

ядерных рецепторов стероидных гормонов обнаружены по меньшей мере 2 дискретные активационные функции, дифференциально реализуемые в контексте разных компетентных генов и тканей и в разной мере индуцируемые полными и частичными агонистами и антагонистами [5, 11].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 96-03-32780).

Выводы

1. Селективный аналог прогестерона 16 α , 17 α -циклогекс-3'-енопрогестерон специфически взаимодействует с рецептором прогестерона, но не с другими белками растворимой фракции матки крысы.

2. Сродство 16 α , 17 α -циклогекс-3'-енопрогестерона к рецептору прогестерона ($K_d = 11,6$ нМ) несколько ниже сродства прогестерона ($K_d = 6,9$ нМ); прочность комплексов аналога с рецептором ($k_{-1} = 1,8 \cdot 10^{-5}$ с $^{-1}$, $k_{+1} \approx 4,5 \cdot 10^{-4}$ с $^{-1}$) сходна с таковой для прогестерона.

3. Конформация рецептора прогестерона в комплексе с 16 α , 17 α -циклогекс-3'-енопрогестероном отличается от конформации рецептора в комплексе с прогестероном, что отражается в меньшем соотношении быстро- и медленно дис-

социирующих лиганд-рецепторных комплексов в случае аналога и в меньшей способности аналога защищать рецептор от деградации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камерницкий А. В., Левина И. С. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — № 10. — С. 4—16.
2. Левина И. С., Камерницкий А. В. // Там же. — 1990. — № 10. — С. 31—39.
3. Сергеев П. В., Камерницкий А. В., Карева Е. Н. и др. // Бюл. exper. биол. — 1994. — № 7. — С. 34—35.
4. Смирнов А. Н., Яковенко А. Р., Левина И. С., Камерницкий А. В. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 8. — С. 1960—1970.
5. Von Angerer E., Biberger C., Holler E. et al. // J. Steroid Biochem. — 1994. — Vol. 49, N 1. — P. 51—62.
6. Bielefeldt K., Waite L., Abboud F. M., Conklin J. L. // Amer. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271. — P. 370—376.
7. Blackmore P. E., Fisher J. F., Spilman C. H., Blasdele J. E. // Mol. Pharmacol. — 1996. — Vol. 49, N 4. — P. 727—739.
8. Bradford M. M. // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72, N 1. — P. 248—254.
9. Dixon M. // Biochem. J. — 1972. — Vol. 129, N 1. — P. 197—202.
10. Hughes T. R., Klotz I. M. // Meth. Biochem. Anal. — 1956. — Vol. 3. — P. 265—300.
11. Klinge C. M., Traish A. M., Bambara R. A., Hilf R. // J. Steroid Biochem. — 1996. — Vol. 57, N 1—2. — P. 51—66.
12. Korenman S. G. // Endocrinology. — 1970. — Vol. 87, N 6. — P. 1119—1123.
13. Yu Hai M. T., Logeat F., Milgrom E. // J. Endocrinol. — 1978. — Vol. 76, N 1* — P. 43—48.
14. Weichman B. M., Notides A. C. // J. Biol. Chem. — 1977. — Vol. 252, N 24. — P. 8856—8862.

Поступила 23.04.97

© И. П. ГРИГОРЬЕВ, 1998

УДК 616.153.455-008.61-07:616.831.31-018.1:547.475.2]-092.2

И. П. Григорьев

КОНЦЕНТРАЦИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОРЕ БОЛЬШОГО МОЗГА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Отдел морфологии (зав. — член-корр. РАН В. А. Отеллин) Института экспериментальной медицины (дир. — акад. РАН Б. И. Ткаченко) РАН, Санкт-Петербург

Высказывается гипотеза о возможной каузальной роли изменения концентрации аскорбиновой кислоты в головном мозге в развитии психопатологии у диабетиков. Для проверки гипотезы измеряли содержание аскорбиновой кислоты в коре мозга крыс через 21 сут после индукции стрептозотоцинового диабета или через 1 ч после внутривенной инъекции раствора глюкозы в дозе 5 г/кг. Впервые установлено, что концентрация аскорбиновой кислоты в коре мозга крыс повышена как при диабете (456 ± 26 мкг/г ткани против 415 ± 37 мкг/г в контроле; $p < 0,01$), так и при острой гипергликемии (475 ± 54 мкг/г ткани против 406 ± 65 мкг/г в контроле; $p < 0,001$). Это свидетельствует в пользу предположения о том, что изменение концентрации аскорбиновой кислоты в мозге диабетиков может способствовать развитию психопатологии. В печени концентрация аскорбиновой кислоты понижена при стрептозотоциновом диабете (на 17%; $p < 0,001$), но повышена при острой гипергликемии (на 24%; $p < 0,01$). Анализ полученных данных позволяет высказать гипотезу о том, что гипергликемия ингибирует секрецию аскорбиновой кислоты из печени в кровь у крыс и транспорт аскорбиновой кислоты через кишечную стенку в кровь у людей.

