

## ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ: ОТ ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ К ЭКОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ СЕВЕРА ДО МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

Вера Георгиевна СЕЛЯТИЦКАЯ

*ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Показана роль глюкокортикоидных гормонов в процессах адаптации организма к действию экологических факторов Севера. Обосновано предположение об их дизадаптивной роли в формировании метаболических нарушений при длительном действии стресс-факторов. Обсуждаются вопросы участия глюкокортикоидных гормонов в развитии диабета.

**Ключевые слова:** глюкокортикоидные гормоны, надпочечники, стресс, адаптация, диабет.

В стресс-реакции организма на острое действие каких-либо сильных раздражителей, а также в процессах адаптации к длительному действию внешних факторов глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) принадлежит ключевая роль. Это обусловлено их влиянием на энергетический обмен, ингибированием синтеза белков в соединительной ткани и мышцах, усилением синтеза ферментов обмена аминокислот и глюконеогенеза в печени, стимуляцией липолиза. Они участвуют в регуляции активности иммунной системы и в торможении половой функции, поддерживают перmissive взаимоотношения с гормонами и медиаторами, также оказывающими влияние на процессы метаболизма в организме. Основываясь на представлении о том, что мобилизация ГКГ является обязательным компонентом любой приспособительной реакции организма, при изучении процессов адаптации человека в условиях Сибири и Крайнего Севера в Институте клинической и экспериментальной медицины в 70–90-е годы XX века проведены комплексные исследования состояния эндокринной системы у пришлых и коренных жителей Севера.

В статье В.П. Казначеева, Ю.П. Шорина [1] суммированы результаты изучения глюкокортикоидной функции надпочечников, а также других отделов эндокринной системы, у пришлых жителей Севера в динамике их пребывания в экстремальных условиях среды и у экспериментальных животных, перевезенных в Заполярье самолетом. Было показано, что классическую

картину острого стресса не удавалось выявить уже в первые недели и месяцы после переезда. Уровни исследованных показателей состояния глюкокортикоидной функции надпочечников у вновь прибывших в Заполярье изменялись в зависимости от сезона года, однако амплитуда этих колебаний не выходила за пределы норм для средних широт. Наиболее значимыми и систематически выявляемыми отклонениями в состоянии глюкокортикоидной функции были изменения фазовой структуры циркадных ритмов, которые носили характер внутри- и межсистемных десинхронозов. При этом изменения в эндокринной системе у пришлого населения имели характер многолетнего циклического процесса: в первые 6 месяцев – 3 года проявлялись разнонаправленные сдвиги в уровнях различных гормонов, в последующие 10–15 лет признаки напряжения в эндокринной системе исчезали и выявлялась тенденция к снижению секреции ряда гормонов. Через более продолжительные сроки (свыше 10–15 лет) отмечали новое возрастание секреторной активности надпочечников.

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению глюкокортикоидной функции надпочечников в динамике длительного пребывания животных в условиях умеренного охлаждения (+5 °С), по экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой было показано, что значительное повышение его содержания в моче отмечено только в несколько первых суток действия холода, затем

величина этого показателя нормализовалась. В течение дальнейшего пребывания животных в условиях охлаждения выявлено еще несколько фаз повышения экскреции кортикостерона, что указывало на колебательный характер динамики адаптивного процесса [2] и соответствовало литературным сведениям [3, 4].

Важные результаты были получены при обследовании советских волонтеров и индусов при их переезде в условия Заполярья в ходе проведения совместной международной комплексной советско-индийской программы по изучению медико-экологических аспектов адаптации жителей тропиков в Арктике [5]. У советских волонтеров переезд в Заполярье вызывал умеренную стресс-реакцию со стороны гипофизарно-надпочечниковой системы, не затрагивая существенно другие гормональные системы, при этом к 50 суткам после переезда активность гипофизарно-надпочечниковой системы нормализовалась. У индусов переезд в Заполярье вызывал выраженную реакцию со стороны разных гормональных систем, и к 50 суткам уровень кортизола в крови хотя и снижался относительно величин этого показателя в первые недели, но оставался повышенным по сравнению с исходной величиной более чем в два раза. На этом фоне содержание тестостерона, которое уменьшалось почти в два раза в начальные сроки пребывания индусов в Заполярье, возрастало до значений, превышающих исходные величины. Полученные результаты позволили высказать предположение о наличии генетически обусловленных программ реагирования нейроэндокринной системы на действие экологических факторов Севера.

