

Таким образом, настоящее исследование показало, что суждение о глюкокортикоидной функции надпочечников будет более полным, если одновременно анализировать содержание и кортикостерона, и его обратимого метаболита 11-дегидрокортикостерона как в плазме крови, так и в ткани надпочечников. По-видимому, 11-дегидрокортикостерон можно рассматривать как функциональный аналог кортизола у тех видов животных, у которых основным глюкокортикоидом является кортикостерон.

Выводы

1. Отношение содержания в плазме крови крыс основного глюкокортикоида и его обратимого метаболита существенно превышает подобный показатель у людей.

2. При остром стрессе (лапаротомия) увеличение секреции кортикостерона сочетается с повышением содержания 11-дегидрокортикостерона в ткани надпочечников, что создает резервный пул основного глюкокортикоида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкова Л. А., Федоров В. И., Черкасова О. П. // Лаб. дело. — 1989. — № 5. — С. 57—60.

2. Bell J. B., Gould R. P., Hyatt P. J. et al. // J. Endocrinol. — 1979. — Vol. 83, N 3. — P. 435—447.
3. Hundertmark S., Buhler H., Ragosch V. et al. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 6. — P. 2573—2578.
4. Imaizumi N., Yamamoto I., Kamei M. et al. // Hormone Res. — 1987. — Vol. 27, N 1. — P. 56—60.
5. Jellinek P. H., Dhabhar F. S., Sakai R. R., McEwen B. S. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 60, N 5—6. — P. 319—323.
6. Low S. C., Chapman K. E., Edwards C. R. et al. // J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 143, N 3. — P. 541—548.
7. Morita H., Zhou M., Foecking M. F. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 6. — P. 2308—2314.
8. Morita H., Cozza E. N., Zhou M. Y. et al. // Endocrine. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 331—335.
9. Musajo F., Neri G., Tortorella C. et al. // Life Sci. — 1996. — Vol. 59, N 17. — P. 1401—1406.
10. Nacharaju V. L., Muneyirci-Delale O., Khan N. // Steroids. — 1997. — Vol. 62, N 3. — P. 311—314.
11. Nomura S., Fujitaha M., Sakura N., Uedi K. // Clin. Chim. Acta. — 1997. — Vol. 266, N 2. — P. 83—91.
12. Roland B. L., Funder J. W. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 3. — P. 1123—1128.
13. Shimajo M., Condon J., Whorwood C. B., Stewart P. M. // Endocr. Res. — 1996. — Vol. 22, N 4. — P. 771—780.
14. Slight S. H., Ganjam V. K., Gomez-Sanchez C. E. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1996. — Vol. 28, N 4. — P. 781—787.
15. Yau J. L., Van Haarst A. D., Moisan M. P. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260, N 5, Pt 2. — P. F764—F767.

Поступила 05.08.99

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.379-008.64-092:616.633.857.4

Г. Г. Мейрамов, К.-Д. Конерт, А. Г. Мейрамова

О ДИАБЕТОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ КСАНТУРЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Государственный университет, Караганда; Институт патофизиологии Грейфсвальдского университета "Эрнст-Моритц-Арндт", Карлсбург, ФРГ

В 1935 г. L. Musajo и соавт. сообщили о синтезе ксантуреновой кислоты. Это химическое вещество было выделено из мочи экспериментальных животных и идентифицировано как 4,8-дигидрооксихинолин-2-карбоновая кислота [55]. Химическая формула $C_{10}H_7NO_4$.

Это соединение заинтересовало группу исследователей во главе с S. Lerkovsky и соавт. [47]. В условиях накопления в организме избыточного количества жирных кислот и триптофана на фоне дефицита витамина B_6 (пиридоксин) отмечалось усиленное образование ксантуреновой кислоты в тканях. Это сопровождалось появлением у животных признаков, характерных для сахарного диабета [28, 32, 33, 37, 71].

Ксантуреновая кислота является продуктом измененного обмена триптофана, в обычных условиях подвергающегося метаболизации по серотониновому и кинурениновому путям (рис. 1), которые при этом завершаются формированием соответственно 5-оксииндолуксусной кислоты и НАДФ [30]. Недостаток пиридоксаль-5-фосфата (П-5-Ф), вызываемый дефицитом витамина B_6 , ведет к угнетению 5-окситриптофандекарбоксилазы и кинурениназы, что сопровождается подавлением процессов метаболизации по обоим путям. В результате образуются 4 соединения: ксантуреновая кислота и 8-оксихинальдин из 3-окскинурина, а также кинуреновая и окскинуриновая кислоты из кинуренина [21, 49, 64, 76].

Ключевыми ферментами в образовании ксантуреновой кислоты являются кинуренинаминотрансфераза и окситриптофандекарбоксилаза, коферментом которых служит П-5-Ф [49, 65]. Под влиянием кинуренинаминотрансферазы из 3-окскинурина образуется ксантуреновая кислота. При недостаточности в организме П-5-Ф образование серотонина снижается, а

синтез ксантуреновой и кинуреновой кислот возрастает [47, 68]. Однако здесь возникает, казалось бы, противоречие: почему дефицит П-5-Ф тормозит синтез серотонина и стимулирует образование ксантуреновой кислоты? С одной стороны, это объясняется тем, что пиридоксальные ферменты системы межточечного обмена триптофана по-разному реагируют на дефицит П-5-Ф: если активность кинурениназы снижается на 83%, то кинуренинаминотрансферазы — всего на 42% [76]. С другой стороны, при изучении локализации ферментных систем в клетках печени и почек было установлено, что кинуренинаминотрансфераза находится как в митохондриях, так и в растворимой части клетки, тогда как кинурениназа — только в растворимой части клетки. При недостатке П-5-Ф в организме содержание этих двух ферментов в растворимой части клетки существенно снижается, а уровень митохондриальной кинуренинаминотрансферазы остается прежним [44]. Этим объясняется увеличение выделения с мочой ксантуреновой кислоты. Впервые повышенные количества ксантуреновой кислоты были обнаружены в моче белых крыс, содержащихся на рационе, богатом триптофаном и лишенном витамина B_6 . Добавление витамина к пище сопровождалось исчезновением ксантуреновой кислоты из мочи [30, 70]. Однако при далеко зашедшем авитаминозе B_6 происходит снижение активности кинуренинаминотрансферазы, что сопровождается уменьшением ее выделения с мочой [78]. Позднее ксантуреновая кислота была обнаружена в моче у кроликов, собак, морских свинок и у человека [21, 23, 28].