The author hypothesizes a probable causative role of alteration of ascorbic acid concentration in the brain in the development of mental disease in diabetics. In order to verify this hypothesis, ascorbic acid was measured in the brain cortex of rats 21 days after induction of streptozotocin diabetes or 1 h after intraperitoneal injection of glucose in a dose of 5 g/kg. Ascorbic acid level was increased both in diabetes (456 ± 26 μ g/g tissue versus 415 ± 37 μ g/g in the control, $p < 0.01$) and in acute hyperglycemia (475 ± 54 μ g/g versus 406 ± 65 μ g/g in the control, $p < 0.001$). This confirmed that changed concentration of ascorbic acid in the brain can promote the development of a mental disease in diabetics. In the liver the concentration of ascorbic acid was decreased in streptozotocin diabetes (by 17%, $p < 0.001$) and increased in acute hypoglycemia (by 24%, $p < 0.01$). The findings permit us to hypothesize that hypoglycemia inhibits the production of ascorbic acid from the liver to the blood in rats and impedes the transport of ascorbic acid through the gut wall into the blood in humans.

У больных сахарным диабетом часто отмечают психические нарушения, этиология которых неясна [4, 8]. Известно также, что у пациентов, страдающих диабетом (инсулинзависимым и инсулиннезависимым), по невыясненным причинам снижено содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови и лейкоцитах [5, 6, 13, 16]. Полученные в последние годы данные о роли аскорбиновой кислоты в центральной нервной системе позволяют предположить существование патогенетической взаимосвязи между этими двумя группами данных.

Аскорбиновая кислота, хорошо известная как антиокислитель и кофермент во многих биохимических реакциях организма, в центральной нервной системе участвует в синтезе ряда нейромедиаторов и, как оказалось, выполняет специфическую функцию модулятора или регулятора синаптической передачи [2, 7]. В связи с этой ее ролью, как полагают, концентрация аскорбиновой кислоты в мозге поддерживается на определенном уровне и экспериментально вызванное изменение ее ведет к биохимическим, физиологическим и ультраструктурным изменениям в нервных клетках и их синаптических окончаниях [1, 3, 7]. Характерно также, что различные психические заболевания сопровождаются дефицитом аскорбиновой кислоты [14, 15].

Учитывая вышеперечисленное, можно предположить, что при диабете изменяется уровень аскорбиновой кислоты и в мозге, что может быть одной из причин диабетической психопатологии. Для проверки этой гипотезы в данной работе у крыс исследовали содержание аскорбиновой кислоты в коре большого мозга и некоторых внутренних органах при острой и хронической гипергликемии.

Материалы и методы

Половозрелым крысам-самцам линии Вистар внутрибрюшинно инъецировали стрептозотцин ("Sigma", США) в дозе 60 мг/кг в 0,01 М цитратном буфере pH 4,5 или один буфер (контроль). Через 21 сут животных декапитировали, определяли концентрацию глюкозы в сыворотке крови глюкозооксидазным методом и содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке крови, печени,

надпочечниках, поджелудочной железе и коре большого мозга по методу S. Oмае и соавт. [12].

У другой группы крыс вызывали острую гипергликемию внутрибрюшинным введением 50% раствора глюкозы в дозе 5 г/кг (контроль — физиологический раствор в дозе 10 мл/кг). Через 1 ч крыс декапитировали, измеряли концентрацию глюкозы в сыворотке крови и аскорбиновой кислоты во внутренних органах.

Достоверность различий результатов вычисляли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Введение крысам стрептозотцина через 3 нед вызывает выраженную гипергликемию, полидипсию, гиперфагию и потерю массы (табл. 1), а также полиурию.

В сыворотке крови и в печени обнаружено значительное уменьшение концентрации аскорбиновой кислоты, в коре мозга — достоверное ее увеличение (см. табл. 1). В надпочечниках наблюдается тенденция к снижению уровня аскорбиновой кислоты как у диабетических, так и у контрольных крыс по сравнению с интактными животными.

Внутрибрюшинное введение раствора глюкозы через 1 ч приводит к значительной гипергликемии (табл. 2), при этом в коре мозга, печени и поджелудочной железе обнаружено повышение концентрации аскорбиновой кислоты.

