

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

УДК 577.175.5/.852:616.379-008.64:547.854.6:57.084.1

©Черкасова, Селятицкая

### АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА

*О.П. Черкасова<sup>1,2\*</sup>, В.Г. Селятицкая<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск;  
эл. почта: csem@soramn.ru

<sup>2</sup>Институт лазерной физики СО РАН, 630090 Новосибирск,  
пр-т Академика Лаврентьева, 13/3; тел.: (383)-3309922; факс: (382)-3305218;  
эл. почта: o.p.cherkasova@gmail.com

Исследовали компоненты аденокортикальной системы (содержание кортикостероидных гормонов в надпочечнике, плазме крови и активность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы в тканях печени и почек), а также активность важнейшего фермента ренин-ангиотензиновой системы ангиотензинпревращающего фермента в тканях и плазме крови в динамике аллоксанового диабета. Проведенное исследование показало, что в начальный период диабета наблюдается активизация синтеза и секреции в кровь гормонов аденокортикальной системы. Высокий уровень глюкозы и глюкокортикоидных гормонов приводит к увеличению активности ренин-ангиотензиновой системы в лёгких, снижению секреции ангиотензинпревращающего фермента в кровь. При этом активность ренин-ангиотензиновой системы в почках тормозится. Состояние развивающегося диабета приводит к нарушению физиологически обусловленных корреляционных связей между компонентами этих систем. К 30 суткам диабета наблюдаются признаки снижения глюкокортикоидной функции надпочечников, несмотря на сохраняющиеся стойкие нарушения углеводного метаболизма. По-видимому, при этом активность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы увеличивается как в надпочечниках, так и в печени, для поддержания высоких уровней основного глюкокортикоидного гормона в крови и тканях. Факторный анализ выявил нарушения межсистемных отношений аденокортикальной и ренин-ангиотензиновой систем при экспериментальном диабете, что свидетельствует о дезинтеграции регуляторных систем.

**Ключевые слова:** кортикостероидные гормоны, 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, ангиотензинпревращающий фермент, аллоксановый диабет, высокоэффективная жидкостная хроматография.

**ВВЕДЕНИЕ.** Гормоны и медиаторы аденокортикальной (АКС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем участвуют в регуляции процессов метаболизма в организме человека и животных. При патологии их функциональное состояние может существенно меняться, что определяется

---

\* - адресат для переписки

направленностью и выраженностью компенсаторных процессов. Так, при сахарном диабете (СД) усиливается продукция глюкокортикоидных гормонов, которые, индуцируя синтез ферментов глюконеогенеза, способствуют повышению синтеза глюкозы в печени. Это является компенсаторной реакцией на недостаток глюкозы в клетках в условиях гипoinsулинемии или инсулинорезистентности [1, 2] и приводит к утяжелению выраженности метаболических нарушений при сахарном диабете [3, 4].

Данные по активности РАС при диабете противоречивы и зависят от того, какие компоненты циркулирующей или тканевой РАС определяли в исследовании. Так, в ранних работах было показано, что активность РАС плазмы, определяемая по активности ренина плазмы крови и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при диабете либо снижена, либо не меняется [5] и не зависит от тяжести и длительности заболевания [6]. Однако в поздних работах было показано, что активность АПФ плазмы крови повышалась параллельно с нарастанием тяжести течения СД [7]. В ряде работ показано, что при стрептозотоциновом диабете у крыс содержание в почке ренина, ангиотензиногена (АТГ), а также уровни их мРНК повышены [5, 8, 9]. Высокие уровни глюкозы способствуют активации этих компонентов в подоцитах и мезангиальных клетках [10]. В то же время на 14 сутки после индукции стрептозотоцинового диабета не было отмечено изменения в уровнях экспрессии генов ренина, ангиотензиногена и АПФ в клубочке почек крыс [11]. Тем не менее, препараты, ингибирующие РАС, а именно ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АП) находят широкое применение в лечении осложнений СД [12]. Приведённые результаты свидетельствуют о слабой изученности состояния РАС в динамике диабета, в частности, экспериментального.

