемые эффекты этих препаратов на слизистую оболочку желудка связаны с их периферическим действием. О возможности периферического влияния КРФ свиде-

тельствует широкое распространение КРФ-рецепторов в различных органах и тканях человека и животных. Однако при системном введении КРФ нельзя исключить его действие через гипофиз. Наблюдаемое нами повышение уровня кортикостерона в крови контрольных крыс после системного введения КРФ может быть связано со стимуляцией КРФ1-рецепторов в гипофизе, введение астрессина или специфического антагониста КРФ1-рецепторов (NBI), может тормозить эту стимуляцию. В то же время показана возможность прямого действия КРФ на надпочечники [28, 48].

Можно указать на некоторые предполагаемые механизмы периферического эффекта КРФ при диабете на организм, в том числе и на желудок. Так, например, показано, что КРФ при периферическом действии через КРФ2-рецепторы замедляет эвакуацию пищи из желудка за счет снижения его моторной активности [49]. Усиленная моторика желудка является проульцерогенным фактором. С другой стороны, КРФ может оказывать поддерживающий эффект на поджелудочную железу через КРФ1-рецепторы [50, 51]. Было показано, что активация КРФ1-рецепторов увеличивает пролиферацию клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина при повышенном уровне глюкозы [50], а также снижает апоптоз клеток поджелудочной железы [52]. Возможно, введение КРФ активировало КРФ1-рецепторы в поджелудочной железе, оказывая благоприятный эффект на синтез инсулина, а блокада КРФ1-рецепторов усиливала патологические последствия диабета, в том числе и проульцерогенный эффект диабета на желудок.

Значительные изменения средней площади эрозий, вызванных индометацином, под влиянием КРФ и антагонистов КРФ-рецепторов указывают на важную роль КРФ в гастропротекции у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Полученные результаты о гастропротективном влиянии экзогенного и эндогенного КРФ в используемой модели диабета сравнить с данными литературы не представляется возможным, поскольку мы таких данных не обнаружили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные собственные экспериментальные результаты и данные литературы показали, что увеличение уровня кортикостерона в крови, усиление катаболического эффекта и чувствительности слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию индометацина у крыс проявляется в ранние сроки развития диабета и усугубляется при дальнейшем развитии патологического состояния.

Повышение базального и стрессорного уровня кортикостерона в крови в разные сроки развития диабета, наряду с увеличением массы надпочечников и снижением массы тимуса свидетельствуют о хронической активации ГТАКС, что указывает на состояние хронического стресса при этой патологии.

Как экзогенный, так и эндогенный КРФ оказывает гастропротективный эффект у крыс с диабетом, индуцированным введением стрептозотоцина, КРФ1- и КРФ2-рецепторы участвуют в опосредовании этого эффекта.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-15-00430

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андреева И.Л., Назаров Л.Н.* Горький сахар диабета. Вестник Рос. акад наук. 84(2): 170–175. 2014. [Andreeva I.L., Nazarov L.N. Bitter sugar diabetes. Vest. Russ. Acad. Nauk. 84(2): 170–175. 2014. (In Russ)].
2. *Варданян Г.С., Алавердян А.Р.* Протеинкиназа С: от особенностей молекулярной структуры до возможной роли при развитии диабетической нейропатии. Нейрохимия. 26(1): 19–28. 2009. [Vardanian G.S., Alaverdian A.R. Protein kinase C: From molecular structure to a possible role in the development of diabetic neuropathy. Neurochem. 26(1): 19–28. 2009. (In Russ)].
3. *Sibal L., Agarwal S.C., Home Ph.D.* Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular diseases in diabetes. Diabetes Metab. Synd. Obes. 4: 23–34. 2011.