Повышенное выделение ксантуреновой кислоты с мочой отмечается у больных сахарным диабетом в среднем и пожилом возрасте. У лиц пожилого возраста [20] с мочой выделяются повышенные количества ксантуреновой и кинуреновой кислот.

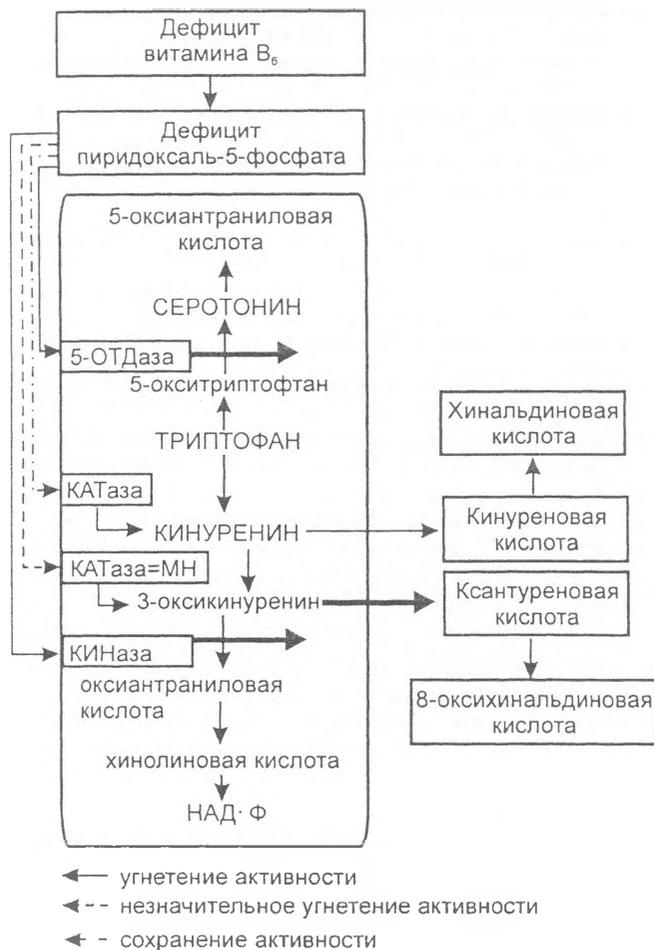


Рис. 1. Изменение обмена триптофана.

5-ОТДаза — 5-окситриптофангидрогеназа; КАТаза — кинуренинаминотрансфераза; КАТаза-МН — митохондриальная кинуренинаминотрансфераза; КИНаза — кинурениназа.

Несмотря на то что дополнительным введением пиридоксина в организм можно снизить уровень этих веществ в моче, полной нормализации их выделения добиться не удается [20]. Выделение кантуреновой кислоты из организма идет через почки. Средняя концентрация ее в организме здоровых лиц в суточной моче колеблется от 2,1 до 8,8 мг [64].

Дефицит П-5-Ф в организме развивается в результате недостатка витамина В₆ в пище или вследствие нарушений синтеза П-5-Ф из витамина В₆. Синтез кантуреновой кислоты усиливается при употреблении пищи, обогащенной насыщенными жирными кислотами и казеином. Известны 2 ферментные системы, которые обеспечивают биосинтез П-5-Ф: пиридоксинфосфатоксидаза (ПФО) и пиридоксинкиназа. Диета, обогащенная насыщенными жирными кислотами, способствует снижению активности ПФО в печени [56], которая может быть восстановлена введением в организм витамина В₂, являющегося коферментом ПФО. При изучении возрастных сдвигов межлечебного обмена триптофана обратили внимание на то, что у новорожденных в первые 4 дня жизни производные кинуренинового пути в моче не обнаруживаются [6]. В период с 5-го по 20-й день жизни в моче уже выявляются следы кантуреновой кислоты. Нагрузка а-триптофаном не повышает выделения кантуреновой кислоты у грудных детей [7], но увеличивает его у младенцев, отнятых от груди, а также у детей в возрасте 4—6 лет [61]. У людей в возрасте 70 лет и старше образование кинуренина ускорено. Нагрузка а-триптофаном в количестве 100 мг/кг в большинстве случаев сопровождается обильным выделением кантуреновой кислоты. Введением пиридоксина удается нормализовать ее выделение у лиц пожилого возраста [66]. Изменение межлечебного обмена триптофана наблюдается у беременных женщин [67]. Нагрузка а-триптофаном сопровождается у них увеличенным выделением кантуреновой кислоты с мочой [5, 74]. Введение а-триптофана в количестве 100 мг/кг при беременности сопровождалось увеличенным выделением не только кантуреновой, но и кинуреновой кислоты [19]. При этом повышенное выделение

кантуреновой кислоты обнаруживалось на протяжении всего периода беременности, а увеличение выделения кинуреновой кислоты наблюдалось главным образом в первые 3 мес [19]. Усиленную экскрецию кантуреновой кислоты, наблюдаемую при беременности после нагрузки триптофаном, удалось снизить введением пиридоксина [74, 75]. По-видимому, повышенное выделение кантуреновой кислоты является признаком недостатка витамина В₆ в организме, значительный дефицит которого обнаружен у больных диабетом [15, 16].