Существует определённая взаимосвязь между АКС и РАС. Известно, что кортикостероидные гормоны регулируют экспрессию генов ангиотензиногена, ренина, АПФ, рецепторов ангиотензина, оказывая действие как через системную циркуляцию, так и паракринно, образуясь из своего обратимого метаболита локально в определенных тканях с помощью  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы ( $11\beta$ ГСД) [13]. В свою очередь АП, основной гормон РАС, регулирует как синтез гормонов АКС [14], так и активность  $11\beta$ ГСД [15]. Следовательно, любые изменения функционального состояния этих систем при патологии могут не только прямо, но и опосредованно, через изменение состояния сопряженной системы, влиять на тяжесть патологического процесса и состояние организма в целом. Однако в доступной литературе нам не удалось найти сведений с анализом их взаимоотношений при сахарном диабете.

Целью работы было исследование величин показателей функционального состояния АКС и РАС и анализ их взаимосвязей в динамике развития экспериментального диабета.

**МЕТОДИКА.** Работа проведена на половозрелых крысах-самцах породы Вистар ( $n=55$ ), которых содержали в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. При работе с животными соблюдали принципы гуманности, изложенные в Хельсинкской декларации. Для моделирования СД крысам опытной группы однократно внутрибрюшинно вводили раствор аллоксана тетрагидрата ("LaChema", Чехия) в дозе 17 мг на 100 г массы тела. Животным контрольной группы в те же сроки однократно вводили аналогичный объём 0,9% водного раствора NaCl. Крыс выводили из эксперимента через 9, 21 и 30 суток после

введения аллоксана. Измеряли массу надпочечников, почек и суммарную массу жировых депо – эпидидимального и забрюшинного. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативным методом с использованием наборов “GLU” фирмы “BioCon” (Индия), иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови – радиоиммунным методом (рио-ИНС-ПГ-1251 “ХОПИБОХ НАНБ”, Беларусь). Концентрацию прогестерона в гомогенатах надпочечников определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Стероид ИФА-прогестерон (ЗАО “Алкор БИО”, Россия). Концентрацию кортикостероидных гормонов в гомогенатах надпочечников и плазме крови крыс [16], активность АПФ плазмы крови и тканей [17], а также активность  $11\beta$ ГСД в гомогенатах почек и печени [18] определяли разработанными нами методами с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (“Statsoft”, США). Результаты оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (в случае соответствия данных нормальному закону распределения), непараметрического критерия Манна-Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, факторного анализа. Данные представлены в виде средней  $\pm$  ошибка средней. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Ранее нами было определено, что изменения гормонально-метаболических показателей наблюдаются у экспериментальных животных с первых суток после введения аллоксана [5, 6]. В настоящей работе показано, что в динамике развития диабета содержание глюкозы в сыворотке крови было выше контрольного уровня ( $6,1 \pm 0,2$  ммоль/л) в несколько раз на всех сроках эксперимента и составило  $29,2 \pm 3,8$ ,  $23,2 \pm 4,0$  и  $28,6 \pm 3,7$  ммоль/л на 9, 21 и 30 сутки после введения аллоксана соответственно. При этом концентрация инсулина в сыворотке крови была снижена более чем в два раза и составила  $50,5 \pm 7,7$ ,  $51,3 \pm 7,1$  и  $54,0 \pm 11,3$  пкмоль/л в те же временные точки эксперимента.

Содержание в надпочечниках крыс прогестерона (П) – предшественника в синтезе кортикостероидных гормонов, на 9 сутки заболевания снижалось более чем в 3 раза относительно величины этого показателя у контрольных животных, затем начинало повышаться и к концу эксперимента достигало уровня контрольных животных (табл. 1). Изменения содержания в надпочечниках как минерало-, так и глюкокортикоидных гормонов в динамике диабета носили однонаправленный характер (табл. 1), однако амплитуда изменения содержания минералокортикоидных гормонов была меньше. В надпочечниках отмечено увеличение содержания гормонов на 9 сутки заболевания, сохранение высокого содержания кортикостероидов на 21 сутки, снижение содержания гормонов к 30 суткам диабета. При этом содержание основного метаболита кортикостерона (КС)  $11\beta$ -дегидрокортикостерона (ДГКС), статистически значимо ниже уровня контрольных животных. Известно, что ДГКС является своеобразным депо КС [16] и может вновь превращаться в физиологически активный гормон с помощью фермента  $11\beta$ ГСД, способствуя тем самым повышению локального содержания этого гормона в тканях [18], в данном случае, в надпочечниках. Активность этого фермента, определенная по отношению содержания КС и ДГКС, на протяжении всего эксперимента была достоверно выше величины у контрольных животных и на заключительном этапе превышала контрольный уровень в 12 раз.

# АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТЕ

Таблица 1. Содержание кортикостероидных гормонов в надпочечнике (мг/г ткани), плазме крови (нг/мл), а также активность ферментов стероидогенеза (отн.ед.) и метаболизма в тканях (нмоль/мин·г ткани) в динамике аллоксанового диабета.

Показатель		Контрольная группа (n=24)	Сутки после введения аллоксана		
			9 (n= 7)	21 (n=13)	30 (n=8)
Гормоны в надпочечнике	П	0,4±0,1	0,12±0,02*	0,70±0,15 #	0,51±0,18#
	КС	5,2±1,2	31,5±6,4*	26,3±7,0*	15,0±3,8*
	ДГКС	1,9±0,4	4,0±0,7*	2,1±0,3#	1,3±0,4*# +
	ДОК	0,7±0,1	2,2±0,9*	1,6±0,2*	0,8±0,2+
	А	0,5±0,1	1,4±0,3*	0,8±0,2	1,1±0,2*
Ферменты стероидогенеза	21ГС	4,3±1,5	22,7±12,7*	6,8±2,6#	3,1±0,8#
	11ГС	13,4±6,3	22,8±7,6	22,0±7,4	28,5±7,0
	АС	0,8±0,1	1,5±0,6	0,8±0,3	2,3±0,8*+
	11βГСД	2,5±0,5	10,1±3,4*	18,8±9,2*	30,1±20,4
Плазма крови	КС	56,1±8,4	116,1±28,8*	197,2±35,2*	62,1±11,8+
	ДГКС	8,8±1,4	13,8±3,9	7,1±1,4	11,3±1,1
	КС/ДГКС	4,6±0,7	13,2±3,6*	29,5±6,7*	6,3±1,3
Метаболизм в тканях	11βГСД почеч	8,6±1,1	8,9±1,4	7,5±2,0	10,5±1,0
	11βГСД печени	241,1±13,5	200,0±38,4	266,5±21,4	308,0±27,0*

Примечание. n - количество животных. Статистическая значимость различий величин при парных сравнениях: \* - p<0,05 по сравнению с контрольными животными; # - p<0,05 по сравнению с животными на 9 суток диабета; +- p<0,05 по сравнению с животными на 21 сутки диабета.

Активность других ферментов стероидогенеза в надпочечниках также определяли по отношению концентраций продукта реакции к его предшественнику. Так, активность 21-гидроксилазы (21ГС) оценивали по отношению содержаний 11-дезоксикортикостерона (Док) и П, 11β-гидроксилазы (11βГС) – по отношению содержаний КС и Док, активность альдостерон-синтазы (АС) – по отношению содержаний альдостерона (А) и Док. На 9 суток диабета происходило значительное увеличение активности 21-гидроксилазы (более чем в 5 раз) (табл. 1), очевидно, обусловленное потребностями организма в кортикостероидных гормонах. Затем активность этого фермента постепенно уменьшалась и на последних изученных сроках диабета не отличалась от контрольных значений. Активность 11β-гидроксилазы была выше контрольных значений на протяжении всего

эксперимента и к 30 суткам эксперимента становилась выше более чем в 2 раза, однако большой разброс значений не позволил достичь статистической значимости. На последнем этапе эксперимента обнаружена активизация ферментных систем синтеза минералокортикоидных гормонов. Совокупность полученных результатов позволяет говорить о снижении глюкокортикоидной функции надпочечника к концу эксперимента и переходе процессов компенсации в новую фазу.