Разные типы адаптивных реакций со стороны эндокринной системы могут быть обусловлены не только генетическими механизмами, но и программирующими воздействиями на организм в критические периоды онтогенеза. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что в основе повышенной устойчивости к холоду взрослых животных, подвергавшихся в первые дни жизни кратковременным охлаждениям, лежит стабильная «адаптивная модификация» [6] как центральных, так и периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем, гормоны и медиаторы которых участвуют в регуляции процессов физической и химической терморегуляции [7]. Она проявляется на разных уровнях: физиологических показателей целостного организма, функциональных систем, активности отдельных ферментов и лежит, по-видимому, в основе такого явления, как «вегетативный импринтинг»

[8]. В коре надпочечников крыс, подвергавшихся охлаждениям в раннем постнатальном онтогенезе, выявлено изменение путей стероидогенеза в сторону усиления синтеза глюкокортикоидов и снижения синтеза минералокортикоидов и дегидроэпиандростеронсульфата. Содержание кортикостерона в крови у них было в два раза выше по сравнению с интактными крысами, но при этом уровень тестостерона также показывал тенденцию к увеличению. Повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы сопровождалось у взрослых крыс, подвергавшихся действию холода в раннем постнатальном онтогенезе, возрастанием устойчивости к умеренным и экстремальным охлаждениям, однако при этом у них снижались физическая выносливость и резистентность к гипоксии [9]. По данным Н.А. Агаджаняна и др. [10], именно особенности реакции на гипоксию в значительной мере характеризуют резервные приспособительные возможности организма при действии различных неблагоприятных факторов. Следовательно, можно говорить о том, что перестройка в нейрогормональной системе со стабильной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы была ассоциирована со снижением приспособительных резервов организма.

При изучении приспособительных реакций у человека было показано, что при его переезде на Крайний Север меняется не только синтез ГКГ и их секреция в кровь, но и чувствительность клеток-мишеней к этим гормонам. Так, в работе В.П. Лозового с соавторами [11] было показано, что в динамике пребывания на Крайнем Севере у человека изменяется реакция лимфоидных клеток на ГКГ. Это важный феномен, поскольку воспалительные и иммунные ответы на внешние стимулы могут стать разрушительными при изменении контроля со стороны ГКГ, которые предотвращают чрезмерную активацию защитных механизмов при стрессе и адаптации.

Взаимоотношения эндокринной и лимфоидной систем в динамике адаптивных реакций были изучены также в экспериментальных исследованиях [12]. Показано, что в начале стрессорной реакции высокий уровень ГКГ выступает необходимым условием активации адаптивной перестройки в лимфоидных органах, которая на первом этапе реализуется в виде деструкции лимфоидной ткани. Вторая стадия перестройки лимфоидных органов при долговременной адаптации к действию умеренного по силе стресс-фактора заключается в усилении процессов пролиферации и дифференцировки

сначала В-лимфоцитов, а затем и Т-лимфоцитов. Отличительной чертой этой стадии является то, что процессы пролиферации, дифференцировки, миграции лимфоцитов и вспомогательных нелимфоидных клеток, лежащие в основе функционирования лимфоидных органов, протекают на фоне высоких концентраций ГКГ в крови, в результате чего меняется популяционный состав лимфоидных клеток и начинают преобладать резистентные к ГКГ формы. Третья стадия эндокринно-лимфоидных отношений – это стабилизация на новом уровне функциональной активности как коры надпочечников, так и лимфоидных органов. Следует отметить, что у взрослых крыс, подвергавшихся охлаждению в раннем постнатальном онтогенезе, на фоне стабильно увеличенного в крови уровня ГКГ также отмечены структурные особенности лимфатических узлов, свидетельствующие об их высокой функциональной активности [13].