4. Ciobanu L., Dumitrascu D. L. Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121(4): 129–136. 2011.
5. Takeuchi K., Ueshima K., Ohuchi T., Okabe S. Induction of gastric lesions and hypoglycemic response by food deprivation in streptozotocin-diabetic rats. *Dig. Dis. Sci.* 39(3): 626–634. 1994.
6. Korolkiewicz R.P., Tashima K., Kubomi M., Kato S., Takeuchi K. Increased susceptibility of diabetic rat gastric mucosa to food deprivation during cold stress. *Digestion.* 60(6): 528–537. 1999.
7. Hung C.R. Low susceptibility of stress ulcer in diabetic rats: Role of cholinergic gastric motility. *Chin. J. Physiol.* 41(3): 151–159. 1998.
8. Takeuchi K., Hatazawa R., Korolkiewicz R., Tashima K. Alterations in gastric mucosal homeostasis under diabetic conditions. Chapter in book: “Pathophysiological and biochemical analysis of life-style related or intractable diseases – Target validation for drug therapy”. Nishino T., Takeuchi K. (Eds). *Res Signpost. Kerala:* 49–77. 2006.
9. Mohan Kumar M., Joshi M.C., Prabha T., Dorababu M., Goel R.K. Effect of plantain banana on gastric ulceration in NIDDM rats: Role of gastric mucosal glycoproteins, cell proliferation, antioxidants and free radicals. *Indian. J. Exp. Biol.* 44(4): 292–299. 2006.
10. Tashima K., Fujita A., Takeuchi K. Aggravation of ischemia/reperfusion-induced lesions in streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci.* 67(13): 1639–1652. 2000.
11. Bitar M.S. Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus. *Am. J. Pathol.* 152(2): 547–554. 1998.
12. Konturek P.C., Brzozowski T., Burnat G., Szlachcic A., Koziel J., Kwiecien S., Konturek S.J., Harsch I.A. Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 61(4): 429–436. 2010.
13. Morsy M.A., Ashour O.M., Fouad A.A., Abdel-Gaber S.A. Gastroprotective effects of the insulin sensitizers rosiglitazone and metformin against indomethacin-induced gastric ulcers in Type 2 diabetic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 37(2): 173–177. 2010.
14. Tashima K., Fujita A., Umeda M., Takeuchi K. Lack of gastric toxicity of nitric oxide-releasing aspirin, NCX-4016, in the stomach of diabetic rats. *Life Sci.* 67(14): 1707–1718. 2000.
15. Dallman M.F., Akana S.F., Bradbury M.J., Strack A.M., Hanson E.S., Scribner K.A. Regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis during stress: feedback, facilitation and feeding. *Seminars Neurosci.* 6: 205–213. 1994.
16. Schwartz M.W., Strack A.M., Dallman M.F. Evidence that elevated plasma corticosterone levels are the cause of reduced hypothalamic corticotrophin-releasing hormone gene expression in diabetes. *Regulat. Peptides.* 72(2–3): 105–112. 1997.
17. Zelena D., Filaretova L., Mergl Z., Barna I., Toth Z., Makara G. Hypothalamic paraventricular nucleus, but not vasopressin, participates in chronic hyperactivity of the HPA axis in diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 290(2): E243–E250. 2006.
18. Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю., Филаретова Л.П. Чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина в разные сроки развития стрептозотокцин-индуцируемого диабета у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 97(9): 957–967. 2011. [Podvigina T.T., Bagaeva T.R., Morozova O.Yu., Filaretova L.P. Gastric mucosal susceptibility for ulcerogenic effect of indomethacin at different time points of streptozotocin-induced diabetes development. *Russ J. Physiol.* 97(9): 957–967. 2011. (In Russ)].
19. Chan O., Inouye K., Riddell M.C., Vranic M., Matthews S.G. Diabetes and the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis. *Minerva Endocrinol.* 28(2): 87–102. 2003.
20. Huang Q., Timofeeva E.J., Richard D. Corticotropin-releasing factor and its receptors in the brain of rats with insulin and corticosterone deficits. *Mol. Endocrinol.* 37(2): 213–226. 2006.
21. Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Гастропротективный эффект кортикотропин-релизинг фактора в модели стрептозотокцин-индуцированного диабета у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 102(11): 1352–1362. 2016. [Podvigina T.T., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. Gastroprotective effect of corticotropin releasing factor in rat streptozotocin-induced diabetes model. *Russ. J. Physiol.* 102(11): 1352–1362. 2016. (In Russ)].
22. Filaretova L., Bagaeva T., Morozova O. Stress and the stomach: corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids. *Cell. Mol. Neurobiol.* 32(5): 829–836. 2012.
23. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 1(3): 68–75. 2010.
24. Kim J.K., Zisman A., Fillmore J.J., Peroni O.D., Kotani K., Perret P., Zong H., Dong J., Kahn C.R., Kahn B.B., Shulman G.I. Glucose toxicity and the development of diabetes in mice with muscle-specific inactivation of GLUT4. *J. Clin. Invest.* 108(1): 153–160. 2001.
25. Klip A., McGraw T.E., James D.E. Thirty sweet years of GLUT4. *J. Biol. Chem.* 294(30): 11369–11381. 2019.
26. Suzuki H., Shimosegawa T., Ohara S., Toyota T. Epalrestat prevents the decrease in gastric mucosal blood flow and protects the gastric mucosa in streptozotocin diabetic rats. *J. Gastroenterol.* 34(2): 172–177. 1999.
27. Filaretova L., Bagaeva T., Morozova O., Podvigina T. From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoid on the gastric mucosa. *J. Physiol. Pharmacol.* 60 (Suppl. 7): 79–86. 2009.

