

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Е, СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ И ИОНОВ ЦИНКА НА ПРОЦЕСС ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

В. Г. МХИТАРЯН, Д. М. ГЕВОРКЯН

У крыс с аллоксановым диабетом интенсифицируется процесс липидной перекисидации в мозге и печени, что коррелирует с уровнем гликемии в крови.

Внутрибрюшинное введение витамина Е, супероксиддисмутазы и ионов цинка значительно снижает процент гибели животных с аллоксановым диабетом, регулирует уровень гликемии и липидной перекисидации в мозге и печени.

Ключевые слова: витамин Е, супероксиддисмутаза, ионы цинка, аллоксановый диабет, липидная перекисидация.

Ранее нами было выявлено [4] резкое повышение уровня липидных перекисей у крыс при аллоксановом диабете, что было подтверждено японскими авторами на больных с сахарным диабетом [16].

Липидные перекиси, оптимальный уровень которых регулируется антиоксидантами, а также системой антиоксидантной защиты клеток образуются в организме в нормальных физиологических условиях. Вследствие угнетения этой системы усиливается процесс липидной перекисидации, что приводит к деструкции клеточных мембран с нарушением нормальной проницаемости.

Избыточная перекисидация нами рассматривается как неспецифическая реакция организма при различных экстремальных состояниях. Показано благотворное влияние витамина Е на целый ряд патологических состояний организма, причем его небольшие дозы нормализуют гликемию и интенсивность липидной перекисидации и у крыс с аллоксановым диабетом [6]. В этом плане заслуживает внимания попытка некоторых авторов проводить лечение больных с сахарным диабетом путем перорального введения различных синтетических антиоксидантов [3]. В связи с вышеизложенным представляло интерес изучение влияния витамина Е, а также супероксиддисмутазы и ионов цинка на течение аллоксанового диабета у крыс по двум биохимическим показателям—уровню глюкозы в крови и липидной перекисидации в мозге и печени.

Материал и методика. Исследования проводили на 120 нелинейных белых крысах обоего пола массой 150—200 г, находившихся на обычном рационе в виварии. Диабет вызывали внутрибрюшинным введением аллоксана фирмы Sigma (США) из расчета 140—150 мг/кг массы животного после 18-часового голодания. В эксперимент брали

животных, у которых концентрация глюкозы в крови превышала контрольный уровень в несколько раз.

Раствор витамина Е готовили на твин-80 (ФРГ) и вводили внутривентриально в количестве 0,1 мг/100 г массы тела за 18 ч до введения аллоксана. Раствор хлористого цинка готовили на дистиллированной воде и вводили внутривентриально из расчета 0,1 мг/100 г массы животного до и через двое суток после введения аллоксана; супероксиддисмутазу (СОД), выделенную из эритроцитов быка,—из расчета 0,26 мг/100 г массы животного до и спустя двое суток после введения аллоксана. Удельная активность фермента составляла 4000 МЕ. Животные были распределены на следующие 5 групп по 15 животных в каждой: 1) контроль; 2) животные, подвергнутые действию аллоксана; 3) животные, подвергнутые действию аллоксана на фоне введенного экзогенного α -токоферола; 4) животные, подвергнутые действию аллоксана на фоне СОД, введенного до и спустя двое суток после воздействия аллоксана; 5) животные, подвергнутые действию аллоксана на фоне $ZnCl_2$, введенного до и спустя двое суток после воздействия аллоксана. Глюкозу в крови определяли о-толуидиновым методом. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге и печени судили по уровню малонового диальдегида (МДА) и выражали в нмолях/г ткани. Крыс забивали на 5-й день развития диабета, т. е. в первую фазу экспериментального аллоксанового диабета, по Горей и Гвей [1].

Результаты и обсуждение. Как видно из рис. 1, содержание глюкозы в крови у контрольных крыс колеблется в пределах 80-100 мг%, что соответствует литературным данным. Содержание липидных перекисей в мозге и печени составляет соответственно 770 ± 23 и 2370 ± 46 нмоль/г МДА, что принято нами за 100%. У крыс с аллоксановым диабетом, наряду с гипергликемией, активируется также ПОЛ в мозге и печени на 58 и 48% соответственно.

Как известно, одной из причин избыточной липидной перекисидации в организме является низкое содержание антиоксидантов, в частности витамина Е. Значительный дефицит его мы выявили у крыс с аллоксановым диабетом, что послужило основанием для исследования влияния витамина Е на течение аллоксанового диабета.

Внутривентриальное введение витамина Е в дозе 0,1 мг на 100 г массы животного нормализует гликемию и интенсивность ПОЛ (рис. 2, 3). Любопытно, что большие дозы его, наоборот, ухудшают состояние подопытных животных, повышают содержание глюкозы в крови и интенсивность ПОЛ.

