

троля, другая — наличие первичного дефекта гипофизарных клеток на генетическом уровне, рассматриваются сегодня как 2 последовательных этапа образования аденом гипофиза, т. е. этот процесс может быть разделен на 2 фазы. Первая фаза включает в себя появление в клетках гипофиза спонтанных или индуцированных мутаций, во второй фазе имеет место влияние эндогенных и экзогенных активирующих факторов, одним из которых является различная степень связывания рецептора с половыми гормонами, что способствует росту опухоли. Известно, что эстрогены являются важными регуляторами секреции пролактина из гипофиза: их введение вызывает увеличение уровня пролактина в крови [8, 9]. Этот стимулирующий эффект эстрогенов отмечают и в условиях *in vitro* в эксплантатах гипофиза [13], в опухолевых клетках аденогипофиза [11] и первичной культуре аденогипофиза интактных крыс [16]. Во время менструального цикла у женщин уровень пролактина меняется синхронно уровню эстрогенов с пиком обоих гормонов в середине цикла [3]. Показано, что длительное введение больших доз эстрогенов может вызывать развитие пролактинсекретирующих опухолей гипофиза как у крыс, так и у людей [10, 15]. Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию лактотрофов и вызывают развитие пролактинпродуцирующих опухолей гипофиза у некоторых инбредных линий крыс [15].

Эти данные указывают на то, что эстрогены у людей, как и у крыс, являются стимуляторами или модуляторами секреции пролактина, однако место и механизм действия эстрогенов в пролактинсекретирующих клетках не известны. Еще менее известна роль андрогенов в регуляции секреции пролактина. У кастрированных крыс обоего пола введение тестостерона увеличивало уровень пролактина в крови [12, 14]. Полученные нами данные о способности андрогенов специфически связываться с опухолевыми клетками и различающаяся концентрация рецепторов тестостерона в зависимости от структуры опухоли и ее локализации также подтверждают данные литературы. Более того, в перспективе можно предвидеть роль эндокринной терапии в диагностике и лечении различных пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. В настоящее время фактор клинического применения половых гормонов в лечении пролактиномой остается неизученным, поэтому полученными нами данные о точке приложения половых гормонов, о механизме

их действия в этом процессе вносят определенный вклад в фундаментальную проблему такой нейроэндокринной патологии, какой являются пролактинсекретирующие опухоли гипофиза. Это тем более важно, когда клиницист знает исходный уровень половых гормонов на момент начала лечения пролактином с учетом пола больных, а также морфологического строения и степени дифференцировки опухоли.

## Выводы

1. Половые гормоны активно участвуют в механизме формирования опухолей аденогипофиза, в частности пролактином, за счет наличия в них специфических рецепторов.

2. Концентрация ядерных эстрогенных и андрогенных рецепторов значительно выше в пролактинсекретирующей аденоме гипофиза, чем в других исследованных опухолях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
2. Кедрова В. М., Орлова Л. В. // Современные методы в биохимии. — М., 1968. — С. 59—71.
3. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
4. Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — М., 1999.
5. Смигирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
6. Anderson J. N., Clark J. H., Peck E. J. // Biochem. J. — 1972. — Vol. 126. — P. 561—567.
7. Burton K. // Ibid. — 1956. — Vol. 62. — P. 315—323.
8. De Lean A., Ferland L., Drouin J. et al. // Endocrinology. — 1977. — Vol. 100. — P. 1496—1504.
9. Frantz A. G., Kleinberg D. L., Noel G. L. // Recent Prog Horm. Res. — 1972. — Vol. 28. — P. 527—590.
10. Gooren L. J., Assies J., Asscheman H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1988. — Vol. 66. — P. 440—446.
11. Haug E., Gautvit K. M. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 1482—1499.
12. Kalra P. S., Fawcett C. P., Krulich L., McCann S. M. // Ibid. — 1973. — Vol. 92. — P. 1256—1268.
13. Nicoll C. S., Meites J. // Ibid. — 1962. — Vol. 70. — P. 272—276.
14. Shin S. H., Aiken R. B., Roberts R., Howitt C. // J. Endocrinol. — 1974. — Vol. 63. — P. 257.
15. Spady T. J., McComb R. D., Shull J. D. // The Endocrine Society. Program Abstracts. — New Orleans, Louisiana, 1998. — P. 126.
16. West B., Dannies P. S. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 106. — P. 1108—1113.