В большинстве случаев нарушения межлечебного обмена проявляются в виде усиленного расщепления триптофана с образованием избыточных количеств кантуреновой кислоты. Причиной нарушенного межлечебного обмена триптофана является недостаточное содержание П-5-Ф в организме [68].

У. Kotake [37] в 1957 г. исследовал процессы образования кантуреновой кислоты в организме и ее выделение. Им были использованы различные натриевые соли жирных кислот и триптофан, которые одновременно вводили крысам интраперитонеально. Наибольший эффект образования и выделения с мочой кантуреновой кислоты (10,49 мг) был отмечен при использовании состава триптофан + олеиновая кислота, наименьший (1,6 мг) — при введении одного триптофана. Уровень экскреции кантуреновой кислоты при введении в организм жирных кислот в комбинации с триптофаном составил: триптофан + ацетат — 5,37 мг, триптофан + пропионовая кислота — 8,79 мг, триптофан + масляная кислота — 9,87 мг, триптофан + валериановая кислота — 9,64 мг, триптофан + пальмитиновая кислота — 9,61 мг, триптофан + стеариновая кислота — 8,57 мг.

Приближая условия опыта к более естественным, У. Kotake [37] рекомендовал специфическую диету, усиливающую образование кантуреновой кислоты, что приводило к развитию диабета. Процентный состав диеты был следующим: казеин — 22, солевая микстура McCollum — 6, агар-агар — 3, дрожжи — 2, масло — 10, сахар — 5, крахмал — 52. Данная диета включала в свой состав большинство вышеназванных жирных кислот, каждая из которых вызывала увеличение экскреции кантуреновой кислоты с мочой в 3,5—6,5 раза по сравнению с диетой, содержащей только триптофан.

Показано, что биосинтез П-5-Ф зависит от содержания жира или жирных кислот в пище: при употреблении жирной пищи активность пиридоксаламинотрансферазы печени у интактных крыс снижается [56]. За счет ускорения кинуренинового пути обмена триптофана его диабетогенные метаболиты могут накапливаться при стрессе [1—3]. Между тем инъекция 10 мг витамина В₆ в условиях опыта уменьшала экскрецию кантуреновой кислоты до 2,03 мг [41]. Без введения витамина В₆ количество выделенной за 24 ч у крыс кислоты составило 8,42 мг. У. Kotake в 1968 г. установил, что жирные кислоты подавляют образование П-5-Ф из витамина В₆ и тем самым инициируют нарушения триптофанового обмена, что усиливает образование кантуреновой кислоты. Внутривентрикулярное введение мышам 200 мг/кг эндогенно образуемой кантуреновой кислоты сопровождалось развитием сахарного диабета [40]. Удалось получить временную гипергликемию у кроликов путем введения им кантуреновой кислоты [39]. Однако синтетическая кантуреновая кислота в дозе 200 мг/кг не вызывала у собак и кроликов развития диабета [77]. В то же время, если животные предварительно получали большое количество жира, то назначение кантуреновой или кинуреновой кислоты сопровождалось гипергликемией и развитием гистологических изменений, типичных для экспериментального сахарного диабета [29, 48, 49, 73, 77]. Между тем не удалось вызвать нарушения углеводного обмена у крыс и кроликов при однократном или повторном назначении им кантуреновой кислоты или при содержании их на диете, лишенной витамина В₆ [22].

Использование диеты, содержащей триптофан в количестве 10 мг/кг, в сочетании с гиповитаминозом В₂ [37] сопровождалось развитием гипергликемии и кантуренурии. Аналогичный результат был получен при использовании 10 мг/кг триптофана на фоне гиповитаминоза В₆. В последующем к диете У. Kotake добавлял в рацион животных витаминную смесь, а именно: витамин В₁ — 3,3 γ, никотиновая кислота — 10,0 γ, холин — 16,6 γ, инозитол — 333,0 γ, Р-аминобензойная кислота — 200,0 γ, рибофлавин — 6,6 γ. У крыс, содержащихся на диете по методу У. Kotake, через 1 ч уровень гликемии значительно повышался. В последующем гипергликемия принимала стойкий характер. Параллельно возникали симптомы глюкозурии и полиурии. У животных появлялась склонность к увеличению массы тела, в среднем от 140 до 220 г, с последующим развитием ожирения до 260 г. Уровень кантуренурии за 1 сут составлял в среднем 2—3 мг [41].

Исследование гистроструктуры срезов ткани поджелудочной железы подопытных животных позволило выявить заметные изменения в В-клетках панкреатических островков. Обна-

руживались слабоокрашенные и умеренно гранулированные В-клетки, вакуолизация и разрушение цитоплазмы, гидропическая дистрофия, изменения ядер [14, 31, 33, 35, 37].

Установлено, что повышение уровня глюкозы крови, помимо ксантуреновой кислоты, вызывает кинуреновая кислота [52], конечным продуктом которой является хиनाльдиновая кислота [69]. Ксантуреновая кислота бесферментативным путем превращается в конечный продукт обмена — 8-оксихиалидиновую кислоту [70], которая обладает диабетогенными свойствами. Другие триптофановые метаболиты, такие как хинальдиновая, ксантуреновая и кинуреновая кислоты, обладают инсулиноспособствующей активностью [58, 59]. Это проявляется массивным освобождением инсулина из изолированных островков в первые 30 мин после начала инкубации и незначительным — в последующий час. Присутствие хинальдиновой кислоты практически полностью подавляет вторую фазу освобождения инсулина [58]. При инкубации инсулина и ксантуреновой кислоты образуется стойкий комплекс, выделенный на сефадексе [41, 43]. Флюориметрические исследования указывают на связывание двух молей ксантуреновой кислоты с димером инсулина. Гормональная активность этого комплекса составляет лишь 49% активности нативного инсулина [41, 42] и возрастает при добавлении в среду ионов цинка [43, 44, 72].