При долговременной адаптации человека к экологическим условиям Крайнего Севера меняется как функциональное состояние адrenoкортикальной системы, так и взаимоотношения ГКГ с другими гормонами, участвующими в поддержании энергетического обмена в организме, в частности, с инсулином. В работах Л.Е. Панина с сотрудниками [14, 15] было показано, что на Крайнем Севере у человека концентрация ГКГ в крови незначительно выше по сравнению с людьми, проживающими в других более мягких климатических районах страны. Однако при этом было выявлено, что организм использует еще один дополнительный механизм реакции на стресс – снижает содержание инсулина в крови, который играет роль контргормона по отношению к ГКГ. Такой экологически обусловленный транзиторный диабет был назван «диабетом напряжения». Было определено, что гормональные перестройки, лежащие в основе формирования «диабета напряжения», являются основой переключения энергетического обмена в организме человека с углеводного типа на липидный в экстремальных условиях Крайнего Севера. При этом основным источником углеводов, необходимых для мозга и других тканей, становятся процессы глюконеогенеза – образования глюкозы из белков и частично жиров, которые протекают в печени [14, 15].

Таким образом, полученные в ходе исследований процессов адаптации человека на Севере и при их моделировании в экспериментах результаты показали, что изменения синтеза и секреции ГКГ в кровь являются пусковым моментом и одним из механизмов формирования

долговременных приспособительных реакций в организме.

В то же время стало ясным, что стойкие изменения активности и реактивности к стрессу гипоталамо-надпочечниковой системы способны выступать факторами риска развития дизадаптивных и патологических состояний организма. Понимание этого феномена чрезвычайно важно в настоящее время, когда резко ускорившийся темп жизни, неустойчивость социальной и экономической обстановки, широко распространенные информационные нагрузки, метаболические стрессы, обусловленные неадекватным по качеству и количеству принимаемой пищи питанием, дисбалансом витаминов и микроэлементов, вызывают у людей долговременные изменения активности гипоталамо-надпочечниковой системы, соответствующие состоянию хронического стресса. По мнению Л.Е. Панина, выживание в условиях длительного психоэмоционального напряжения невозможно без включения в процесс регуляции не только стероидных гормонов, но и гормонов поджелудочной железы [16]. Однако, как уже было сказано выше, дисбаланс уровней этих гормонов приводит к развитию «диабета напряжения» и переключению углеводного типа обмена на жировой [14, 15]. Отсюда особую актуальность в настоящее время приобретают исследования роли ГКГ в механизмах развития ожирения и сахарного диабета (СД), распространенность которых в развитых странах в XXI веке приобрела характер пандемии.

Основными патогенетическими механизмами СД являются либо недостаточная секреция инсулина (СД типа 1), либо недостаточная физиологическая эффективность этого гормона, обусловленная резистентностью к нему клеток различных органов и тканей (СД типа 2). В то же время известно, что при СД возрастает функциональная активность гипоталамо-надпочечниковой системы, в коре надпочечников усиливается синтез кортикостероидов, в циркуляции повышается содержание контринсулярных ГКГ. Так, в клинических исследованиях при некомпенсированном сахарном диабете наблюдали повышение содержания адrenoкортикотропного гормона и кортизола в плазме крови, изменение суточного ритма концентрации этого глюкокортикоидного гормона в крови, повышение экскреции свободного кортизола и его метаболитов с мочой [17].

Нами было показано, что при сахарном диабете, вызванном введением аллоксана (способствует гибели  $\beta$ -клеток в результате активации процессов свободнорадикального окисления)

у животных увеличивалась активность стероидогенеза как в пучковой, так и в клубочковой зонах надпочечника, с преимущественным накоплением в надпочечниках и крови высокоактивного глюкокортикоидного гормона кортикостерона. Нарастание содержания в сыворотке крови низкоактивной формы кортикостерона, 11-дегидрокортикостерона, также указывало на повышение образования кортикостерона в надпочечниках. У крыс с аллоксановым диабетом уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови снижался в полтора раза, но при этом содержание глюкозы возрастало более чем в три раза. Результаты позволили сделать вывод о значительном вкладе в тяжесть патологического процесса повышенного синтеза в надпочечниках и секреции в кровь основного физиологически активного контринсулярного гормона – кортикостерона. На это указывало и повышение в два раза в печени крыс с диабетом активности тирозинаминотрансферазы – фермента, участвующего во включении аминокислоты тирозина в глюконеогенез [18]. Следует отметить, что увеличение активности тирозинаминотрансферазы в печени под действием глюкокортикоидов является хорошо изученным примером гормональной индукции активности ферментов.