На 9 сутки после введения аллоксана содержание КС в сыворотке крови повышалось в два раза относительно величины этого показателя у контрольных крыс, а через 21 сутки – в три раза. К 30 суткам содержание КС в сыворотке крови снижалось до величины, статистически значимо не отличающейся от контрольного уровня. Содержание ДГКС в плазме крови повышалось на 9 сутки эксперимента в 1,6 раза относительно величины этого показателя у контрольных крыс, возвращаясь к уровню контрольных животных на последующих этапах. При этом отношение КС/ДГКС в плазме крови статистически значимо повышалось на 9 и 21 сутки эксперимента, повторяя динамику изменения уровня КС в крови экспериментальных животных. Активность  $11\beta$ ГСД в почках не изменялась на всех этапах эксперимента, а в печени постепенно увеличивалась, достигая уровня статистической значимости к концу эксперимента. Данный фермент осуществляет преобразование ДГКС в КС и увеличение его к концу эксперимента свидетельствует о необходимости поддержания локально высоких концентрации КС в печени, что, вероятно, связано с постоянной необходимостью стимуляции процессов глюконеогенеза.

Активность АПФ в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом статистически значимо не отличалась от активности фермента у крыс в контрольной группе, при этом прослеживалась тенденция к её постепенному увеличению к концу эксперимента в 1,25 раза (табл. 2). Сведения об отсутствии изменения активности АПФ в плазме крови крыс с экспериментальным диабетом также приведены в работах [5, 8, 11].

Таблица 2. Активность АПФ в плазме крови (нмоль/мл·мин) и тканях крыс (мкмоль/мин·г ткани) в динамике аллоксанового диабета.

Показатель	Контрольная группа (n=19)	Сутки после введения аллоксана		
		9 (n= 7)	21 (n=12)	30 (n=9)
<b>Плазма</b>	<b>90,6±6,4</b>	<b>93,1±18,6</b>	<b>95,6±10,2</b>	<b>112,9±18,4</b>
<b>Легкие</b>	<b>7,3±0,3</b>	<b>9,1±0,5*</b>	<b>10,7±0,7*</b>	<b>9,0±1,0</b>
<b>Отношение активностей АПФ в плазме и ткани лёгкого</b>	<b>15,2±1,5</b>	<b>10,9±0,9*</b>	<b>9,3±1,2*</b>	<b>13,3±1,9</b>
<b>Почки</b>	<b>0,28±0,03</b>	<b>0,18±0,03*</b>	<b>0,28±0,04</b>	<b>0,18±0,07*</b>
<b>Печень</b>	<b>0,10±0,01</b>	<b>0,09±0,02</b>	<b>0,12±0,01</b>	<b>0,09±0,01</b>

Примечание. n - число животных в группе; статистическая значимость различий при парных сравнениях: \* -  $p < 0,05$  относительно уровня у контрольных животных.

Повышение активности АПФ в ткани лёгких крыс с аллоксановым диабетом выявили на всех этапах эксперимента. Полученные результаты можно объяснить повышением содержания глюкокортикоидных гормонов в плазме крови животных с диабетом (табл. 1), поскольку известно, что они являются индукторами синтеза АПФ в лёгких [19].



## АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТЕ

Наибольший вклад в содержание молекул АПФ в плазме крови дают лёгкие [20]. Процесс образования растворимой формы АПФ контролируется секретазой – ферментом, относящимся к группе металлопротеаз [21]. Отношение величины активности АПФ в плазме крови к величине соответствующего показателя в ткани лёгкого позволяет судить о скорости отщепления молекул АПФ с поверхности эндотелиальных клеток и секреции фермента в кровь. При аллоксановом диабете наблюдается снижение секреции АПФ лёгкими на всех этапах эксперимента. На 9 и 21 сутки отличия статистически значимы (табл. 2). Значимое падение активности АПФ в почках наблюдали на 9 и 30 сутки эксперимента. Подобный эффект по торможению активности АПФ в почках при экспериментальном диабете был отмечен в работе [22]. Величина активности АПФ в печени крыс не отличалась от величины соответствующего показателя у контрольных животных.