28. *Gonzales-Heydrich J., Steingard R.J., Putnam F.W., De Bellis M.D., Beardslee W., Kohane I.S.* Corticotropin-releasing hormone increases apparent potency of adrenocorticotrophic hormone stimulation of cortisol secretion. *Med. Hypotheses*. 57(5): 544–548. 2001.
29. *Hammadi S., Chan O., Abdellali M., Medjerab M., Agoun H., Bellahreche Z., Khalkhal A., Dahmani Y.* Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetic herbals (*Gerbillusgerbillus*). *Int. J. Exp. Pathol.* 99(4): 172–179. 2018.
30. *Scribner K.A., Walker C.D., Cascio C.S., Dallman M.F.* Chronic streptozotocin diabetes in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues. *Endocrinology*. 129(1): 99–108. 1991.
31. *Chan O., Chan S., Inouye K., Vranic M., Matthews S.G.* Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology*. 142(11): 4872–4879. 2001.
32. *Chan O., Inouye K., Akirav E.M., Park E., Riddell M.C., Matthews S.G., Vranic M.* Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HPA response to insulin-induced hypoglycemia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 289(1): R235–R246. 2005.
33. *Scribner K.A., Akana S.F., Walker C.D., Dallman M.F.* Streptozotocin-diabetic rats exhibit facilitated adrenocorticotropin responses to acute stress, but normal sensitivity to feedback by corticosteroids. *Endocrinology*. 133(6): 2667–2674. 1993.
34. *Филаретова Л.П.* Вклад глюкокортикоидных гормонов в гастропротекцию. *Усп. физиол. наук*. 45(1): 44–56. 2014. [*Filaretova L.P.* Contribution of glucocorticoid hormones to gastroprotection. *Usp. Fiziol. Nauk*. 45(1): 44–56. 2014. (In Russ)].
35. *Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T., Kato S., Takeuchi K.* Mechanisms by which endogenous glucocorticoids protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *Am. J. Physiol.* 83(5): G1082–G1089. 2002.
36. *Филаретова Л.П.* Стресс в физиологических исследованиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 96(9): 924–935. 2010. [*Filaretova L.P.* Stress in physiological studies. *Russ. J. Physiol.* 96(9): 924–935. 2010. (In Russ)].
37. *Filaretova L.* Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. *Cur. Pharm. Des.* 19(1): 29–33. 2013.
38. *Шпаков А.О., Деркач К.В.* Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2 типа. СПб. Изд-во Политехн. Университета. 2015. [*Shpakov A.O., Derkach K.V.* Gormonalnyye sistemy mozga i sakharnyy diabet 2 tipa. [Brain Hormonal systems and type 2 diabetes.] St. Petersburg. Polytech. University. 2015.
39. *Shpakov A.O., Derkach R.V., Berstein L.M.* Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci. OA*. 1(3): FSO25. Published online. 2015. doi: . 2015 <https://doi.org/10.4155/fso.15.23>
40. *Деркач К.В., Бондарева И.М., Шпаков А.О.* Совместное интраназальное введение инсулина и проинсулин С-пептида крысам с диабетом 1 и 2 типа восстанавливает их метаболические параметры. *Успехи геронтологии*. 30(6): 851–858. 2017. [*Derkach K.V., Bondareva I.M., Shpakov A.O.* Co-administration of intranasally delivered insulin and proinsulin C-peptide to rats with the types 1 and 2 diabetes mellitus restores their metabolic parameters. *Adv. Gerontol.* 30(6): 851–858. 2017. (In Russ)].
41. *Podvigina T.T., Bagaeva T.R., Bobryshev P.Y., Filaretova L.P.* High sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic effect of indomethacin in rats with diabetes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 152(1): 43–46. 2011.
42. *Revsin Y., van Wijk D., Saravia F.E., Oitzl M.S., De Nicola A.F., de Kloet E.R.* Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 149(7): 3531–3539. 2008.
43. *Gohshi A., Honda K., Tominaga K., Takano Y., Motoya T., Yamada K., Kamiya H.* Changes in adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release from the cultured anterior pituitary cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.* 21(8): 795–799. 1998.
44. *Yi S.S., Hwang I.K., Shin J.H., Choic J.H., Leec C.H., Kim I.Y., Kim Y.N., Wonc M.H., Parke I.S., Seonga J.K., Yoon Y.S.* Regulatory mechanism of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and neuronal changes after adrenalectomy in type 2 diabetes. *J. Chem. Neuroanatomy*. 40(2): 130–139. 2010.
45. *Di Dalmazi G., Pagotto U., Pasquali R., Vicennati V.* Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology. *J. Nutr. Metab.* Published online. 2012. doi: 2012 <https://doi.org/10.1155/2012/525093>
46. *Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю., Филаретова Л.П.* Развитие резистентности к инсулину после продолжительного действия глюкокортикоидных гормонов как один из механизмов трансформации их гастропротективного эффекта в проульцерогенный. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 104(4): 493–505. 2018. [*Podvigina T.T., Morozova O.Yu., Bagaeva T.R., Filaretova L.P.* Sensitivity of the gastric mucosa to ulcerogenic factors and activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in development of streptozotocin-induced diabetes. *Russ. J. Physiol.* 104(4): 493–505. 2018. (In Russ)].
47. *Филаретова Л.П., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю.* Гастропротективное действие кортикотропин-релизинг фактора (КРФ): вовлечение глюкокортикоидных гормонов и КРФ рецепторов 2-го типа. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 98(12): 1555–1566. 2012.