Подтверждением важной роли ГКГ в патогенезе СД служит такое патологическое состояние, как индуцированный стероидами диабет, представляющий собой вторичное нарушение толерантности к глюкозе, и инсулинорезистентность. Нами было показано, что выраженность инсулинорезистентности прямо связана с длительностью введения крысам глюкокортикоидных гормонов, таких как гидрокортизон и дексаметазон, относящихся к группам ГКГ с короткой и длительной биологической активностью. При долговременном введении гормонов уровень инсулина в крови превышал исходный в три раза [19].

Механизмы нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при СД изучены недостаточно. Высказывается мнение, что комплекс возникающих при абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности гормональных, метаболических, осмотических нарушений, особая роль в котором отводится гипергликемии, является метаболическим стрессором, способным вызывать указанные нарушения [17]. При СД типа 1 с инсулиновой недостаточностью уменьшение содержания инсулина и повышение уровня ГКГ в циркуляции, т. е. дисбаланс этих двух основных гормональных систем, участвующих в ре-

гуляции энергетического метаболизма, может приводить к дополнительной активации глюконеогенеза за счет снижения ингибирующего действия инсулина на синтез его ключевых ферментов. Однако вызванная инфузией инсулина гиперинсулинемия, которая, как правило, сопровождается сахарным диабетом типа 2 и ожирением, у здоровых людей также увеличивает секреторную активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [20].

Высказывается мнение, что СД типа 2 представляет собой заболевание, в основе которого лежит неадекватная и/или избыточная продукция ГКГ, а инсулинорезистентность, которая в настоящее время рассматривается как ведущее патогенетическое звено СД типа 2, является лишь приспособительной реакцией, предназначенной для усиления и перераспределения потоков энергетических субстратов в клетки [21, 22]. Переходу физиологического (адаптивного) характера инсулинорезистентности в патологический способствуют индивидуальные генетически детерминированные, а также возрастные особенности индивидуума, определяющие способность клеток адекватно усиливать свой метаболизм при повышенных нагрузках.

На изменение активности определенных этапов стероидогенеза при ожирении и СД типа 2 указывают результаты проведенного нами определения кортикостероидного профиля сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [23]. Нарастающее при увеличении тяжести нарушений углеводного обмена снижение содержания 11-дезоксикортизола в крови, отражающее повышение активности 11 $\beta$ -гидроксилазы в корковом веществе надпочечников, может быть звеном одного из патогенетических механизмов развития сахарного диабета типа 2 на фоне ожирения у женщин в климактерическом периоде онтогенеза.

Нами также была исследована активность адренкортикальной системы у экспериментальных животных с ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью, т. е. на модели сахарного диабета типа 2 [24]. Концентрация кортикостерона в крови крыс с ожирением не отличалась от величины этого показателя у животных из контрольной группы, синтез прогестерона и кортикостерона срезами надпочечников крыс с ожирением *in vitro* относительно контрольных животных был снижен, но при добавлении к среде инкубации адренкортикотропного гормона эти различия исчезали. У крыс с ожирением в ответ на введение адренкортикотропного

гормона *in vivo* содержание кортикостерона в крови увеличивалось в 8 раз, а у контрольных животных – только в 4,5 раза. Полученные результаты указывали на повышение чувствительности коры надпочечников крыс с алиментарным ожирением к стимулирующим влияниям со стороны аденокортикотропного гормона.