Следует отметить также значительное снижение содержания глюкозы в крови и аскорбиновой кислоты в печени, надпочечниках и поджелудочной железе через 1 ч после стресса, вызванного внутрибрюшинной инъекцией физиологического раствора (см. табл. 2).

Представленные результаты о снижении уровня аскорбиновой кислоты в крови и печени крыс при стрептозотциновом диабете согласуются с данными литературы [6, 17]. Новым фактом является обнаруженное увеличение концентрации аскорбиновой кислоты в коре мозга крыс при экспериментальном диабете и острой гипергликемии. Следует подчеркнуть, что даже кратковременное повышение уровня аскорбиновой кислоты в неокортексе ведет к выраженным и продолжительным структурно-функциональным изменениям в

Таблица 1

Физиологические и биохимические показатели развития диабета и концентрация аскорбиновой кислоты в органах крыс через 21 сут после инъекции стрептозотцина или буферного раствора (контроль) ($M \pm m$)

Показатель	Интактные крысы	Характер воздействия		
		инъекция буферного раствора (контроль)	инъекция стрептозотцина	% относительно контроля
Число крыс	4	14	9	
Масса крыс в день инъекции, г	185 ± 9	180 ± 2	182 ± 4	101
Масса крыс на 21-е сутки, г	221 ± 7	219 ± 3	174 ± 10**	79
Потребление воды на 21-е сутки, мл/100 г массы/сут	6,0 ± 0,3	5,5 ± 0,2	34,3 ± 2,1**	624
Потребление пищи на 21-е сутки, г/100 г массы/сут	7,0	6,9	14,5	210
Концентрация глюкозы в сыворотке крови на 21-е сутки, мг/дл	106 ± 13	89 ± 4	245 ± 19**	275
Концентрация аскорбиновой кислоты:				
в сыворотке крови, мкг/мл	10,1 ± 2,3	8,5 ± 0,5	5,6 ± 0,7*	66
в печени, мкг/г	217 ± 12	228 ± 7	189 ± 8*	83
в надпочечниках, мкг/г	2689 ± 137	2361 ± 128	2411 ± 79	102
в коре мозга, мкг/г	403 ± 27	415 ± 10	456 ± 9*	110

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Концентрация глюкозы в крови и аскорбиновой кислоты в органах крыс через 60 мин после внутрибрюшинной инъекции физиологического раствора в дозе 10 мл/кг или раствора глюкозы в дозе 5 г/кг ($M \pm m$)

Показатель	Интakтные крысы	Характер воздействия		
		инъекция физиологического раствора (контроль)	инъекция раствора глюкозы	% относительно контроля
Концентрация глюкозы в сыворотке крови, мкг/дл	105 $\pm$ 6 ($n = 25$)	80 $\pm$ 4** ($n = 21$)	274 $\pm$ 10** ($n = 22$)	343
Концентрация аскорбиновой кислоты:				
в сыворотке крови, мкг/мл	11,7 $\pm$ 1,0 ($n = 18$)	8,7 $\pm$ 0,5 ($n = 6$)	10,3 $\pm$ 1,3 ($n = 5$)	118
в печени, мкг/г массы	200 $\pm$ 7 ($n = 15$)	166 $\pm$ 8** ($n = 20$)	206 $\pm$ 9* ($n = 15$)	124
в надпочечниках, мкг/г массы	2895 $\pm$ 150 ($n = 12$)	2471 $\pm$ 132* ($n = 16$)	2282 $\pm$ 146** ($n = 10$)	92
в поджелудочной железе, мкг/г массы	102 $\pm$ 5 ($n = 4$)	82 $\pm$ 6* ($n = 5$)	119 $\pm$ 8* ($n = 5$)	145
в коре мозга, мкг/г массы	427 $\pm$ 5 ($n = 31$)	406 $\pm$ 14 ($n = 21$)	475 $\pm$ 12** ($n = 22$)	117

Примечание. + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$ по сравнению с интактными крысами. n — число животных.

кортикальных нейронах [1, 3, 7]. Если подобные изменения происходят в центральной нервной системе пациентов, страдающих диабетом, они могут способствовать развитию психических нарушений.

В соответствии с существующими в настоящее время представлениями аскорбиновая кислота (или ее окисленная форма — дегидроаскорбиновая кислота) и глюкоза благодаря структурному сходству транспортируются через клеточную мембрану с помощью одной и той же трансмембранной транспортной системы [10]. Вследствие этого увеличение концентрации глюкозы в крови угнетает трансмембранный транспорт аскорбиновой кислоты и нарушает ее нормальное поступление во внутренние органы. Исходя из данной концепции, априори предполагалось, что при диабете содержание аскорбиновой кислоты снижено и в головном мозге [11], что не подтвердилось в данной работе. По-видимому, гипергликемия или активирует транспорт аскорбиновой кислоты в мозг, или, что более вероятно, тормозит ее обмен в мозге. Второе объяснение может быть подтверждено, если при гипергликемии в головном мозге будет обнаружено уменьшение концентрации метаболитов аскорбиновой кислоты — дегидроаскорбиновой и diketogulonовой кислот.