При анализе взаимоотношений между исследованными параметрами АКС и РАС у контрольных животных было выявлено 9 корреляционных связей, которые указывают на связь как тканевой, так и системной РАС со звеньями синтеза, секреции в кровь и метаболизма гормонов АКС (табл. 3). Основным тканевым центром взаимоотношений гормонов и медиаторов этих двух систем являются лёгкие (5 положительных корреляционных связей). Обнаружена положительная корреляционная связь между концентрацией КС в плазме крови и активностью АПФ в лёгких, что свидетельствует об индукции КС именно легочного пула АПФ и согласуется с результатами работы [19]. Также отмечена положительная корреляционная связь между концентрацией альдостерона в крови и активностью АПФ в почках.

Таблица 3. Корреляционные связи между показателями активности АПФ и АКС в динамике аллоксанового диабета.

Животные		Количество связей	Характер и сила связей
Контрольные		9	<p><b>АПФ пл – 11<math>\beta</math>-ГСД печени, <math>r=0,61</math>, <math>p=0,034</math></b>  <b>АПФ лёгких – КС пл, <math>r=0,6</math>, <math>p=0,002</math></b>  <b>АПФ лёгких – ДГКС пл, <math>r=0,53</math>, <math>p=0,009</math></b>  <b>АПФ лёгких – 11ГС, <math>r=0,56</math>, <math>p=0,006</math></b>  <b>АПФ лёгких – 11<math>\beta</math>ГСД пл, <math>r=0,46</math>, <math>p=0,03</math></b>  <b>АПФ лёгких – КС пл, <math>r=0,44</math>, <math>p=0,037</math></b>  <b>АПФ почек – П пл, <math>r=0,47</math>, <math>p=0,026</math></b>  <b>АПФ почек – А пл, <math>r=0,68</math>, <math>p=0,042</math></b>  <b>АПФ печени – 11ГС, <math>r=0,49</math>, <math>p=0,016</math></b></p>
Сутки после введения аллоксана	9	4	<p><b>АПФ пл – П пл, <math>r=0,79</math>, <math>p=0,036</math></b>  <b>АПФ лёгких – ДГКС пл, <math>r=0,8</math>, <math>p=0,027</math></b>  <b>АПФ лёгких – 11<math>\beta</math>ГСД пл, <math>r=0,93</math>, <math>p=0,003</math></b>  <b>АПФ почек – 11<math>\beta</math>ГСД пл, <math>r=0,85</math>, <math>p=0,016</math></b></p>
	21		
	30	2	<p><b>АПФ лёгких – 11<math>\beta</math>ГСД пл, <math>r=0,73</math>, <math>p=0,024</math></b>  <b>АПФ печени – 11-гидроксилаза, <math>r=0,71</math>, <math>p=0,022</math></b></p>

Примечание. Жирным шрифтом выделены связи, которые встречаются как у контрольных животных, так и в эксперименте. Сокращения: пл - плазма; нп - надпочечник.

При аллоксановом диабете отмечено уменьшение количества корреляционных связей и изменение их направленности. На первый план в регуляции активности АПФ выходят метаболические нарушения, связанные с состоянием диабета.

Таблица 4. Факторный анализ полученных результатов.

Фактор	Контрольные животные		Животные с аллоксановым диабетом	
	Компоненты	Физиологические процессы	Компоненты	Физиологические процессы
1	А нп (0,53) КС нп (0,87) ПГС (0,83) ПГГСД нп (0,96) КС пл (0,53) МИ почки (0,68)	Синтез и секреция основных гормонов АКС	АПФ лёгких (0,78) Глюкоза (0,82) МИ нп (0,53) ИРИ (-0,75) МИ жир. депо (-0,85)	Метаболические эффекты диабета и РАС лёгких
2	АПФ лёгких (0,60) АПФ печени (-0,54) А нп (0,67) Док (0,84) ДГКС нп (0,84) МИ жир. депо (0,52)	Синтез минералокортикоидных гормонов и РАС лёгких	А нп (0,73) КС нп (0,69) ДГКС нп (0,59) ДГКС пл (0,83)	Синтез и секреция основных гормонов АКС
3	АПФ пл (0,86) АПФ лёгких (-0,60) АПФ почки (0,75) Секреция АПФ (0,90)	Циркулирующая и почечная РАС	ДГКС нп (0,59) ПГГСД нп (-0,86) ПГС (-0,84)	Депонирование основного глюкокортикоидного гормона в надпочечниках
4	КС пл (0,71) ПГГСД пл (0,88) МИ жир. депо (0,58)	Циркулирующая АКС	КС пл (0,93) ПГГСД пл (0,93)	Циркулирующая АКС

