

взрослых крыс по сравнению с группами неонатальных животных и сосунков, в условиях длительной (24-часовой) инкубации (см. рис. 1—3), однако эта разница часто перекрывалась разбросом результатов от опыта к опыту, что может объясняться слабой сохранностью соматотрофов в процессе культивирования, возможно, из-за отсутствия трофического влияния гипоталамического соматолиберина [7].

Обнаружение нами повышенной чувствительности соматотрофов неонатальных крысят и сосунков к биорегуляторам дает возможность утверждать, что соматотропная функция гипофиза уже в неонатальном периоде способна активно включиться в нейроэндокринное обеспечение процессов роста и развития созревающего организма.

Выводы

1. В условиях длительной (72 ч) экспозиции дексаметазон и альдостерон в концентрациях 10^{-8} — 10^{-6} М стимулируют в первичных культурах секрецию СТГ гипофизарными клетками неонатальных и взрослых крыс.

2. Кортикостерон и прогестерон (10^{-6} М) также обладают способностью повышать освобождение СТГ из гипофизарных клеток.

3. После длительной обработки гипофизарных клеток крысят-сосунков дексаметазоном обнаружено увеличение как базальной секреции СТГ, так и реакции соматотрофов на секретогенное влияние низкой концентрации норадrenalина (10^{-7} М) в последующей кратковременной (2 ч) инкубации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова В. В., Батрагеева Л. А., Федотов В. П. // Пробл. эндокринологии.— 1986.— Т. 32, № 1.— С. 56—60.

2. Гудошников В. И., Федотов В. П. // Там же.— 1992.— Т. 38, № 1.— С. 61—64.
3. Кеда Ю. М. // Там же.— 1985.— Т. 31, № 6.— С. 75—80.
4. Кожолов И. С., Морозова Л. Г., Фазекаш И. и др. // Бюл. exper. биол.— 1978.— Т. 85, № 2.— С. 215—217.
5. Утевский А. М., Расин М. С. // Успехи соврем. биол.— 1972.— Т. 73, вып. 3.— С. 323—341.
6. Федотов В. П., Гудошников В. И., Кожолов И. С., Абрамова В. В. // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 113, № 4.— С. 402—404.
7. Baker B. L., Reel J. R., Van Dewark S. D., Yu Y. Y. // Anat. Rec.— 1974.— Vol. 179.— P. 93—105.
8. DeNicola A. F., Tornello S., Weisenberg L. et al. // Hormone Metab. Res.— 1981.— Vol. 13.— P. 103—106.
9. Henning S. J. // Amer. J. Physiol.— 1981.— Vol. 241.— P. G199—G214.
10. Loeb J. N. // New. Engl. J. Med.— 1976.— Vol. 295.— P. 547—552.
11. Nakagawa K., Obara T., Matsubara M., Kubo M. // Endocr. Jap.— 1985.— Vol. 32.— P. 61—64.
12. Oosterom R., Verleun T., Zuiderwijk J., Lamberts S. W. J. // Endocrinology.— 1983.— Vol. 113.— P. 735—741.

Поступила 29.06.93

V. I. Gudoshnikov, T. V. Mamayeva, V. P. Fedotov — STEROID HORMONE AND NORADRENALIN EFFECTS ON SOMATOTROPIC HORMONE SECRETION BY PRIMARY CULTURES OF HYPOPHYSEOCYTES OF RATS OF DIFFERENT AGES

Summary. Dexamethasone and aldosterone in concentrations 10^{-8} to 10^{-6} stimulated STH secretion by hypophyseal cells of neonatal and adult rats under conditions of prolonged (72 h) incubation of primary cultures. Corticosterone and progesterone had a stimulating effect on STH release by hypophyseal cells. Long exposure of cultured suckling rat cells to dexamethasone resulted in increase of STH basal secretion and enhanced the stimulating effect of low concentration (10^{-7} mole) of noradrenalin on STH release during a subsequent short (2 h) incubation. The results permit us to suggest that development of hypophyseal somatotrophic function observed in the postnatal period may be to a certain measure explained by combined effects of corticosteroids and catecholamines.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-07:816.153:577.164.31-02:613.281

Р. Е. Садыкова, В. М. Коденцова, А. В. Древаль

НИАЦИНОВЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ; ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ БЕЛКА В РАЦИОНЕ

Институт питания (дир.— проф. М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