Е. MuraKami [53, 54] показал, что инкубация ксантуреновой кислоты с инсулином сопровождается образованием двух комплексов, которые ему удалось выделить и очистить. В одном из них инсулин связан с 1 молекулой ксантуреновой кислоты, в другом — уже с 1,5. Вероятно, подобные комплексы, активность которых составляет лишь 50% активности инсулина, могут образовываться не только *in vitro*, но и в организме. Ксантуреновая кислота легко соединяется с инсулином в сыворотке крови, не нарушая при этом структуру инсулина. Этот комплекс отличается значительной стабильностью [41]. Полагают, что связь осуществляется за счет атома цинка с имидазольной группой в молекуле инсулина [40, 41]. Ксантуреновая кислота проявляет особую тропность к ионам цинка [26]. Добавляя ионы цинка к сыворотке крови, содержащей комплексы ксантуреновой кислоты и инсулина, удалось восстановить активность гормона [45].

Приведенные выше данные о диабетогенных свойствах ксантуреновой кислоты интересны прежде всего тем, что в отличие от других диабетогенных химических соединений ксантуреновая кислота способна образовываться и образуется в организме человека и животных при относительно несложных нарушениях диеты, а также при дефиците витамина В₆.

О диабетогенном действии производных 8-оксихинолина

Известно, что как химическое соединение ксантуреновая кислота относится к производным 8-оксихинолина (рис. 2). Между тем К. Okamoto и I. Kadota [27, 61, 62] удалось вызвать экспериментальный диабет с помощью 8-оксихинолина. К. Okamoto [59] показал, что 8-оксихинолин и несколько его производных способны вызывать тяжелый диабет. Позднее было установлено, что многие другие дериваты 8-оксихинолина обладают диабетогенными свойствами: 8-пара(толуолсульфониламино)хинолин, 8-пара(бензолсульфониламино)хинолин, 8-пара(метансульфониламино)хинолин, 5-пара(ацетаминифенилазо)-8-оксихинолин, 8-гидроксихиалидин и 5-амино-8-гидроксихинолин. Парентеральное введение этих веществ в дозах от 30 до 100 мг/кг сопровождалось быстрым (в течение 1—3 сут) развитием тяжелого экспериментального диабета [9, 25, 46].

Было обращено внимание на тот факт, что 8-оксихинолин является комплексобразующим соединением. Еще в 1947 г. А. Albert [17] сообщил, что 8-оксихинолин, который сам по себе не является токсичным соединением, в присутствии ионов металлов становится весьма токсичным для клеток; 6 его изомеров, не содержащих в положении 8 активных групп, не были способны образовывать хелатные комплексы с металлами и не являлись токсичными для клеток. G. Zentmyer [80] выдвинул предположение о том, что токсический эффект 8-оксихинолина является результатом его способности связывать и выводить из клеток ионы металлов. Однако S. Rubbo и соавт. и А. Albert и соавт. [18, 68] установили, что токсический эффект 8-оксихинолина связан с его способностью образовывать комплексные соединения с ионами металлов. Обнаружено, что хелаты, состоящие из 1 молекулы 8-оксихинолина и 1 атома металла (1:1), являются наиболее токсичными для клеток [17].

Исследования механизмов диабетогенного действия производных 8-оксихинолина Я. А. Лазарисом и соавт. [8—11] показали, что только его производные, имевшие в положении 8 их молекулы гидроксильную или другую активную группу, содержащую атомы серы или кислорода, могли вызывать экспериментальный диабет благодаря способности формировать токсичные комплексы с ионами цинка в цитоплазме В-клеток. Экстракция этих групп из положения 8 или их инактивация со-

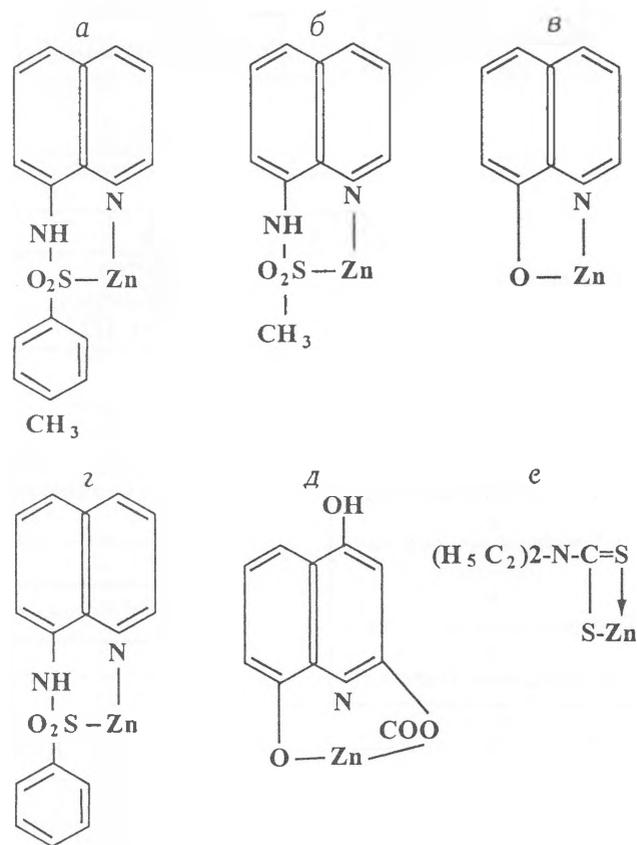


Рис. 2. Производные 8-оксихинолина.