Известно, что крысы, как и большинство других млекопитающих, синтезируют аскорбиновую кислоту из глюкозы в печени. Несмотря на это, ее содержание в печени у крыс-диабетиков снижается, но при острой гипергликемии повышается. Данный феномен можно объяснить, если сделать следующее допущение: гипергликемия нарушает не только активный транспорт аскорбиновой кислоты из крови во внутренние органы, но и ее транспорт из внутренних органов, в частности из печени, в кровь. Очевидно, что в печени при этом будет замедляться скорость всех 3 взаимосвязанных процессов: синтез $\rightarrow$ накопление $\rightarrow$ секреция аскорбиновой кислоты. Вследствие этого при диабете в печени снижаются уровень аскорбиновой кислоты (см. табл. 1) [6, 17] и скорость ее синтеза [9]. Очевидно также, что резкое торможение выброса аскорбиновой кислоты в кровь в начале должно вести к накоплению уже синтезированной аскорбиновой кислоты в печени, что и наблюдалось при острой гипергликемии (см. табл. 2).

Важное следствие представленной гипотезы заключается в следующем. Если гипергликемия ингибирует транспорт аскорбиновой кислоты из

внутренних органов в кровь, то у людей, не способных синтезировать аскорбиновую кислоту и получающих ее с пищей, гипергликемия, в том числе вызванная диабетом, будет тормозить транспорт витамина С через кишечную стенку в кровь, что и может быть причиной пониженного уровня аскорбиновой кислоты у диабетиков.

Выводы *

1. Стрептозотоциновый диабет и острая гипергликемия повышают концентрацию аскорбиновой кислоты в коре большого мозга крыс.

2. В печени при стрептозотоциновом диабете концентрация аскорбиновой кислоты снижается, а при острой гипергликемии повышается. Предполагается, что гипергликемия ингибирует секрецию аскорбиновой кислоты из печени в кровь у крыс и активный транспорт аскорбиновой кислоты через кишечную стенку у человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев И. П., Неокесарийский А. А., Отеллин В. А. // Докл. АН СССР. — 1985. — Т. 281, № 3. — С. 748—750.
2. Григорьев И. П., Неокесарийский А. А. // Бюл. exper. биол. — 1986. — № 9. — С. 288—289.
3. Григорьев И. П. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 10. — С. 65—68.
4. Добржанская А. К. Психические и нейрофизиологические нарушения при эндокринных заболеваниях. — М., 1973.
5. Cunningham J. J., Ellis S. L., McVeigh K. L. et al. // Metab. Clin. exp. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 146—149.
6. Ginter E., Chorvatova V. // Nutr. Health. — 1983. — Vol. 2, N 1. — P. 3—11.
7. Grunewald R. A. // Brain Res. Rev. — 1993. — Vol. 18, N 1. — P. 123—133.
8. Lustman P. J., Griffith L. S., Clouse R. E., Cryer P. E. // J. Nerv. Ment. Dis. — 1986. — Vol. 174. — P. 736—742.
9. Majumder P. K., Banerjee S. K., Roy R. K., Chatterjee G. C. // Biochem. Pharmacol. — 1973. — Vol. 22. — P. 759—761.
10. Mooradian A. D. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36, N 9. — P. 1001—1004.
11. Mooradian A. D. // Endocr. Rev. — 1988. — Vol. 9, N 3. — P. 346—356.
12. Omaye S. T., Turnbull J. D., Sauberlich H. E. // Meth. Enzymol. — 1979. — Vol. 62. — P. 3—11.
13. Paolisso G., D'Amore A., Balbi V. et al. // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266, N 2. — P. E261—E268.
14. Puneekar B. D. // Indian J. med. Res. — 1961. — Vol. 49, N 5. — P. 828—833.
15. Schorah C. J., Morgan D. B., Hullin R. P. // Hum. Nutr. Clin. Nutr. — 1983. — Vol. 37C, N 6. — P. 447—452.
16. Som S., Basu S., Mukherjee D. et al. // Metabolism. — 1981. — Vol. 30, N 6. — P. 572—577.
17. Yew M.-L. S. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15, N 3. — P. 158.

Поступила 05.05.97