Поступила 27.01.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 547.962+591.147.1:599.323.4

Л. И. Надольник, Н. В. Емельянов, И. П. Пастер, В. В. Виноградов

## КОРТИКОСТЕРОИДСВЯЗЫВАЮЩИЙ ГЛОБУЛИН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ У САМЦОВ И САМОК КРЫС

Лаборатория биохимии эндокринных желез (зав. — проф. В. В. Виноградов) Института биохимии (дир. — проф. Л. И. Нефедов) НАН Республики Беларусь, Гродно

Изучали основные параметры комплексобразования кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) у самцов и самок крыс в условиях гипотиреоза после введения мерказола в дозе 6 и 30 мг/кг в сутки; в эксперименте были использованы неполовозрелые животные.

Main parameters of complex formation of corticosteroid-binding globulin (CSG) were studied in young male and female rats with hypothyrosis induced by mercasolyl in a daily dose of 6 and 30 mg/kg. No pronounced differences in CSG, typical of adult

Показано, что в условиях ингибирования функции щитовидной железы у неполовозрелых самцов и самок крыс не наблюдается выраженных различий в активности КСГ, характерных для взрослых животных. В условиях гипотиреоза не проявляются стероид- и андрогенингибирующие, а также эстрогениндуцирующий эффекты гормонов по отношению к КСГ. Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме характеризуется повышением сродства КСГ к глюкокортикоидам и снижением концентрации мест связывания. Полученные данные свидетельствуют о том, что первичным звеном в регуляции активности КСГ являются тиреоидные гормоны. Обсуждаются возможность модификации сродства КСГ и роль этого фактора в регуляции биологической активности глюкокортикоидов в организме.

animals, were observed in young rats under conditions of thyroid function inhibition. Steroid- and androgen-inhibitory and estrogen-inducing effects of hormones towards CSG did not manifest in hypothyrosis. Decrease in the level of thyroid hormones is characterized by increased affinity of CSG for glucocorticoids and a decrease in the concentration of binding sites. These data indicate that thyroid hormones are the primary regulators of CSG activity. Possibility of modifying CSG affinity and role of this factor in regulation of biological activity of glucocorticoids are discussed.

Кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ, транскортин) — специфический гликопротеин плазмы крови, связывающий стероидные гормоны, играет активную роль в их транспорте, распределении в организме, реализует их доступ к тканям-мишеням [13]. Обнаружение внутриклеточной локализации КСГ (гипофиз, почки, поджелудочная железа) [19], а также взаимодействие его с клеточными мембранными рецепторами [17] свидетельствует о более сложных механизмах контроля биологической активности стероидных гормонов в организме непосредственно КСГ.

Вопрос о гормональной регуляции биосинтеза и связывающей способности КСГ однозначно не решен. Однако показано, что глюкокортикоиды снижают уровень КСГ в плазме крови [2, 22], а эстрогены оказывают стимулирующее действие, хотя, по мнению некоторых авторов, их регуляторные эффекты опосредованы через гипофизтиреоидную ось [20]. Андрогены же оказывают не прямое ингибирующее действие на уровень КСГ в плазме крови [2]. Роль тиреоидных гормонов в регуляции биосинтеза КСГ в организме окончательно не установлена. Показано, что триодтиронин стимулирует синтез мРНК КСГ культурой фетальных гепатоцитов крыс [11]. Вместе с тем у больных гипотиреозом обнаружено повышение уровня КСГ в плазме крови [10], а состояние гипертиреоза характеризуется снижением его содержания.

В связи с вышеизложенным значительный интерес представляет изучение основных параметров комплексообразования КСГ у самцов и самок крыс при различной обеспеченности организма тиреоидными гормонами в условиях экспериментального гипотиреоза, что и явилось основной задачей нашего исследования.

## Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах (самцах и самках) массой 60—80 г. Мерказолил (МЗ) в дозе 6 и 30 мг/кг вводили внутривентриально через зонд 2 раза в сутки в виде водной суспензии в течение 2 и 4 нед.