а — комплекс 8-пара(толуолсульфониламино)хинолина (8 ТСАХ) с Zn (1:1). Разрушает В-клетки, вызывая развитие экспериментального диабета; б — комплекс 8-метан(сульфониламино)хинолина (8 МСАХ) с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; в — комплекс 8-оксихинолина с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; г — комплекс 8-бензол(сульфониламино)хинолина (8 БСАХ) с Zn (1:1). Вызывает разрушение В-клеток и развитие экспериментального диабета; д — комплекс ксантуреновой кислоты (КК) с Zn (1:1). КК — диабетогенное вещество, оказывающее прямое повреждающее действие на В-клетки; е — комплекс диэтилдитиокарбамата натрия с Zn (2:1) нетоксичен для В-клеток.

провождались полным исчезновением диабетогенных свойств производных 8-оксихинолина, включая ксантуреновую кислоту [38]. Необходимо было вернуть активную группу в положение 8, чтобы восстановить диабетогенную активность ксантуреновой кислоты. Детальное изучение динамики образования и диссоциации комплексов в цитоплазме В-клеток показало, что они формируются сразу после инъекции и полностью распадаются через 1,5—2 ч после образования, причем ионы цинка остаются в цитоплазме В-клеток и способны к повторному связыванию с диабетогеном [12]. Установлено, что присутствие хелатов в цитоплазме В-клеток в течение первых 15—20 мин после их формирования ведет к развитию тяжелых и необратимых изменений в клетке с развитием первичной инсулиновой недостаточности в течение 1—2 дней [12, 13].

Интересным является тот факт, что некоторые из диабетогенных производных 8-оксихинолина формируют с ионами цинка комплексы, способные давать яркую люминесценцию в ультрафиолетовых лучах. Это обстоятельство было использовано в качестве основы для разработки строго специфичных и высокочувствительных гистохимических люминесцентных методов выявления ионов цинка в цитоплазме В-клеток и в других тканях, содержащих ионы этого металла [4].

О механизмах диабетогенного действия ксантуреновой кислоты

Более 40 лет тому назад Y. Kotake обратил внимание на большое сходство химического строения молекулы ксантуреновой кислоты с другими диабетогенными производными 8-оксихинолина. Он предположил, что активная ОН-группа в положении 8 молекулы ксантуреновой кислоты имеет связь с ее диабетогенными свойствами [34, 36]. В 1957 г. Y. Kotake и M. Kato подтвердили тот факт, что ксантуреновая кислота обладает диабетогенными свойствами лишь в том случае, если в положении 8 хинолинового кольца фиксирована ОН-группа. Экстракция



Рис. 3. Схема механизмов диабетогенного действия ксантуруеновой кислоты.

или замена ее другой группой сопровождалась полной потерей ею диабетогенных свойств [38].

G. Weitzel и соавт. подтвердили, что ксантуруеновая кислота формирует с ионами цинка хелатный комплекс состава 1:1, и атом цинка при этом фиксируется между гидроксильной и карбоксильной группами хинолинового кольца. Как известно, именно такой тип комплекса металла с дериватами 8-оксихинолина является наиболее токсичным для клетки [17].

E. Murakami и Y. Kotake исследовали взаимодействие между инсулином и ксантуруеновой кислотой. Впервые доказательства способности ксантуруеновой кислоты связывать инсулин в опытах *in vitro* были представлены E. Murakami [44]. Комплекс был выделен на сефадексе.

На основе полученных результатов Y. Kotake, T. Ueda и соавт. предложили в виде следующей схемы свой взгляд на понимание механизмов диабетогенного действия ксантуруеновой кислоты (рис. 3, левая часть).

T. Ueda и соавт. [72] попутно обнаружили, что после диссоциации комплекса ксантуруеновая кислота—инсулин формируется новый комплекс ее с ионами цинка, однако соответствующего внимания данному факту не придали, и это соединение не было исследовано. В опытах *in vitro* было показано, что ксантуруеновая кислота связывает цинк В-клеток, одновременно оказывая непосредственное повреждающее влияние на них [14, 50, 51].

Дефицит витамина B₆ усиливает образование не только ксантуруеновой кислоты. Конечным продуктом является 8-оксихинальдиновая кислота, образующаяся из ксантуруеновой кислоты, тогда как кинуреновая кислота превращается в хинальдиновую кислоту. Оба этих соединения обладают инсулиносвобождающей активностью, стимулируя освобождение инсулина из изолированных панкреатических островков [59]. С другой стороны, эти метаболиты тормозят формирование В-гранул в результате блокирования ионов цинка в В-клетках. 8-Оксихинальдиновая кислота в этом отношении менее эффективна [60]. Кроме того, ксантуруеновая кислота тормозит синтез инсулина в результате угнетения связывания инсулина с цинком [63]. Между тем 8-оксихинальдин, являющийся дериватом 8-оксихинолина, обладает диабетогенными свойствами и способен вызывать гипергликемию и развитие дегенеративных изменений в В-клетках [61].

Диабет, вызываемый производными 8-оксихинолина, может быть предотвращен с помощью предварительного связывания островкового цинка недиабетогенными комплексобразующими веществами либо путем мобилизации ионов этого металла из В-клеток перед введением диабетогенного комплексобразующего реагента. Предварительное связывание ионов цинка с

недиабетогенным хелатообразователем при этом надежно защищает В-клетки от разрушения в течение 10—12 ч. Такой метод защиты, использовавшийся при изучении механизмов развития экспериментального диабета, не имеет реальной перспективы практического использования, равно как и метод мобилизации ионов цинка из В-клеток. Это связано с тем, что практически невозможно и нецелесообразно держать ионы цинка в В-клетках в постоянно связанном состоянии с недиабетогенными хелатообразователями либо постоянно выводить ионы этого металла из цитоплазмы В-клеток. Таким образом, несмотря на то что путем предварительной элиминации или связывания островкового цинка с недиабетогенными комплексобразующими веществами в эксперименте удается в 95—100% случаев предупредить развитие диабета, вызываемого хелатообразователями, такой способ малоприменим в отношении ксантуруеновой кислоты. Между тем известно, что образование в организме ксантуруеновой кислоты может быть предотвращено или уменьшено путем введения витамина B₆. Этот путь предупреждения развития ксантуруенового диабета представляется, по-видимому, одним из более перспективных. Он, кроме того, не требует дополнительных исследований фундаментального характера, кающихся разработок, связанных с применением витамина B₆.