Ниацин (витамин РР) является необычным витамином, поскольку может синтезироваться в организме из триптофана, и, таким образом, не является строго необходимым компонентом рациона [4]. Превращение триптофана в ниацин, имеющее важное значение в здоровом организме, может нарушаться при патологических состояниях. Установлено, что при сахарном диабете изменяется активность многих ферментов метаболизма триптофана, следствием чего является снижение превращения этой аминокислоты в ниацин [9, 11, 13] и соответственно уменьшение экскреции 1-метилникотинамида — продукта метаболизма ниацина [1, 2]. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют, что в возникновении и прогрессировании инсулинзависимого сахарного диабета этому витамину и его коферментным формам принадлежит важная роль. Диабетогенное действие стрептозотоцина этиоло-

гически связано со снижением уровня НАДФ в клетках [4, 7, 12]. Дефицит ниацина повышает чувствительность к действию стрептозотоцина [14], а введение никотинамида как до, так и после введения стрептозотоцина дает защитный эффект от его повреждающего действия [4, 8], восстанавливает активность ферментов метаболизма триптофана по ниациновому пути до уровня, характерного для здоровых животных [13]. Никотинамид находит применение в качестве гиполипидемического и сахаропонижающего средства в лечении больных сахарным диабетом [1, 2].

В последние годы появились сообщения об эффективном защитном действии высокобелковой диеты при развитии стрептозотоцинового диабета у крыс [5, 6], однако механизм его остается неясным. Поскольку белок рациона может служить источником ниацина, мы предположили,

Влияние никотинамида и уровня белка в рационе на течение аллоксанового диабета у крыс ($M \pm t$, $n=5$)

Группа животных	Триптофан		Серотонин, нг на 1 мл плазмы	Глюкоза, ммоль на 1 л плазмы	Инсулин, мкЕД на 1 мл плазмы
	г на 1 кг рациона	мкг на 1 мл плазмы			
1-я — 9 % казеина	1,26	5,6±1,0	15,3±1,3	20,6±2,8	17,4±3,2
2-я — 18 % казеина	2,52	7,6±0,3	88,0±10,6	23,2±3,3	18,3±2,2
3-я — 18 % казеина+инсулин	2,52	—	—	16,8±2,5	26,1±4,1
4-я — 18 % казеина+никотинамид	2,52	—	—	18,2±3,7	32,7±6,4
5-я — 50 % казеина	7,00	8,3±1,9	40,0±7,2	13,4±3,0	16,9±2,3
6-я — 50 % казеина+никотинамид	7,00	—	—	16,7±2,0	16,7±1,4

что один из механизмов протекторного действия высокобелковой диеты может реализоваться именно путем синтеза ниацина из пищевого белка. Проверка этого предположения посвящена настоящая работа.

Материалы и методы

В эксперименте использовали крыс-самцов породы Вистар с исходной массой тела около 160 г, получавших рацион вивария Института питания РАМН в течение 7 дней.

Эксперимент 1. Аллоксановый диабет. После адаптационного периода животные были переведены на полусинтетические изокалорийные рационы с разным содержанием белка, жира и углеводов. При этом содержание смеси минеральных веществ (0,8 г/сут), смеси водорастворимых витаминов (0,2 г/сут), холинхлорида (0,04 г/сут), витамина А (300 МЕ/сут) и витамина D (20 МЕ/сут) оставалось одним и тем же. Рацион 1-й группы животных содержал 9 % казеина, 2—4-й групп — 18 %, 5-й и 6-й групп — 50 %.

Одновременно всем животным однократно подкожно вводили аллоксан («Spofa», ЧСФР) в дозе 200 мг на 1 кг массы тела.

Через 14 дней после введения аллоксана животным 3-й группы начали ежедневно подкожно вводить инсулин в дозе 20 ЕД на 1 кг массы тела, животным 4-й и 6-й групп ежедневно подкожно вводили раствор никотинамида в дозе 300—400 мг на 1 кг массы тела.

На 28-й день животных декалтировали.

Эксперимент 2. Стрептозотоциновый сахарный диабет вызывали двукратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина («Serva», Германия) в 0,1 М цитратном буфере рН 4,5 в дозе 60 и 30 мг на 1 кг массы тела с интервалом 3 дня. Через 7 дней у животных определяли содержание глюкозы в крови и моче. В эксперимент были отобраны животные, у которых уровень глюкозы в крови превышал 15 ммоль/л и обнаруживалась глюкозурия.

Животные были разделены на 2 группы, получавшие в течение 28 дней полусинтетический изокалорийный рацион, содержащий полный набор витаминов и минеральных веществ, с различным количеством белков, жиров и углеводов. Белковый компонент был представлен белками животного происхождения казеином и концентратом сывороточных белков молока (КСБ-УФ) в соотношении 2:1. Липидный компонент был представлен кукурузным и подсолнечным маслом (1:1). В качестве углеводного компонента животные получали кукурузный крахмал.