В плазме крови определяли концентрацию тироксина ( $T_4$ ) с помощью радиоиммунологических наборов РИА- $T_4$ -СТ и РИА- $T_3$ -СТ (СП "Белорис", Минск). Содержание кортикостерона определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе "Миличром" (Россия), в качестве подвижной фазы использовали гексан/метанол/хлороформ (7:1:1) [21]. Параметры связывания транскортина определяли в плазме крови в 0,005 М трис-буфере (рН 7,5), содержащем 1,5 мМ ЭДТА, 10 мМ дитиотрейтол, 0,25 М сахарозу, с использованием 6,7- $^3H$ -кортизола ("Изотоп", Россия). Эндogenous стероиды удаляли, обрабатывая плазму при 37°C в течение 30 мин 10% углем "Norit А", покрытым декстраном (0,1%). Неспецифическое связывание определяли, добавляя 1260-кратный избыток немеченого кортизола. Расчет констант ассоциации ( $K_a$ ) и концентрации связывающих мест ( $n$ ) на белке проводили в координатах Скетчарда.

## Результаты и их обсуждение

В нашем эксперименте были использованы неполовозрелые животные с исходной массой 60—80 г. Как видно из полученных данных (табл. 1), основные параметры комплексообразования КСГ у интактных самцов и самок крыс в этом возрасте не различаются, хотя уровень КСГ у взрослых самок значительно выше, чем у самцов [12].

Таблица 1

Параметры связывания  $^3H$ -кортизола плазмой крови самок и самцов крыс, получавших МЗ в дозе 30 мг/кг в сутки ( $n = 7$ )

Продолжительность эксперимента	Самки			Самцы		
	$K_a \cdot 10^7 M^{-1}$	концентрация связывающих мест, нМ	концентрация связывающих мест, нмоль/г белка	$K_a \cdot 10^7 M^{-1}$	концентрация связывающих мест, нМ	концентрация связывающих мест, нмоль/г белка
Контроль	4,43 ± 0,54	13,42 ± 1,24	14,81 ± 1,52	3,97 ± 0,45	10,89 ± 0,91	13,33 ± 1,04
2 нед	8,03 ± 0,91	6,31 ± 0,91	9,31 ± 1,89	5,25 ± 0,62	6,95 ± 0,843	8,57 ± 1,45
<i>p</i>	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,2	< 0,01	< 0,05
4 нед	7,00 ± 0,79	7,04 ± 1,17	7,27 ± 1,38	8,85 ± 1,69	4,57 ± 0,87	4,68 ± 0,85
<i>p</i>	> 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,02	< 0,001	< 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий с контролем.

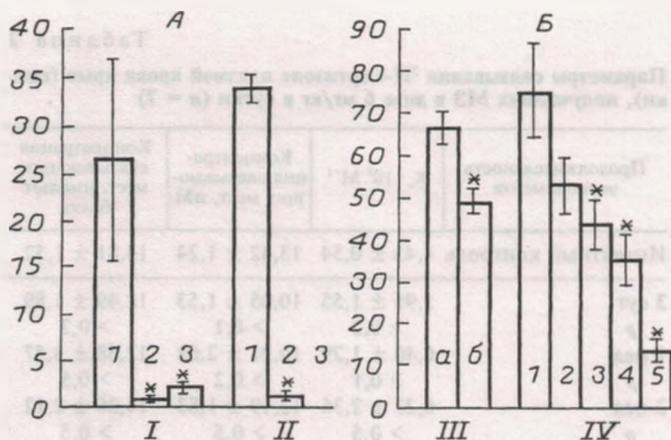


Рис. 1. Концентрация  $T_4$  (в нмоль/л; по оси ординат) в плазме крови самок (I) и самцов (II) крыс, получавших МЗ в дозе 30 мг/кг в сутки (А): 1 — интактный контроль, 2 — введение МЗ в течение 2 нед, 3 — введение МЗ в течение 4 нед, Б: III — интактный половозрелый контроль (а — самки, б — самцы), IV — интактный контроль, 2 — введение МЗ в течение 3 сут, 3 — введение МЗ в течение 1 нед, 4 — введение МЗ в течение 2 нед, 5 — введение МЗ в течение 4 нед. Здесь и на рис. 2: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Введение МЗ в дозе 30 мг/кг приводит к снижению содержания  $T_4$  в плазме крови самок и самцов крыс (рис. 1, А) и развитию выраженного гипотиреоидного состояния. Через 1 мес уровень  $T_4$  в плазме самцов не определялся, а в плазме крови самок составил лишь 7,88% от уровня контроля.