При изучении вопросов патогенеза СД и разработке подходов к его лечению в последнее время большое внимание уделяют исследованию свойств фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 – основного регулятора действия ГКГ на тканевом уровне. Этот фермент экспрессируется во многих тканях и усиливает действие ГКГ путем превращения неактивной формы гормона (кортизона у человека или 11-дегидрокортикостерона у грызунов) в активный ГКГ (кортизол или кортикостерон соответственно). Тем самым этот фермент способствует развитию метаболического синдрома и СД типа 2, а также модулирует иммунный ответ [25]. Эти свойства фермента послужили веским основанием для разработки подходов к лечению СД типа 2 путем применения его селективных ингибиторов [26, 27].

Другой подход к разработке новых средств лечения СД основан на современных представлениях о том, что в основе действия ГКГ на энергетический метаболизм, их способности регулировать многие функции центральной нервной системы, активность иммунных реакций и воспаления, лежит связывание этих гормонов с глюкокортикоидными рецепторами. При этом регулировать специфичные для разных клеток функции позволяют многие факторы, такие как доступность лиганда, множественные изоформы рецепторов ГКГ, возможность ассоциации с промотором, связывание с кофакторами, удаление рецептора из генной мишени и т. д. [28]. Показано, что блокада глюкокортикоидных рецепторов предотвращает острые эффекты кортизола на метаболизм глюкозы и лейцина у человека [29], снижение числа тучных клеток в тонком кишечнике крыс с аллоксановым диабетом, а также угнетение в них синтеза интерлейкина-3 [30]. С использованием блокады глюкокортикоидных рецепторов исследованы механизмы стресс-индуцируемой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [31], связь ГКГ со стресс-индуцируемыми изменениями температуры тела, гипергликемией и иммуносупрессией [32], становление стресс-реактивности гипоталамо-надпочечниковой системы в раннем постнатальном онтогенезе [33].

В работе [34] авторы показали, что блокада глюкокортикоидных рецепторов снижает кон-

центрацию глюкозы в крови натощак и после глюкозной нагрузки, содержание мРНК фосфоенолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы в печени, а также мРНК 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 в эпидидимальном жире. Результаты этой работы свидетельствуют о влиянии антагонистов глюкокортикоидных гормонов на широкий спектр метаболических проявлений диабета и экспрессию генов и иллюстрируют их терапевтический потенциал. Учитывая высокую актуальность проблемы лечения заболеваний, сопровождающихся гиперкортицизмом, таких как синдром Кушинга, психическая депрессия, тучность, нейродегенеративные заболевания, глаукома, проводятся исследования по созданию и других блокаторов глюкокортикоидных рецепторов, в частности, нестероидных антагонистов ГКГ [35].

Еще одним возможным подходом к снижению активности аденокортикальной системы и облегчению, таким образом, тяжести метаболических нарушений при сахарном диабете могут быть опосредованные через модуляцию активности иммунной системы воздействия. Хорошо известно, что между этими двумя регуляторными системами организма имеются тесные функциональные связи [36–38].