Животные 1-й группы (контроль) получали сбалансированный рацион, содержащий (в г на 100 г диеты) белок — 17,8, растительное масло — 24,2, крахмал — 57,5. Животные 2-й группы получали рацион (в г на 100 г), содержащий белок — 50, растительное масло — 14,2, крахмал — 35,8. Через 14 дней кормления животных рационами с различным количеством белка их помещали в метаболические клетки для сбора мочи, лишая пищи и предоставляя воду без ограничения. 1-Метилникотинамид в моче определяли флюоресцентным методом [3].

На 35-й день после введения стрептозотоцина животных декалтировали и определяли содержание в печени коферментов никотинамида [3]. В сыворотке крови крыс определяли инсулин радиоиммунологическим методом (набор «Риа-инс.¹²⁵ I-M», производство Института биохимической химии АН Беларуси), глюкозу глюкозооксидазным, радиоиммунологическим методами, триптофан и серотонин с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [4].

Результаты и их обсуждение

Эксперимент 1. Через 14 дней после введения аллоксана уровень гликемии у крыс во всех группах практически не различался и составлял 19,9—25,2 ммоль/л. Введение инсулина животным, получавшим рацион с оптимальным содержанием белка, приводило к достоверному ($p \leq 0,05$) снижению гликемии на 33 % (табл. 1). Такое же выраженное сахаропонижающее действие оказывал никотинамид (снижение гликемии на 35 %) при содержании белка в рационе 18 % (4-я группа). Повышение содержания белка в рационе до 50 % и соответствующее увеличение содержания триптофана в рационе с 2,5 до 7 г на 1 кг диеты при рекомендуемом потреблении для крыс 1,3—1,4 г/кг [4] также приводило к снижению уровня глюкозы в крови на 35 %, что сопоставимо с эффектом инсулина и никотинамида. При этом концентрация триптофана в крови не увеличивалась по сравнению с таковой у животных, получавших 18 % белка, а концентрация серотонина — продукта окислительного метаболизма триптофана по серотониновому пути — даже достоверно уменьшалась (см. табл. 1). Если все же предположить, что повышение в рационе крыс уровня белка приводит к интенсификации метаболизма триптофана по ниациновому пути, то это должно сопровождаться повышением содержания никотинамидных коферментов в организме, поскольку известно, что увеличение содержания в рационе триптофана сопровождается индукцией триптофандиоксигеназы — фермента, лимитирующего скорость ниацинового пути окисления триптофана, и практически линейным

Таблица 2

Показатели обмена триптофана и витамина РР у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом при различном содержании белка в рационе ($M \pm t$, $n=4-6$)

Показатель	Содержание белка в рационе	
	18 %	50 %
Триптофан, г на 1 кг рациона	2,82	7,8
мкг на 1 мл плазмы	18,6±0,9	19,0±2,8
Серотонин, нг на 1 мл плазмы	133±13	134±15
Глюкоза, ммоль на 1 л плазмы	20,9±2,8	20,6±1,7
Инсулин, мкЕД на 1 мл плазмы	13,7±2,4	15,4±1,7
НАД+НАДФ, мкг на 1 г печени	872±56	1022±120
НАДН+НАДФ·Н, мкг на 1 г печени	249±22	669±80
Суточная экскреция 1-метилникотинамида, мкг	626±187	749±97

возрастанием количества НАДФ в печени, сердце и селезенке [10]. Подтверждение этому было получено в эксперименте 2 со стрептозототиновым диабетом. При неизменной концентрации триптофана и серотонина в плазме крови содержание окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов в печени крыс с экспериментальным диабетом, находившихся на рационе с повышенной квотой белка, как следует из табл. 2, действительно имело тенденцию к увеличению по сравнению с животными, получавшими рацион с оптимальным уровнем белка. Экскреция 1-метилникотинамида — конечного продукта метаболизма триптофана по ниациновому пути — также имела тенденцию к возрастанию.

Таким образом, эти данные свидетельствуют в пользу высказанного выше предположения об интенсификации эндогенного синтеза ниацина из белка рациона.

Еще одним доводом в пользу этого предположения может служить отсутствие аддитивности эффектов повышенного уровня белка в рационе и никотинамида при их совместном применении (см. табл. 1). Снижение уровня глюкозы в крови в этом случае составляет 28 % и таким образом не превышает эффект воздействия никотинамида (на 22 %) или повышенного уровня белка (на 42 %) (группы 4, 5, 6). Это можно расценивать как свидетельство того, что механизм действия никотинамида и повышенного уровня белка в рационе один и тот же, т. е. сахаропонижающее действие повышенной квоты белка реализуется через эндогенный синтез никотинамида из триптофана. В противном случае эффекты никотинамида и повышенного уровня белка должны были бы суммироваться.