Развитие гипотиреоза сопровождается выраженным изменением основных параметров комплексообразования КСГ как у самцов, так и у самок крыс. Через 2 нед эксперимента концентрация связывающих мест на белке снижается в плазме крови самок и самцов крыс в 1,7–2,13 раза соответственно в расчете как на 1 л плазмы, так и на 1 г белка (см. табл. 1). К 4-й неделе эксперимента содержание мест связывания на КСГ в плазме крови самок снижается в 1,9–2 раза, а в плазме крови самцов еще в большей степени — в 2,4–2,8 раза по сравнению с контролем. Поскольку КСГ имеет лишь один высокоаффинный центр связывания глюкокортикоидов, снижение концентрации мест связывания на КСГ обусловлено в первую очередь снижением уровня специфического стероидсвязывающего белка в плазме крови, а это в свою очередь — выраженным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме.

В условиях экспериментального гипотиреоза нивелируется развитие достоверных различий в уровне КСГ, проявляющихся у самцов и самок крыс в период половой зрелости, что может свидетельствовать о ведущей роли тиреоидных гормонов в регуляции уровня КСГ в плазме крови крыс независимо от пола. Это согласуется с данными авторов, показавших, что повышение связывающей способности КСГ в ранний постнатальный период индуцируется повышением концентрации  $T_4$  [8]. При длительном ингибировании функциональной активности щитовидной железы в период полового созревания стимулирующий эффект эстрогенов в отношении КСГ у самок не проявляется. Однако необходимо отметить, что уровень  $T_4$  в крови и концентрация мест связывания на КСГ более от-

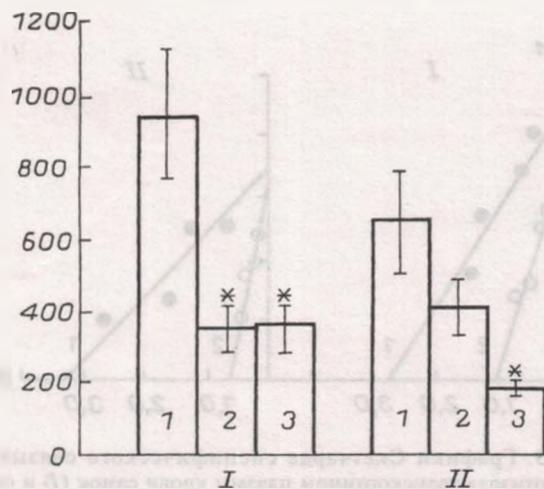


Рис. 2. Концентрация кортикостерона (в нмоль/л; по оси ординат) в плазме крови самок (I) и самцов (II) крыс, получавших МЗ в дозе 30 мг/кг в сутки: 1 — интактный контроль, 2 — введение МЗ в течение 2 нед, 3 — введение МЗ в течение 4 нед.

четливо снижаются к 4-й неделе эксперимента у самцов, чем у самок крыс, несмотря на одинаковую вводимую дозу МЗ. Не исключено, что это может быть обусловлено различной скоростью метаболизма тиреоидных гормонов у самцов и самок крыс, поскольку очень сложно предположить различную чувствительность к МЗ у этих животных, зависимость от пола.

Необходимо отметить, что развитие гипотиреоза сопровождается также снижением концентрации кортикостерона в плазме крови как самцов, так и самок крыс (рис. 2). Снижение уровня кортикостерона и, следовательно, уменьшение его ингибиторного эффекта в отношении КСГ предполагает повышение уровня специфического стероидсвязывающего глобулина в плазме крови. Однако этот эффект в условиях гипотиреоза не проявляется, хотя снижение содержания кортикостерона в крови после адреналэктомии сопровождается выраженным повышением числа мест связывания на КСГ [5].