Основанием для такого рода предположения для нас послужили результаты проведенных экспериментальных исследований активности гипоталамо-надпочечниковой системы у животных с хроническим гранулематозным воспалением, индуцированным введением двуокиси кремния крысам с аллоксановым диабетом [39]. При аллоксановом диабете у крыс отмечали стойкое повышение содержания кортикостерона в крови, а при хроническом гранулематозном воспалении, вызванном введением двуокиси кремния, и при его сочетании с аллоксановым диабетом – постепенное развитие гипокортицизма после первоначального подъема уровня кортикостерона в крови. Результаты измерения содержания глюкозы в крови показали, что у крыс с сочетанием двух патологических процессов значительно снижалась концентрация глюкозы в крови относительно животных с диабетом, у которых выраженная гипергликемия отмечалась на протяжении всего эксперимента. Полученные результаты позволили предположить, что развивающийся у крыс с сочетанием патологических процессов гипокортицизм приводит к уменьшению вклада глюкокортикоидных гормонов в процессы синтеза глюкозы *de novo* в периферических тканях, что проявляется снижением ее уровня в крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в течение ряда лет исследования особенностей и закономерностей изменений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы позволили доказать не только позитивную роль ГКГ в процессах адаптации организма к действию экологических факторов Севера, но и обосновать предположение об их негативной дизадаптивной роли в формировании метаболических нарушений при длительном действии стресс-факторов. В настоящее время исследования направлены на изучение механизмов долговременной активации гипофизарно-надпочечниковой системы и поддержания высоких уровней физиологически активных глюкокортикоидных гормонов в организме при ожирении и сахарном диабете, результаты которых могут послужить основой для разработки новых подходов к снижению тяжести метаболических нарушений при этих заболеваниях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казначеев В.П., Шорин Ю.П. Роль эндокринных факторов в процессах адаптации к экстремальным условиям высоких широт // Вестн. АМН СССР. 1980. (7). 76–85.
2. Селяницкая В.Г., Шорин Ю.П. Роль эндокринных факторов в процессах адаптации к высоким широтам // Вестн. АМН СССР. 1980. (7). 76–85.
3. Селяницкая В.Г. Экскреция стероидных гормонов как показатель типа адаптивной реакции у животных при изменении температуры внешней среды // Эколого-физиологические проблемы адаптации: тез. докл. Всесоюз. симп. Красноярск, 1991. 124–126.
4. Селяницкая В.Г. Steroid hormones excretion as adaptive reaction pattern index at animals under surroundings temperature deviations // Ecological and physiological adaptation problems: abstr. All-Russian symp. Krasnoyarsk, 1991. 124–126.
5. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986. 244 с.
6. Степанова С.И. Biorhythmology aspects of adaptation problems. М., 1986. 244 p.
7. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар, 1992. 156 с.
8. Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. Endocrine system and metabolism at humans in the North. Syktyvkar, 1992. 156 p.
9. Селяницкая В.Г., Шорин Ю.П. Реакция эндокринной системы у индусов и советских волонтеров на переезд в Заполярье // Медико-экологические аспекты адаптации жителей тропиков в Арктике (по материалам советско-индийского эксперимента). Новосибирск, 1994. 164–173.
10. Селяницкая В.Г., Шорин Ю.П. Hindus and soviet volunteers endocrine system reaction on the Arctic removal // Medical and ecological aspects of the tropic people adaptation in the Arctic (by the Soviet-Indian experiment data). Novosibirsk, 1994. 164–173.
11. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М., 1968. 451 с.
12. Шмальгаузен И.И. Evolution factors. Stabilizing selection theory. М., 1968. 451 p.
13. Селяницкая В.Г. Вклад основных адаптивных гормональных систем в поддержание повышенной устойчивости к холоду взрослых животных, подвергавшихся кратковременным охлаждениям в раннем постнатальном онтогенезе // Бюл. СО РАМН. 1996. (1). 103–107.
14. Селяницкая В.Г. The basic adaptive hormonal systems contribution into increased cold tolerance maintenance of adult animals exposed into short cooling at early postnatal ontogenesis // Byul. SO RAMN. 1996. (1). 103–107.
15. Слоним А.Д. О формировании температурных адаптаций в онтогенезе // Экологическая физиология животных (Руководство по физиологии). Ч. 3. Л., 1982. 56–59.
16. Слоним А.Д. On the ontogenesis temperature adaptation forming // Ecological animals physiology (Physiology manual). Pt. 3. L., 1982. 56–59.
17. Селяницкая В.Г., Мошкин М.П., Ромашов Н.А. и др. Особенности терморегуляции у крыс, испытывавших воздействие холода в ранний постнатальный период // Бюл. экспер. биол. мед. 1984. (9). 356–359.
18. Селяницкая В.Г., Мошкин М.П., Ромашов Н.А. et al. Thermoregulation features of rats exposed into cooling at early postnatal ontogenesis // Bul. Exp. Biol. Med. 1984. (9). 356–359.
19. Агаджанян Н.А., Гневушкин В.В., Катков А.Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания. М., 1987. 186 с.
20. Агаджанян Н.А., Гневушкин В.В., Катков А.Ю. Adaptation to hypoxia and bioeconomics of external respiration. М., 1987. 186 p.
21. Лозовой В.П., Шергин С.М., Туаев В.С. и др. Биоритмологические аспекты изучения иммунитета человека в Заполярье // Вестн. АМН СССР. 1979. (6). 39–49.
22. Лозовой В.П., Шергин С.М., Туаев В.С. et al. Biorhythmology aspects of human immunity studies in the Arctic // Vestn. AMN SSSR. 1979. (6). 39–49.
23. Селяницкая В.Г., Обухова Л.А. Эндокринно-лимфоидные отношения в динамике адаптивных процессов. Новосибирск, 2001. 168 с.