Сокращения: пл – плазма; нп – надпочечник; жир. депо – жировые депо; МИ – массовый индекс ткани (г/100 г массы тела); МИ нп – массовый индекс надпочечников (мг/100 г массы тела).

С целью обобщения результатов корреляционного анализа исследованных параметров АКС и РАС был проведен факторный анализ. При выполнении факторного анализа использовали всю совокупность экспериментальных данных без учёта срока диабета. При анализе отдельных факторов принимали во внимание лишь те показатели, которые имели факторную нагрузку более 0,5. Методом главных компонент в группе контрольных животных было выделено четыре фактора (Ф1-Ф4) (табл. 4). Собственные значения дисперсии для них составили 27,9% (Ф1), 22,8% (Ф2), 11,7% (Ф3) и 10,2% (Ф4) от общей дисперсии. В первый фактор с наибольшей факторной нагрузкой вошли параметры синтеза и секреции основного глюкокортикоидного гормона. Второй фактор является объединяющим для двух систем. Третий фактор описывает исключительно компоненты РАС, четвёртый – включает компоненты циркулирующей АКС. В группе животных с аллоксановым диабетом также были выделены 4 фактора, собственные значения дисперсии для которых составили 23,6% (Ф1), 13,5% (Ф2), 11,5% (Ф3) и 10,6% (Ф4).

от общей дисперсии. Изменилась их структура и уменьшилось количество признаков в факторе. На место Ф1 вышла РАС лёгких и метаболические эффекты диабета, причём АПФ лёгких и уровень глюкозы крови входят в Ф1 с наиболее значимыми факторными нагрузками. В структуру Ф2 вошли только показатели, отражающие функциональное состояние АКС, в то время как у контрольных животных он объединяет две системы. При диабете такого объединяющего фактора нет. Факторы 3 и 4 также, как и Ф2, включают компоненты АКС.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведённое исследование показало, что в начальный период развития аллоксанового диабета наблюдается активизация синтеза и секреции гормонов АКС. Высокий уровень глюкозы и глюкокортикоидных гормонов приводит к увеличению активности легочного пула РАС, снижению секреции АПФ в кровь. При этом активность РАС в почках ингибируется. Несмотря на сохраняющиеся стойкие нарушения углеводного обмена, к 30 суткам диабета наблюдаются признаки снижения глюкокортикоидной функции надпочечников. Для компенсации этого снижения увеличивается активность 11 $\beta$ ГСД как в надпочечниках, так и в печени. Факторный анализ указывает на нарушение межсистемных отношений АКС и РАС при экспериментальном диабете, что свидетельствует о дезинтеграции регуляторных систем.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Roberge C., Carpentier A.C., Langlois M.F., Baillargeon J.P., Ardilouze J.L., Maheux P., Gallo-Payet N.* (2007) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, E1465-E1478.
2. *Sowers J.R., Whaley-Connell A., Murray E.* (2009) *Ann. Intern. Med.*, **150**, 776-783.
3. *Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Кузнецова Н.В., Руденко Н.С., Черкасова О.П.* (2011) *Фунд. исслед.*, №3, 142-147.
4. *Черкасова О.П., Кузнецова Н.В., Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г.* (2011) *Сахарный диабет*, №2, 37-40.
5. *Anderson S., Jung F.F., Ingelfinger J.R.* (1993) *Am. J. Physiol.*, **265**(4, Pt 2), F477-F486.
6. *Giampietro O., Lenzi S., Sampietro T., Miccoli R., Navalesi R.* (1986) *Enzyme*, **35**, 102-105.
7. *Григорьев Ю.В., Нероев В.В., Охоцимская Т.Д.* (2005) *Российские медицинские вести*, №1, 4-11.
8. *Anderson S.* (1998) *Miner. Electrolyte. Metab.*, **24**, 406-411.
9. *Zimpelmann J., Kumar D., Levine D.Z., Wehbi G., Imig J.D., Navar L.G., Burns K.D.* (2000) *Kidney Int.*, **58**, 2320-2330.
10. *Durvasula R.V., Shankland S.J.* (2008) *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **294**, F830-F839.
11. *Wehbi G.J., Zimpelmann J., Carey R.M., Levine D.Z., Burns K.D.* (2001) *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **280**(2), F254-F265.
12. *Ramos-Nino M.E., Blumen S.R.* (2009) *Therapeutics*, **1**, 1041-1051.
13. *Whorwood C.B., Firth K.M., Budge H., Symonds M.E.* (2001) *Endocrinology*, **142**(7), 2854-2864.
14. *Müller H., Schweitzer N., Jöhren O., Dominiak P., Raasch W.* (2007) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, E802-E810.