Полученные данные свидетельствуют о том, что первичным звеном в регуляции активности КСГ являются тиреоидные гормоны, а влияние глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов является опосредованным, поскольку в условиях ингибирования функции щитовидной железы, а также ее полного удаления [6] регуляторные эффекты перечисленных гормонов по отношению к КСГ не проявляются. Это положение позволяет объяснить повышение уровня КСГ у больных хроническим тиреозом с нормальным уровнем эстрадиола и кортизола в крови [16]. Мы определили содержание  $T_4$  в плазме крови интактных половозрелых самцов и самок крыс (рис. 1, Б). Уровень  $T_4$  в плазме крови самок составляет 133% по отношению к такому же самцов. Не исключено, что более высокий уровень тиреоидных гормонов является фактором, обеспечивающим более высокую концентрацию КСГ у самок, чем у самцов крыс.

Нами обнаружено также значительное изменение и другой важнейшей характеристики КСГ — константы сродства как у самцов, так и у самок крыс ко 2-й и 4-й неделям эксперимента. В плазме

Параметры связывания  $^3\text{H}$ -кортизола плазмой крови крыс (самки), получавших МЗ в дозе 6 мг/кг в сутки ( $n = 7$ )

Продолжительность эксперимента	$K_d \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$	Концентрация связывающих мест, нМ	Концентрация связывающих мест, пмоль/г белка
Интактный контроль	$4,43 \pm 0,54$	$13,42 \pm 1,24$	$14,81 \pm 1,52$
3 сут	$5,95 \pm 1,55$	$10,05 \pm 1,53$	$12,49 \pm 1,89$
$p$	$> 0,2$	$> 0,1$	$> 0,2$
1 нед	$6,40 \pm 1,29$	$10,21 \pm 2,68$	$12,58 \pm 3,57$
$p$	$> 0,1$	$> 0,2$	$> 0,5$
2 нед	$6,23 \pm 2,36$	$12,19 \pm 1,83$	$14,36 \pm 2,12$
$p$	$> 0,5$	$> 0,5$	$> 0,5$
4 нед	$9,86 \pm 4,75$	$7,83 \pm 2,39$	$8,76 \pm 2,29$
$p$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

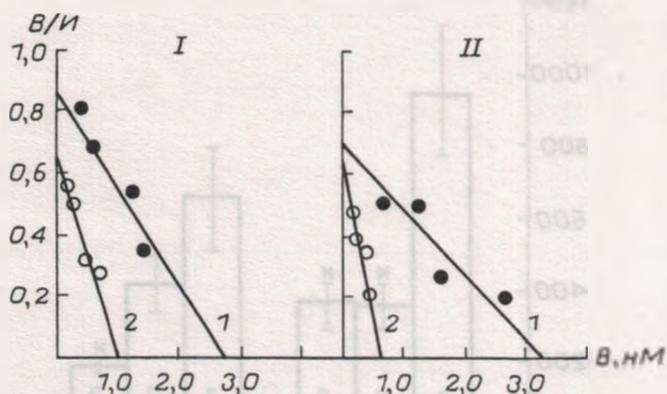


Рис. 3. Графики Скетчарда специфического связывания  $^3\text{H}$ -кортизола транскортином плазмы крови самок (I) и самцов (II) крыс: 1 — интактный контроль, 2 — животные, получавшие МЗ (30 мг/кг) в течение 4 нед.

крови самцов  $K_d$  увеличивается в 1,3–2,2 раза, в плазме крови самок — в 1,6–1,8 раза, о чем однозначно свидетельствует угол наклона графиков Скетчарда, представленных на рис. 3.

Увеличение сродства КСГ к кортикостерону обуславливает увеличение периода его полужизни в крови, что является, вероятно, приспособительной реакцией организма на значительное снижение уровня глюкокортикоидов и КСГ.

Изменение аффинности КСГ к кортикостероидам, на наш взгляд, наиболее вероятно может быть обусловлено посттрансляционной модификацией исследуемого глобулина в кровяном русле. Снижение, как было показано ранее [3], или повышение сродства КСГ к глюкокортикоидам является, вероятно, одним из факторов регуляции биологической активности глюкокортикоидов со стороны КСГ наряду со снижением или повышением биосинтеза КСГ в печени и содержания в плазме крови и обусловлено, вероятно, конформационными изменениями молекулы самого КСГ [4]. Исследования, в которых показано изменение конформации или сродства КСГ к глюкокортикоидам, немногочисленны. Авторы в основном сосредоточили внимание на изменении концентрационных характеристик белка в плазме крови. Однако установлено изменение сродства КСГ к глюкокортикоидам при острых кровотечениях [1], стрессе [15], у больных с нервной анорексией [9], недостаточностью кровообращения [3], болезнью Кушинга [18]. В этом отношении представляют интерес исследования, проведенные М. Наонигуи [14]. Авторы показали, что потребление животного жира вызывает увеличение константы сродства КСГ в 2–3 раза, что является следствием конформационных изменений молекулы КСГ и обусловлено повышением содержания мононенасыщенных жирных кислот в крови. Не исключен этот вариант и в нашем эксперименте, поскольку, как известно, развитие гипотиреоза сопровождается значительным нарушением липидного обмена [7] и повышением количества свободных жирных кислот в крови. Однако полученные данные, а также исследования, проведенные нами ранее, дают возможность предположить, что, по всей вероятности, КСГ является регуляторным белком, способным существовать в более и менее активном конформационном состоянии, по-