*Selyatitskaya V.G., Obukhova L.A.* Endocrine-lymphoid correlations in dynamics of adaptive processes. Novosibirsk, 2001. 168 p.

13. *Бородин Ю.И., Седова Л.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П.* Сочетанная реакция лимфоидных органов и надпочечников на стресс у взрослых животных, испытавших воздействие холодом в раннем периоде постнатального онтогенеза // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. 1989. 96. (1). 73–78.

*Borodin Yu.I., Sedova L.A., Selyatitskaya V.G., Shorin Yu.P.* Joint reaction of lymphoid organs and adrenals to stress of adult animals exposed into cooling at early postnatal ontogenesis // Arkhiv anatomii, gistologii, embriologii. 1989. 96. (1). 73–78.

14. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983. 232 с.

*Panin L.E.* Biochemical mechanisms of stress. Novosibirsk, 1983. 232 p.

15. *Панин Л.Е.* Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. 2010. (3). 6–11.

*Panin L.E.* Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation) // Byul. SO RAMN. 2010. (3). 6–11.

16. *Панин Л.Е., Усенко Г.А.* Тревожность, адаптация и донозологическая диспансеризация. Новосибирск, 2004. 315 с.

*Panin L.E., Usenko G.A.* Anxiety, adaptation and prenosological dispensary. Novosibirsk, 2004. 315 p.

17. *Мазурина Н.К.* Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2007. (2). 29–34.

*Mazurina N.K.* Hypothalamic-pituitary-adrenal system disturbances at diabetes mellitus // Problemy endokrinologii. 2007. (2). 29–34.

18. *Selyatitskaya V.G., Cherkasova O.P., Pankina T.V., Palchikova N.A.* Functional state of adrenocortical system in rats with manifest alloxan-induced diabetes mellitus // Bull. Exp. Biol. Med. 2008. 146. (6). 708–710.

19. *Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Одищев С.В.* Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов // Бюл. экспер. биол. мед. 2002. (4). 394–396.

*Selyatitskaya V.G., Kuzminova O.I., Odintsov S.V.* The dynamics of insulin resistance forming in experimental animals at long-term glucocorticoids injection // Byul. exp. biol. med. 2002. (4). 394–396.

20. *Fruehwald-Schultes B., Kern W., Born J. et al.* Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans // Int. J. Obesity. 2001. 25. (Suppl. 1). 38–40.

21. *Rosmond R., Bjorntorp P.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke // J. Intern. Med. 2000. 247. (2). 188–197.

22. *Vicennati V., Pasquali R.* Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. 85. (11). 4093–4098.

23. *Ануфриенко Е.В., Черкасова О.П., Селятицкая В.Г.* Кортикостероидный профиль сыворотки крови женщин с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Бюл. СО РАМН. 2010. (5). 68–72.

*Anufrienko E.V., Cherkasova O.P., Selyatitskaya V.G.* Blood serum corticosteroid profile in women with obesity and carbohydrate exchange disorders // Byul. SO RAMN. 2010. (5). 68–72.

24. *Pankina T.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G.* Sensitivity of Adrenal Glands to Adrenocorticotrophic Hormone in Animals with Alimentary Obesity // Bull. Exp. Biol. Med. 2008. 146. (6). 711–713.

25. *Cooper M.S., Stewart P.M.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome and inflammation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. 94 (12). 4645–4654.

26. *Ge R., Huang Y., Liang G., Li X.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // Curr. Med. Chem. 2010. 17. (5). 412–422.