В отличие от всех других моделей экспериментального диабета, вызываемого диабетогенными производными 8-оксихинолина, которые после одномоментного введения абсолютно диабетогенной дозы вещества уже через 1—2 сут приводят к разрушению большей части В-клеток и развитию тяжелого диабета, ксантуруеновый диабет развивается постепенно, по характеру проявлений напоминая скорее диабет типа 2, а не типа 1, который вызывают другие дериваты 8-оксихинолина. Вероятно, это объясняется тем, что в результате нарушений триптофанового обмена ксантуруеновая кислота образуется в небольших количествах, не способных вызвать одномоментно поражение большей части В-клеток, но синтезируется при этом постоянно, в течение длительного времени.

Интерес к диабету, вызываемому ксантуруеновой кислотой, возрастает, если учесть следующие 3 обстоятельства.

1. Ксантуруеновая кислота в отличие от всех других диабетогенных дериватов 8-оксихинолина образуется в организме человека при относительно несложных нарушениях диеты.

2. Она появляется в значительных количествах в моче не только у больных сахарным диабетом, особенно в среднем и пожилом возрасте, но и у лиц этого же и, что чаще, более старшего возраста, не имеющих на момент определения диагноза сахарного диабета. Известно между тем, что наибольшая заболеваемость диабетом типа 2 отмечается среди лиц пожилого возраста.

3. Среди лиц пожилого возраста, не имеющих диагноза сахарного диабета, а также среди тех, кто страдает им, часто обнаруживается дефицит содержания в организме витамина B₆, что является причиной усиленного образования ксантуреновой кислоты.

Исследования механизмов диабетогенного действия ранее изученных диабетогенных производных 8-оксихинолина, которые не могут образовываться в организме и возможность поступления которых в организм человека крайне низка, имеют чисто теоретическое значение. Вместе с тем их результаты с учетом того, что ксантуреновая кислота является одним из дериватов 8-оксихинолина, позволяют глубже понять механизмы ее действия. Ксантуреновая кислота, таким образом, заставляет обратить на себя внимание как на фактор, который может иметь определенное значение в патогенезе сахарного диабета человека.

На основе анализа результатов, полученных на сегодняшний день, предлагается следующее понимание механизмов диабетогенного действия ксантуреновой кислоты (см. рис. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесова Т. С., Свиридова Е. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1980. — Вып. 6. — С. 857—863.
2. Аяферова В. А., Раскин И. М. // Вопр. мед. химии. — 1962. — № 1. — С. 20—22.
3. Апросина З. Г., Серов В. В. // Тер. арх. — 1995. — Т. 67, № 5. — С. 77—80.
4. Божьевольнов Е. А., Серебрякова Г. В. // Химические реактивы и препараты. — М., 1961. — С. 36—42.
5. Горбачева Л. Н. // Акуш. и гин. — 1989. — № 11. — С. 16—20.
6. Джиоев Ф. К. // Материалы 7-й и 8-й научной конференции онкологов. — Л., 1976. — С. 41—42.
7. Кнапп Д. Е., Вельтицев Ю. И., Барашиев И. П. // Вопр. охр. мат. — 1978. — Т. 23, № 10. — С. 51—56.
8. Красавин И. А., Бавельский З. Е., Лазарис Я. А., Дзиомко В. М. // Пробл. эндокринологии. — 1969. — № 3. — С. 102—105.
9. Лазарис Я. А., Лазарис А. Я. // Там же. — 1967. — Т. 13, № 3. — С. 75—81.
10. Лазарис Я. А. // Пат. физиол. — 1968. — № 6. — С. 38—42.
11. Лазарис Я. А., Бавельский З. Е. // Там же. — 1970. — № 2. — С. 44—48.
12. Лазарис Я. А., Меирамов Г. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1974. — № 5. — С. 90—94.
13. Меирамов Г. Г., Труханов Н. И. // Там же. — 1975. — № 6. — С. 92—95.
14. Меирамов Г. Г., Конерт К.-Д., Андреева А. П. // Бюлл. экпер. биол. — 1997. — № 6. — С. 669—672.
15. Рудзит В. К. Диабетогенные метаболиты триптофана как причина сахарной болезни. — Рига, 1981.
16. Шарафутдинов Х. Х. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 1. — С. 13—15.
17. Albert A., Rubbo S. et al. // Brit. J. exp. pathol. — 1947. — Vol. 28. — P. 69—70.
18. Albert A., Gibson M. et al. // Ibid. — 1953. — Vol. 34. — P. 119—121.
19. Coppini O., Comurri A. // Amer. J. clin. Med. — 1954. — N 6. — P. 673—683.
20. Crepaldi G., Allegri G. et al. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 140—144.
21. Davis R., Calder J. et al. // Pathology. — 1976. — N 2. — P. 151—156.
22. Gandin-Harding F., Blum J. // Arch. Sci. Physiol. — 1964. — Vol. 18, N 1. — P. 49—58.
23. Glaser H., Mueller T. et al. // Arch. Biochem. — 1951. — Vol. 33. — P. 243—247.
24. Hattori M., Koyama S. et al. // Intern. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 32.
25. Ichioka T., Kobe J. // Med. Sci. — 1958. — Vol. 4, N 2. — P. 121—138.
26. Ikeda S., Kotake Y. // Ital. J. Biochem. — 1986. — Vol. 35, N 4. — P. 232—241.
27. Kadota I., Abe T. // J. Lab. clin. Med. — 1954. — Vol. 43, N 3. — P. 375—385.
28. Katori F., Fujinaga Y. et al. // Yonago Acta Med. — 1959. — Vol. 3. — P. 146.
29. Kotake Y. // J. Osaka Med. School. — 1953. — Vol. 14. — P. 51—60.
30. Kotake Y., Inada T. // J. Biochem. — 1953. — Vol. 40, N 3. — P. 287—289.
31. Kotake Y., Inada T. // Ibid. — P. 291—294.
32. Kotake Y., Tani S. // Ibid. — P. 295—298.