скольку обнаружено как повышение при определенных условиях, так и снижение его сродства к глюкокортикоидам. Несомненно, факторы, способные модулировать конформацию КСГ, а следовательно, его  $K_d$ , предстоит выяснить.

Чтобы исключить ингибиторные эффекты высоких доз вводимого МЗ по отношению к КСГ, мы ввели МЗ в дозе 6 мг/кг в сутки. Снижение содержания  $T_4$  в 2 раза лишь к 4-й неделе эксперимента (см. рис. 1, Б) сопровождается снижением количества мест связывания КСГ, а также повышением его сродства к глюкокортикоидам (табл. 2). Поскольку сам МЗ не накапливается в организме, полученные эффекты модификации свойств КСГ обусловлены снижением уровня тиреоидных гормонов в организме.

Из вышеизложенного следует, что развитие гипотиреоза вызывает значительные изменения процессов комплексообразования глюкокортикоидов с КСГ как у самок, так и у самцов крыс, что свидетельствует о выраженной регуляторной роли тиреоидных гормонов по отношению к специфическому стероидсвязывающему глобулину. Повышение сродства КСГ к глюкокортикоидам, обнаруженное нами в этих условиях, является важнейшим регуляторным фактором, увеличивающим период циркуляции глюкокортикоидов в кровяном русле и значительно изменяющим проявление их биологической активности.

## Выводы

1. В условиях экспериментального гипотиреоза у самцов и самок крыс повышается сродство КСГ к кортикостерону и снижается концентрация связывающих мест на белке, что значительно изменяет биологическую активность глюкокортикоидов.

2. Ингибирование функции щитовидной железы у неполовозрелых самцов и самок крыс предотвращает развитие выраженных различий в активности КСГ, характерных для взрослых животных.

3. В состоянии гипотиреоза у крыс не проявляются регуляторные эффекты глюкокортикоидов, эстрогенов и андрогенов по отношению к КСГ, что свидетельствует о первичной роли тиреоидных гормонов в регуляции активности КСГ у крыс независимо от пола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков П. П., Пахомова Г. В., Тверитнев Л. Ф. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1995. — № 4. — С. 48—50.
2. Курабекова Р. М., Матарадзе Г. Д., Розен В. Б. // *Пробл. эндокринологии.* — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 50—52.
3. Надольник Л. И., Галицкий Э. А., Белуга В. Б. и др. // *Кардиология.* — 1988. — № 3. — С. 61—63.
4. Надольник Л. И., Чайковская Н. А., Белуга В. Б. и др. // *Укр. биохим. журн.* — 1990. — Т. 62, № 3. — С. 77—80.
5. Надольник Л. И., Виноградов В. В. // *Вопр. мед. химии.* — 1991. — № 2. — С. 34—37.
6. Надольник Л. И., Емельянов Н. В., Виноградов В. В. // *Изв. Национальной Академии наук Беларуси.* — 1998. — № 3. — С. 96—100.
7. Теппермен Дж., Теппермен Х. // *Физиология обмена веществ в эндокринной системе: Пер. с англ.* — М., 1989. — С. 274—314.
8. D'Agostino J., Henning S. J. // *Endocrinology.* — 1982. — Vol. 111, N 5. — P. 1476—1482.
9. Casper R., Chatterton R., Davis J. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1979. — Vol. 49, N 3. — P. 406—411.
10. Dumoulin S. C., Peiter B. P., Bennet A. P. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 132. — P. 594—598.
11. Elfhime E., Felix J. M., Koch B. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1996. — Vol. 57, N 1—2. — P. 109—115.
12. Galea L. A., Mcewen B. S., Tanapat P. et al. // *Neuroscience.* — 1997. — Vol. 81, N 3. — P. 689—697.
13. Hammond G. L. // *Trends in Endocrinol.* — 1995. — N 9—10. — P. 298—304.
14. Haourigui M., Sakr S., Martin M. E. et al. // *Am. J. Physiol-Endocrinol.* — 1995. — Vol. 32, N 6. — P. 1067—1075.
15. Kattesh H., Kornegay E., Knight J. et al. // *J. Anim. Sci.* — 1980. — Vol. 50, N 5. — P. 897—905.
16. Kojo K., Ohno Y., Kawamura M. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43, N 6. — P. 665—670.
17. Krupenko S. A., Avvakumov G. V., Strelchyonok O. A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 177. — P. 834—839.
18. Schlechte J., Hamilton D. // *Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 27, N 2. — P. 197—203.
19. Seralini G. E. // *Hormone Res.* — 1996. — Vol. 45, N 3—5. — P. 192—196.
20. Smith C. L., Hammond C. L. // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130. — P. 2245—2251.
21. Yamada Y., Aizawa A. // *J. Pharmacol. Meth.* — 1984. — Vol. 11, N 4. — P. 291—297.
22. Zhao X. F., Scrocchi L. A., Hammond G. L. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1997. — Vol. 60, N 3—4. — P. 163—169.