27. *Morton N.M., Seckl J.R.* 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity // Front. Horm. Res. 2008. 36. 146–164.

28. *Zanchi N.E., Filho M.A., Felitti V. et al.* Glucocorticoids: extensive physiological actions modulated through multiple mechanisms of gene regulation // J. Cell Physiol. 2010. 224. (2). 311–315.

29. *Garrel D.R., Moussali R., De Oliveira A. et al.* RU486 prevents the acute effects of cortisol on glucose and leucine metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. 80. (2). 379–385.

30. *Carvalho Vde F., Barreto Ede O., Farias-Filho F.A. et al.* Reduced expression of IL-3 mediates intestinal mast cell depletion in diabetic rats: role of insulin and glucocorticoid hormones // Int. J. Exp. Pathol. 2009. 90. (2). 148–155.

31. *Ginsberg A.B., Pecoraro N.C., Warne J.P. et al.* Rapid alteration of stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal hormone secretion in the rat: a comparison of glucocorticoids and cannabinoids // Stress. 2010. 13. (3). 248–257.

32. *Kainuma E., Watanabe M., Tomiyama-Miyaji C. et al.* Association of glucocorticoid with stress-

induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. 34. (10). 1459–1468.

33. Пивина С.Г., Акулова В.К., Ордян Н.Э. Влияние нарушения рецепторных механизмов действия глюкокортикоидов в раннем онтогенезе на активность гипофизарно-адренокортикальной системы и поведение самцов крыс // *Рос. физиол. журн.* 2010. (1). 69–76.

*Pivina S.G., Akulova V.K., Ordyan N.E.* The impact of early developmental impairment of the receptor-dependent glucocorticoid action on the pituitary adrenal axis activity and behavior of male rats // *Ros. fiziol. zhurn.* 2010. (1). 69–76.

34. Taylor A.L., Frizzell N., McKillop A.M. et al. Effect of RU486 on hepatic and adipocyte gene expression improves diabetes control in obesity-type 2 diabetes // *Horm. Metab. Res.* 2009. 41. (12). 899–904.

35. Li Q.Y., Zhang M., Hallis T.M. et al. Characterization of a novel non-steroidal glucocorticoid receptor antagonist // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. 391. (3). 1531–1536.

36. Тумов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофи-

зарной системы // *Клин. лаб. диагностика.* 2003. (12). 3–10.

*Titov V.N.* Role of macrophages in inflammation formation, interleukin-1, interleukin-6 action and hypothalamic-pituitary system activity // *Klin. lab. diagnostika.* 2003. (12). 3–10.

37. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов // *Иммунология.* 2010. (6). 334–337.

*Lanin D.V., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V.* Glucocorticoids action molecular basis and their immunomodulation effects // *Immunologiya.* 2010. (6). 334–337.

38. Holsboer F., Ising M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy // *Annu. Rev. Psychol.* 2010. 61. 81–109.

39. Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шкурупий В.А. Реакция адренокортикальной системы на индукцию воспаления диоксидом кремния у крыс с аллоксановым диабетом // *Бюл. экспер. биол. мед.* 2010. (6). 631–634.

*Kuznetsova N.V., Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Shkurupiy V.A.* Adrenocortical system reaction to induction of silica inflammation in rats with alloxan diabetes // *Bul. exper. biol. med.* 2010. (6). 631–634.

## GLUCOCORTICOID HORMONES: FROM ADAPTATION PROCESSES TO NORTHERN ECOLOGY FACTORS UP TO METABOLIC DISTURBANCES AT DIABETES

Vera Georgievna SELYATITSKAYA

*Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The role of glucocorticoid hormones in the processes of organism adaptation to the Northern environmental factors has been revealed. The assumption on its dysadaptive role in metabolic disturbances forming at long-term stress-factors action has been validated. The problems of glucocorticoid hormones participate in diabetes development have been discussed.

**Key words:** glucocorticoids, adrenals, stress, adaptation, diabetes.

*Selyatitskaya V.G.* – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for endocrinology, deputy director on scientific work