15. *Lanz B., Kadereit B., Ernst S., Shojaati K., Causevic M., Frey B.M., Frey F.J., Mohaupt M.G.* (2003) *Kidney International*, **64**(3), 970-977.
16. Черкасова О.П., Федоров В.И. (2001) Пробл. эндокринолог., №1, 37-39.
17. Черкасова О.П., Федоров В.И., Маркель А.Л. (2005) Бюлл. exper. биол. мед., **140**, 381-383.
18. Черкасова О.П. (2006) Биомед. химия, **52**, 568-575.
19. Духанин А.С., Огурцов С.Н. (1991) Пробл. эндокринолог., **37**(5), 50-51.
20. *Igic R., Behnia R.* (2003) *Curr. Pharm. Des.*, **9**(9), 697-706.
21. *Balyasnikova I.V., Karran E.H., Albrecht R.F., Danilov S.M.* (2002) *Biochem. J.*, **362**(3), 585-595.
22. *Wysocki J., Ye M., Soler M.J., Gurley S.B., Xiao H.D., Bernstein K.E., Coffman T.M., Chen S., Batlle D.* (2006) *Diabetes*, **55**(7), 2132-2139.

Поступила: 22. 11. 2011.

#### ADRENOCORTICAL AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEMS IN DYNAMICS OF EXPERIMENTAL DIABETES

*O.P. Cherkasova<sup>1,2</sup>, V.G. Selyatitskaya<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia; e-mail: csem@soramn.ru

<sup>2</sup>Institute of Laser Physics Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
pr. Akad. Lavrentyeva 13/3, Novosibirsk, 630090 Russia; tel.: (383)-3309922; fax: (382)-3305218;  
e-mail: o.p.cherkasova@gmail.com

Components of the adrenocortical system (adrenal and blood corticosteroid hormones and hepatic and renal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity) and also activity of the most important enzyme of the renin-angiotensin system, tissue and blood angiotensin converting enzyme (ACE) have been investigated in dynamics of alloxan diabetes. The study has shown that the initial period of diabetes is characterized by activation of synthesis and secretion of adrenocortical hormones into blood. High blood glucose and glucocorticoid hormones increase activity of the renin-angiotensin system in lungs and decrease ACE secretion into blood. This is accompanied by a decrease of activity of the renin-angiotensin system in kidneys. Subsequent progression of diabetes resulted in impairments of physiologically determined correlations between the components of these systems. Development of experimental diabetes for 30 days was accompanied by sign of a decrease of the adrenal glucocorticoid function regardless of stable impairments of carbohydrate metabolism. Under these conditions increased adrenal and hepatic 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity may be responsible for maintenance of elevated levels of the main glucocorticoid in blood and tissues. Factor analysis revealed impairments in intersystem relationships between the adrenocortical and renin-angiotensin systems in experimental diabetes thus suggesting disintegration of regulatory systems.

**Key words:** corticosteroid hormones, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, angiotensin-converting enzyme, alloxan diabetes, high performance liquid chromatography.