Выводы

1. При использовании высокобелковой диеты, обеспечивающей поступление триптофана в количестве 7—7,8 г на 1 кг рациона, для крыс со стрептозототиновым и аллоксановым сахарным диабетом наблюдается тенденция к увеличению содержания никотинамидных коферментов в печени и экскреции 1-метилникотинамида с мочой, что отражает увеличение синтеза ниацина из этой аминокислоты.

2. Сахаропонижающий эффект высокой дозы никотинамида не потенцируется повышением

квоты белка рациона, что можно рассматривать как свидетельство того, что оба нутриента действуют по одному и тому же механизму.

3. На основании полученных данных высказывается предположение, что один из путей защитного действия высокобелковой диеты при диабете заключается в интенсификации эндогенного синтеза ниацина из триптофана белка рациона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелинский Б. А., Зелинский С. Ц., Гончаров Л. И., Вернигородский В. С. // Эндокринология.— Киев, 1981.— Вып. 11.— С. 19—22.
2. Подорожный П. Г., Березин П. К. // Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы.— М., 1972.
3. Теоретические и клинические аспекты науки о питании.— М., 1987.— Т. 8.
4. Bender D. A., Bender A. E. // Nutr. Abstr. Rev. Ser. A.— 1986.— Vol. 56.— P. 695—719.
5. Eizirik D. L., Boschero A. C., Migliorini R. H. // Brazilian J. med. biol. Res.— 1985.— Vol. 18.— P. 233—235.
6. Eizirik D. L., Germano C. M., Migliorini R. H. // Acta diabetol. lat.— 1988.— Vol. 25.— P. 117—126.
7. Ho Ch.-K., Hashim S. // Diabetes.— 1972.— Vol. 21.— P. 789—793.
8. Masiello P., Bergamini E. // Experientia.— 1977.— Vol. 33.— P. 1246—1247.
9. McDaniel E. G., Hundley J. M., Sebrell W. H. // J. Nutr.— 1966.— Vol. 59.— P. 407—423.
10. Powanda M. C., Wannemacher R. W. // Ibid.— 1970.— Vol. 100.— P. 1471—1478.
11. Sanada H., Miyazaki M., Takahashi T. // J. Nutr. Sci. Vitam.— 1980.— Vol. 26.— P. 449—459.
12. Schein P., Loftus S. // Cancer Res.— 1968.— Vol. 28.— P. 1501—1506.
13. Shibata K. // Agric. biol. Chem.— 1987.— Vol. 51.— P. 811—816.
14. Wright J. R., Mendola J., Lacy P. E. // Experientia.— 1988.— Vol. 44.— P. 38.

Поступила 13.04.93

R. Ye. Sadykova, V. M. Kodentsova, A. V. Dreval — BODY NIACIN STATUS IN DIABETES MELLITUS: EFFECT OF PROTEIN LEVEL IN A RATION

Summary. Administration of a high-protein diet providing 7-7.8 g of tryptophan per kg of the ration to rats with streptozotocin and alloxan diabetes mellitus resulted in development of a trend to increased liver content of nicotinamide coenzymes and in increased 1-methylnicotinamide excretion with the urine in both groups of animals, this reflecting increased niacin synthesis from tryptophan. Sugar-reducing effect of high-dose nicotinamide was not potentiated by increase of protein share in the ration. These results permitted the authors to suggest that intensification of endogenous niacin synthesis from tryptophan contained in the ration may be one of the mechanisms of a protective effect of high-protein diets in diabetes.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.154:577.175.327

В. Н. Бабичев, Е. И. Адамская, Т. А. Перышкова

БАЗАЛЬНАЯ И ЛЮЛИБЕРИНСТИМУЛИРОВАННАЯ СЕКРЕЦИЯ ГОНАДОТРОПИНОВ У ОВАРИЭКТОМИРОВАННЫХ САМОК КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

Лаборатория физиологии эндокринной системы (зав. — проф. В. Н. Бабичев) Института экспериментальной эндокринологии (дир. — член-корр. РАМН И. Г. Акмаев) Эндокринологического научного центра (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов), Москва

Известно, что нарушение функциональной активности репродуктивной системы организма у лабораторных животных при диабете связано не

только с деструктивными изменениями гонад, но и с дисфункцией гипоталамо-гипофизарного комплекса [11, 12]. Показано, что у самок крыс с