33. Kotake Y., Inada T. // Ibid. — 1954. — Vol. 41. — P. 255—261.
34. Kotake Y., Nogami K. // Ibid. — P. 621—624.
35. Kotake Y., Mori T. // Proc. Jap. Acad. — 1955. — Vol. 31, N 4. — P. 247—251.
36. Kotake Y., Kato M. // Ibid. — 1956. — Vol. 32, N 5. — P. 361—363.
37. Kotake Y. // Clin. Chem. — 1957. — Vol. 3, N 4. — P. 432—446.
38. Kotake Y., Kato M. // J. Biochem. — 1957. — Vol. 44, N 2. — P. 787—795.
39. Kotake Y., Kido R. // Proc. Jap. Acad. — 1960. — Vol. 49, N 7. — P. 439—444.
40. Kotake Y., Sotokawa Y. et al. // J. Biochem. — 1968. — Vol. 63, N 5. — P. 578—581.
41. Kotake Y., Sotokawa Y. et al. // Ibid. — Vol. 64. — P. 895—896.
42. Kotake Y., Murakami E. // Amer. J. clin. Nutr. — 1971. — Vol. 24, N 7. — P. 826—829.
43. Kotake Y., Ueda T. et al. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 236—239.
44. Kotake Y., Ueda T. et al. // J. Biochem. — 1975. — Vol. 77, N 3. — P. 685—687.
45. Kotake Y., Ueda T. et al. // Intern. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 31.
46. Kusuzaki I. // Shikoku Acta Med. — 1975. — Vol. 2. — P. 155—170.
47. Lepkovsky S., Robox E. et al. // J. biol. chem. — 1943. — Vol. 149. — P. 195—201.
48. Markees S. // Helv. physiol. pharmacol. Acta. — 1954. — Vol. 12, N 4. — P. 80—83.
49. Mason V. // Diabetes. — 1956. — N 6. — P. 486—489.
50. Meyramov G. et al. // Can. J. pharm. Ther. — 1994. — Vol. 72. — P. 602.
51. Meyramov H. et al. // Transplant. Proc. — 1998. — Vol. 30, N 6. — P. 2682—2684.
52. Mirsky I. A., Perisutti G. et al. // Endocrinology. — 1957. — Vol. 60, N 10. — P. 318—324.
53. Murakami E. // J. Biochem. — 1968. — Vol. 63, N 5. — P. 573—577.
54. Murakami E. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29, N 1—6. — P. 210—242.
55. Musajo S. // Atti. Acad. Lincei. — 1935. — Vol. 21. — P. 368—370.
56. Nakahara I., Watanabe Y. et al. // J. Biochem. — 1961. — Vol. 49, N 5. — P. 343—347.
57. Oka M., Lefparen V. // Acta med. scand. — 1963. — Vol. 173. — P. 361—364.
58. Okamoto H., Mijamoto S. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1974. — Vol. 59, N 4. — P. 623—628.
59. Okamoto H. // Acta vitaminol. enzymol. — 1975. — Vol. 29. — P. 227—231.
60. Okamoto H. // Int. Meet. Trypt. Metab. — 2-nd Ed. — Madison, 1977. — P. 29.
61. Okamoto K. // Tohoku J. exper. Med. — 1955. — Vol. 61, Suppl. 3. — P. 27—33.
62. Okamoto K. // Diabetes Mellitus. Theory and practice. — New York, 1970. — P. 230—258.
63. Okamoto K. // Tohoku J. exper. Med. — 1975. — Vol. 61, Suppl. 3. — P. 1—61.
64. Price J., Brown R. et al. // J. clin. Invest. — 1957. — Vol. 36. — P. 1600—1607.
65. Prince S., West A. // J. Pharmacol. — 1960. — Vol. 12, N 10. — P. 617—623.
66. Ranke A., Spellacy W. // Amer. J. Gynecol. — 1977. — N 6. — P. 599—602.
67. Rose D., Toseland P. // Metabolism. — 1973. — Vol. 22, N 2. — P. 165—171.
68. Rubbo S., Albert A. et al. // Brit. J. exp. Pathol. — 1950. — Vol. 31. — P. 425—428.
69. Takamashi H., Kaihara M. et al. // J. biol. Chem. — 1956. — Vol. 223. — P. 705—708.
70. Takanashi H., Price J. // Ibid. — 1958. — Vol. 233. — P. 150—153.
71. Takaoka Y., Yamagushi N. et al. // Sashinigaku. — 1967. — N 11. — P. 19—25.
72. Ueda T., Goda K. et al. // J. Biochem. — 1977. — Vol. 82, N 1. — P. 67—72.
73. Vanaga M., Wakayama H. // Med. Soc. — 1957. — N 4. — P. 635—642.
74. Vandelli F. // Amer. J. clin. Nutr. — 1951. — N 6. — P. 684—693.
75. Wachstein G., Gudaitis F. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1953. — Vol. 66, N 12. — P. 1207—1213.

76. Weber F., Wiss O. // Hoppe—Seylers Z. physiol. Chem. — 1963. — Bd 331. — S. 124—131.
 77. Weitzel G., Budecke E. et al. // Ibid. — 1954. — Bd 298. — S. 169—184.
 78. Wiss O., Weber F. // Vitam. and Horm. — 1964. — Vol. 22. — P. 495—501.