Поступила 13.10.99

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 616.379-008.64:577.16(048.8)

В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская, В. Б. Спиричев

### ОБМЕН ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория витаминов и минеральных веществ (руководитель — проф. В. Б. Спиричев) Института питания РАМН

Проблеме "витамины и диабет" посвящено большое число экспериментальных и клинических исследований. В них рассматриваются такие аспекты, как влияние недостаточности тех или иных витаминов на индуцирование (аллоксаном или стрептозотоцином) экспериментального сахарного диабета; исследование защитного действия витаминов от этих химических агентов; изучение фактической обеспеченности витаминами людей, страдающих диабетом; выявление особенностей обмена витаминов при этом заболевании; применение витаминов в профилактических или терапевтических дозах в комплексном лечении сахарного диабета [20, 26, 51]. Несмотря на обилие подобных исследований, единого мнения о том, изменяется ли обмен витаминов группы В при сахарном диабете, до настоящего времени нет. Это определяется рядом причин, обусловленных как особенностями методологических подходов, так и использованием неспецифических аналитических методов, а также применением критериев оценки витаминной обеспеченности, принятых для здоровых людей.

Как правило, большинство исследований, посвященных выяснению особенностей обмена витаминов, основано на сопоставлении экскреции витаминов и их уровня в крови у здоровых и больных людей, получающих одинаковый рацион в течение 3—4 нед [18]. Существенный недостаток этих исследований заключается в том, что при этом часто не учитывают витаминную обеспеченность. Вслед-

ствие этого подобные исследования не всегда могут выявить особенности обмена витаминов при конкретном заболевании, поскольку трудно дифференцировать, являются ли дефицитные показатели витаминного статуса отражением общего состояния питания или (и в какой степени) специфическим следствием данной патологии.

Кроме того, не всегда учитывается взаимовлияние витаминов, проявляющееся, например, в том, что экскреция конечного метаболита витамина В<sub>6</sub> — 4-пиридоксидовой кислоты (4-ПК) — может снижаться не только в результате алиментарного дефицита витамина В<sub>6</sub>, но и при недостаточности рибофлавина вследствие снижения активности витамин В<sub>2</sub>-зависимых ферментов, участвующих в метаболизме витамина В<sub>6</sub> [11, 13]. Разработка высокоспецифичных методов определения витаминов (ВЭЖХ, аффинное взаимодействие с рибофлавин-связывающим апобелком [14]), использование новых методологических подходов позволили подойти к решению этой проблемы на новом уровне.

В настоящем обзоре мы ставили задачу на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований охарактеризовать обмен витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и ниацина при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД).

Рассмотрение данного вопроса целесообразно начать с витамина В<sub>2</sub>, обеспеченность которым может оказывать существенное влияние на метабо-