- [Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Morozova O.Yu. Gastroprotective effect of corticotropin releasing factor (CRF): the involvement of glucocorticoid hormones and CRF receptors of type 2. *Russ. J. Physiol.* 98(12): 1555–1566. 2012. (In Russ)].
48. Fehm H.L., Holl R., Spath-Schwalbe E., Born J., Voigt K.H. Ability of corticotrophin-releasing hormone to stimulate cortisol secretion independent from pituitary adrenocorticotropin. *Life Sci.* 42(6): 679–686. 1998.
 49. Martinez V., Wang L., Rivier J.E., Vale W., Taché Y. Differential actions of peripheral corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin II, and urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtypes 1 and 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301(2): 611–617. 2002.
 50. Huising M.O., van der Meulen T., Vaughan J.M., Matsumoto M., Donaldson C.J., Park H., Billestrup N., Vale W.W. CRFR1 is expressed on pancreatic beta cells, promotes beta cell proliferation, and potentiates insulin secretion in a glucose-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107(2): 912–917. 2010.
 51. Sakamoto R., Matsubara E., Nomura M., Wang L., Kawahara Y., Yanase T., Nawata H., Takayanagi R. Roles for corticotropin-releasing factor receptor type 1 in energy homeostasis in mice. *Metabolism.* 62(12): 1739–1748. 2013.
 52. Schmidt J., Ludwig B., Schally A.V., Steffen A., Ziegler C., Block N., Koutmani Y., Brendel M.D., Karalis K.P., Simeonovic C.J., Licinio J., Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R. Modulation of pancreatic islets-stress axis by hypothalamic releasing hormones and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108(33): 13722–13727. 2011.

Sensitivity of the Gastric Mucosa to Ulcerogenic Factors and Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Development of Streptozotocin-Induced Diabetes

T. T. Podvigina^a, * and L. P. Filaretova^a

^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: tpodvigina@yandex.ru*

In this review we analyze the literature and our experimental data on the sensitivity of the gastric mucosa to ulcerogenic factors and the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system (HPA axis) in the development of streptozotocin-induced diabetes in rats. We conclude that: a) in the early stages of diabetes (3 days after the administration of streptozotocin) there is an increase in the sensitivity of the stomach to the ulcerogenic stimuli and an increase in the blood level of corticosterone, accompanied by a catabolic effect, the changes observed are aggravated with the further development of the pathological process; b) the development of diabetes leads to chronic activation of the HPA axis, as evidenced by an increase in basal and stress corticosterone levels, along with adrenal hypertrophy, at different time points after the administration of streptozotocin; c) the increased blood corticosterone level in rats with diabetes is responsible for the catabolic effect and, in part, for the increased blood glucose level; d) corticotropin-releasing factor (CRF), both exogenous and endogenous, is capable of exerting a gastroprotective effect not only in control animals, but also in rats with streptozotocin-induced diabetes; CRF receptors of type 1 and 2 are involved in mediating this effect.

Keywords: diabetes, streptozotocin, gastric erosion, corticosterone, corticotropin releasing factor

ЦИТИРОВАТЬ:

Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам и активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы при развитии стрептозототин-индуцированного диабета. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(2): 176–188.

DOI: 10.31857/S0869813920020090

TO CITE THIS ARTICLE:

Podvigina T.T., Filaretova L.P. Sensitivity of the Gastric Mucosa to Ulcerogenic Factors and Activity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Development of Streptozotocin-Induced Diabetes. *Russian Journal of Physiology.* 106(2): 176–188.

DOI: 10.31857/S0869813920020090