79. Zartman E., Barnes A. et al. // Amer. J. Gynecol. — 1955. — Vol. 70, N 3. — P. 645—649.
 80. Zentmyer G. // Science. — 1944. — Vol. 100. — P. 294.

Поступила 02.03.99

◆ ЮБИЛЕИ

УДК 616.43:92 Делов

ИВАН ИВАНОВИЧ ДЕДОВ (к 60-летию со дня рождения)



Исполнилось 60 лет со дня рождения выдающегося российского ученого, академика РАМН директора Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН, заведующего кафедрой эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова Дедова Ивана Ивановича.

И. И. Дедов родился 12 февраля 1941 г. в селе Дмитришевка Воронежской области. В 1964 г. окончил Воронежский медицинский институт, в 1967—1982 гг. был аспирантом, научным сотрудником, старшим научным сотрудником Института медицинской радиологии, Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. В 1976 г. защитил докторскую диссертацию, а в 1987 г. утвержден в звании профессора. В 1982—1988 гг. заведовал курсом эндокринологии на кафедре внутренних болезней I ММИ им. И. М. Сеченова. В 1988 г. И. И. Дедов организовал кафедру эндокринологии этого института (ныне ММА им. И. М. Сеченова), которой заведует и в настоящее время.

С 1988 г. И. И. Дедов — директор Всесоюзного эндокринологического научного центра АМН СССР (с 1992 г. — ЭНЦ РАМН). В 1991 г. был избран членом-корреспондентом, а в 1994 г. — действительным членом (академиком) РАМН.

И. И. Дедов возглавил отечественную эндокринологию на сложном этапе ее развития. Под его руководством клиническая эндокринология, узкая, во многом второстепенная область, приобрела в настоящее время значение фундаментальной и приоритетной клинической дисциплины.

В работе крупных исследователей трудно отделить собственную научную деятельность от организационной, у клинициста же оба эти вида деятельности подчинены интересам больного. Конец 80-х — начало 90-х годов — период, когда И. И. Дедов возглавил ЭНЦ РАМН, стал переломным в истории отечественной эндокринологии. В труднейшее в экономическом отношении время, в период распада множества академических научных коллективов И. И. Дедову удалось консолидировать отечественных эндокринологов, выбрать приоритеты, умело поддержать те "зоны роста", которые открыли новые горизонты в эндокринологии.

В качестве приоритетных были поставлены социально наиболее значимые задачи, связанные с проблемами диабетологии: генетика и иммунология сахарного диабета и его осложнений. Именно организовав наиболее рациональные исследования в диабетологии и добившись кооперации с передовыми исследователями за рубежом, И. И. Дедов создал принципиально новую модель работы в клинической эндокринологии, была организована — полностью открытая для международного сотрудничества, быстро и эффективно работающая команда единомышленников, решающая наиболее острые клинические проблемы и немедленно распространяющая опыт работы по регионам. Первые школы диабета, первые кабинеты диабетической стопы, первые ассоциации больных, выступления молодых русских эндокринологов за рубежом, бои за качественный инсулин и средства самоконтроля, поддержка передовых организаторов здравоохранения и подготовка кадров для кафедральных коллективов регионов России. Сегодня это уже история.

Неоценимый опыт организации работы в такой социально значимой сфере, как диабетология, помог И. И. Дедову оперативно включиться в решение наиболее актуальной в настоящее время для Европы проблемы диагностики и лечения йоддефицитных состояний, направленное на обеспечение интеллектуально полноценного развития нового поколения граждан России. И. И. Дедов принял эстафету борьбы с йоддефицитными заболеваниями от такого корифея отечественной эндокринологии, как О. В. Николаев. Под руководством И. И. Дедова изучаются аутоиммунные и опухолевые заболевания шитовидной железы, различные клинические формы радиационно-индуцированных заболеваний.

И. И. Дедов внес неоценимый вклад в изучение гипоталамо-гипофизарных заболеваний, в том числе аденом гипофиза, был пионером внедрения в клиническую эндокринологию магнитно-резонансной томографии. Под его руководством организовано отделение нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН, широко внедряются передовые технологии микрохирургии гипофиза, новые методы медикаментозной терапии аденом гипофиза и заместительной терапии недостаточности гормона роста.

И. И. Дедов является руководителем Федерального диабетологического центра Минздрава РФ, координатором 8 научно-практических программ, в том числе федерального уровня (Федеральная целевая программа "Сахарный диабет"), членом президиума РАМН, заместителем академика-секретаря ОКМ РАМН, председателем Межведомственного научного совета по комплексной проблеме "Эндокринология" РФ, руководителем Сотрудничающего центра ВОЗ по сахарному диабету, экспертом ВОЗ по сахарному диабету, президентом Российской ассоциации эндокринологов, главным редактором журнала "Сахарный диабет"; членом редколлегий ряда медицинских журналов, в том числе и журнала "Проблемы эндокринологии".

И. И. Дедов, возглавив отечественную эндокринологию, приложил максимум усилий для обеспечения роста молодых исследовательских кадров. Качественный и количественный рост научных работ в эндокринологии в последнее десятилетие — это во многом результат систематической работы по максимальной интеграции отечественной клинической эндокринологии в общемировую, результат реорганизации педагогической деятельности как на додипломном уровне, так главным образом и на последипломном. Отечественным специалистам стали доступны новейшие достижения в области диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы. На протяжении 20 лет И. И. Дедов ведет преподавательскую работу вначале на курсе эндокринологии кафедры внутренних болезней, а затем на кафедре эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова. В 1999 г. И. И. Дедовым организован курс диабетологии последипломного обучения при кафедре эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сечено-