Высокое содержание липидных перекисей и особенно низкое содержание витамина Е у крыс с аллоксановым диабетом сопровождается переокислением жирнокислотных хвостов фосфолипидов биомембран, активацией процесса расщепления фосфолипидов соответствующими фосфолипазами и угнетением биосинтеза фосфолипидов. Все это приводит к нарушению определенных физико-химических взаимоотношений между жирнокислотными хвостами фосфолипидов и боковой цепью витамина Е, липид-липидных взаимодействий и изменению структуры липидного бислоя в целом, что в конечном счете интегрируется в виде серьезных дефектов биомембран с нарушением их нормальной проницаемости.

Сравнительно недавно Соколоверова и Онегова [7] обнаружили у крыс с аллоксановым диабетом высокую проницаемость плацентарной

мембраны и прямую зависимость между ней и степенью инсулярной недостаточности. Эти данные, хотя и косвенно, согласуются с ингибирующим действием инсулина на процесс избыточной липидной пероксидации с нормализацией процесса проницаемости.

В настоящее время из защитных систем клетки привлекает внимание супероксиддисмутаза. В ряде работ [1, 5] установлена низкая активность СОД под влиянием пероксидированных ненасыщенных жирных кислот, а также при некоторых заболеваниях, сопровождающихся избыточной пероксидацией. В связи с этим представляло интерес исследовать влияние СОД на течение диабета.

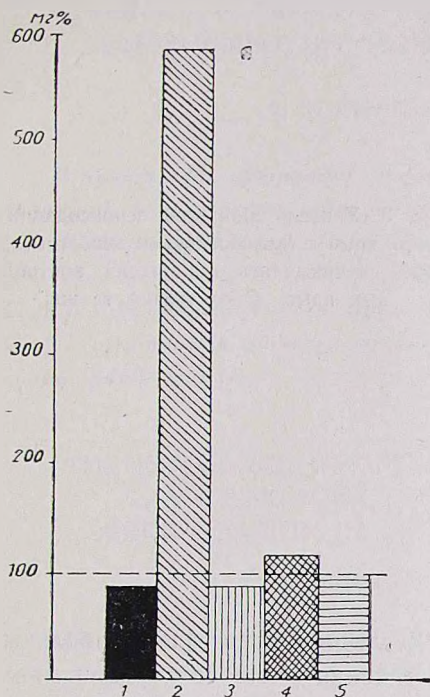


Рис. 1.

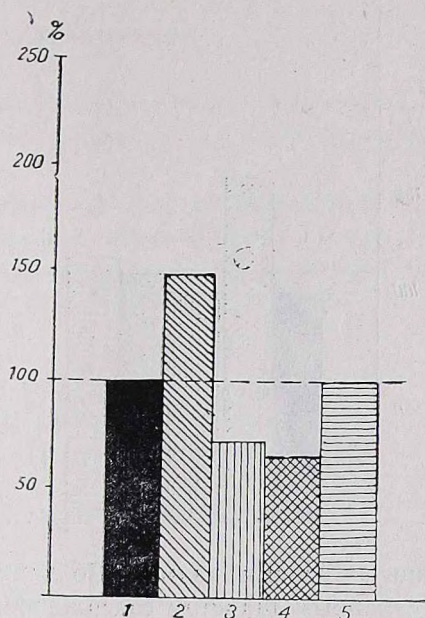


Рис. 2.

Рис. 1. Содержание глюкозы в крови, мг%. 1. Контрольные крысы. 2. Крысы с аллоксановым диабетом. 3. Крысы с аллоксановым диабетом + витамин Е. 4. Крысы с аллоксановым диабетом + СОД. 5. Крысы с аллоксановым диабетом + Zn^{2+} .

Рис. 2. Уровень липидной пероксидации в печени крыс с аллоксановым диабетом. За 100% принимались показатели контрольных крыс. Обозначения те же.

Как видно из рис. 1, 2, 3, СОД, введенная крысам до аллоксана, подавляет избыточную пероксидацию и гипергликемию. Для проверки предположения о том, что свободные радикалы, в частности ОН, опосредуют диабетогенные свойства аллоксана. Гранквистом и др. [12] были проведены эксперименты на изолированных островках поджелудочной железы. Обнаружено, что в инкубационной среде в присутствии СОД аллоксан не повреждает изолированные островки поджелудочной же-

лезы, а по данным Петкау и соавт. [15], СОД обладает радиозащитным действием.

В последние годы в реализации некоторых биохимических процессов большая роль отводится ионам цинка. По данным Фридовича [9], СОД относится к цинкзависимым ферментам. В островках поджелудочной железы цинк связан с инсулином и участвует в биосинтезе и депонировании инсулина [14]. Согласно литературным данным [8], ионы цинка угнетают микросомальное окисление липидов, возможно, препятствуя окислению НАДФН₂. Галор и др. [10] показали, что ионы цинка ингибируют в почках и семенниках липидную пероксидацию, индуциро-

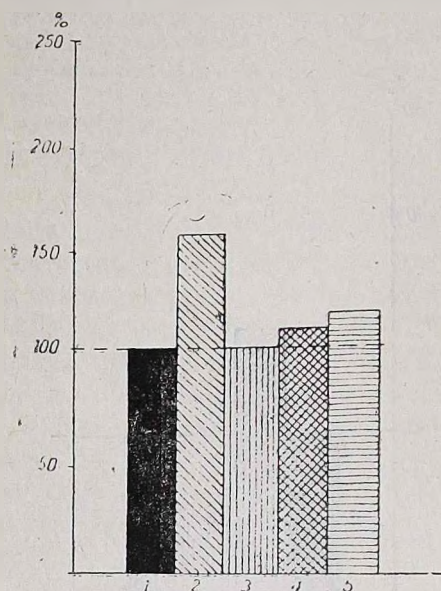


Рис. 3. Уровень липидной пероксидации в мозге крыс с аллоксановым диабетом. За 100% принимались показатели контрольных крыс. Обозначения те же.

ванную ионами кадмия. По данным Хеглефа и соавт. [13], у больных с сахарным диабетом содержание ионов цинка в сыворотке крови ниже, чем у здоровых лиц.

Полученный фактический материал, как и анализ литературных данных, позволяет предположить, что избыточная пероксидация, особенно фосфолипидов биомембран, существенно отягощает течение диабета.

Перекисы липидов нарушают липид-белковые взаимоотношения, вызывают конформационные изменения белков, вследствие чего снижается активность ферментов, в том числе гексокиназы и других мембраносвязанных ферментов. Липидные перекисы могут изменять резистентность биомембран и выступать в роли активаторов или ингибиторов ферментов [2]. Не исключается, что вследствие избыточной липидной пероксидации происходит деструкция биомембран, нарушается рецепция инсулина и передача сигнала от инсулин-рецепторного комплекса к ферментным системам клетки.

Действие витамина Е, а также супероксиддисмутазы и ионов цинка на течение диабета, возможно, обусловлено их способностью подавлять

Избыточная липидная пероксидация как неспецифическая реакция организма при аллоксановом диабете и влияние антиоксидантов на его течение открывают новые пути для дальнейшей разработки терапии диабета с учетом мембранных механизмов.

Поступило 29.IV 1981 г.

Վ. Գ. ՄԵԼԻԹԱՐՅԱՆ, Դ. Մ. ԴԵՎՈՐԳՅԱՆ

Վիտամին E-ի, սուպերօքսիդդիսմուտազայի կամ ցինկի իոնները ներդրումային ներարկման դեպքում նվազում է կենդանիների անկումը, իջնում է գլյուկոզայի քանակը արյան մեջ և կարգավորվում է լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսը:

V. G. MKHITARIAN, D. M. GEVORKIAN

The intraperitoneal injection of vitamin E, superoxiddismutase and Zn ions sharply decreases the percentage of animal lethality, normalizes the glycemia and lipid peroxidation level in brain and liver.

1. Агаджанов М. И. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1979.
2. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. М., Гвахария В. О., Глущенко Н. Н., Молочкина Е. М., Штольк В. Н. Влияние липидов-мембран на активность ферментов. Черногоровка, 1978.
3. Кендыш И. Н. Пробл. эндокринол., 24, 3, 48—53, 1980.
4. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А. Третий Всесоюзн. биохим. съезд. Реф. научн. сообщ., 1, 242—243, Рига, 1974.
5. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Журн. экспер. и клинич. мед., 6, 7—12, 1978.
6. Мхитарян В. Г., Гевосян Д. М. Биолог. ж. Армении, 33, 6, 614—620, 1980.
7. Соколоверова И. М., Онегова Р. Ф. Пробл. эндокринол., 24, 1, 61—64, 1978.

8. *Choapil M.* Life Sci., 13, 8, 1041—1046, 1973.
9. *Fridovich J.* Science, 201, 4359, 875—880, 1978.
10. *Galor S., Anca Z., Bordas S.* Rev. roum. biochim., 15, 2, 113—117, 1978.
11. *Gorray K. C., Quay W. B.* Hormone a. Met. Res., 10, 5, 389—392, 1979.
12. *Grankvist K., Marklund S., Sehlin G., Taljedal J.—B.* Biochem. J., 182, 1, 17—25, 1979.
13. *Hägglöf B., Hallmans G., Holmgren G., Ludvigsson J.* Acta endocrinol., 88, 219, 42, 1978.
14. *Maska H.* Diabetes, 6, 335—340, 1957.
15. *Petkau A., Chelack W. S., Pleskach S. D., Meeker B. E., Brady C. M.* Biochem, Biophys. Res. Commun, 65, 3, 886—893, 1975.
16. *Sato Y., Hotta M., Sakamoto N., Matsuoka S., Ohishi N., Yagi K.* Biochem. Med., 21, 104—107, 1979.