

УДК 612.397.8.015

БИОХИМИЯ

М. И. Агаджанов, Л. М. Межлумян, Ж. Բ. Миракян, член-корреспондент АН
 Армянской ССР В. Г. Мхитарян

Влияние α -токоферола на содержание гликозилированного
 гемоглобина при аллоксановом диабете

(Представлено 8/VII 1988)

Одним из отличительных признаков диабета, в том числе и экспериментального аллоксанового, является гипергликемия. Гипергликемия является результатом понижения толерантности к глюкозе, т. е. нарушения функционирования системы выведения глюкозы из крови. Такое состояние является не только следствием диабета, оно указывает также на опасность развития диабета, по степени толерантности можно выявить потенциальных диабетиков. В настоящее время тестом на толерантность к глюкозе является «сахарная нагрузка», однако этот способ слишком громоздок и неприятен.

В 1976 г. Э. Серами и др. (1) было установлено, что при снижении толерантности к глюкозе в эритроцитах возрастает содержание гемоглобина A_{1c} — разновидности гемоглобина, присутствующей в крови в очень небольших количествах и содержащей в своем составе глюкозу. Оказалось, что глюкоза, помимо ферментативных реакций, необходимых живому организму, может сама по себе, неферментативным путем, вступать в реакцию с белками, гликозилировать их, этим нарушать функцию соответствующих белков, что и наблюдается у диабетиков. Присоединение глюкозы к альбумину приводит к усилению его сорбции почечными мембранами и нарушению их фильтрующих свойств. Глюкоза сшивает молекулу коллагена, нарушает эластичность соединительной ткани, кожи. Гликозилированный коллаген активирует тромбоциты, что ведет к тромбозам.

Эти и некоторые другие последствия гликозилирования белков при диабете могли бы очень скоро полностью выводить из строя организм. Однако вопрос в том, что реакции гликозилирования из двух возможных форм глюкозы — карбонильной и циклической, способна давать только первая, концентрация которой в свободном виде незначительна.

Таким образом, гликозилирование белков является развитием диабета и может приводить к тяжелым последствиям. Исходя из этого, определение гликозилированных белков сыворотки крови может иметь большое диагностическое и прогностическое значение при сахарном диабете (2-3).

Целью нашего исследования было провести дальнейший поиск препаратов, которые предотвратили бы процесс глубокого гликозили-

рования. Известно, что аллоксановый диабет (АД) сопровождается усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) (6). Использование α -токоферола нормализует процесс липидной пероксидации, снижает содержание глюкозы в крови (7). Представляет интерес проследить действие α -токоферола на гликозилирование белков. О степени гликозилирования белков судили по содержанию гликозилированного гемоглобина. Для сравнения нами использовался аминогуанидин, было изучено его влияние на ПОЛ.

Опыты ставили на 70 белых крысах-самцах массой 150—200 г. Экспериментальный диабет вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения аллоксана в количестве 14 мг на 100 г массы животного. С 7-го дня заболевания на фоне развившейся стойкой гипергликемии одной группе животных в течение 10 дней вводили внутрибрюшинно α -токоферол (α -ТФ) по 0,1 мг/100 г (8), другой—водный раствор аминогуанидина (АГ) по 10 мг/100г массы животного. Содержание гликозилированных гемоглобинов (HbA_{1c}) определяли колориметрическим методом (9). Аскорбатзависимое (АЗП) и НАДФН-зависимое перекисное окисление (НЗП) липидов определяли по содержанию малонового диальдегида (10), глюкозу—орто-толуидиновым методом.

Проведенные исследования показали (см. таблицу), что при АД содержание глюкозы в крови возрастает почти в 2,5 раза, уровень ПОЛ также повышается (АЗП—в 1,7 раза, НЗП—2,1 раза). Что касается гликозилированных гемоглобинов, то отмечен рост их содержания в 3,1 раза.

Влияние α -токоферола (1 мг/кг) и аминогуанидина (100 мг/кг) на содержание глюкозы (ммоль/л), уровень АЗП, НЗП (нмоль/мл) и образование гликозилированных гемоглобинов (в%) в крови у крыс при аллоксановом диабете

Тест	Контроль	АД	АД+—ТФ	АД+ АГ
Глюкоза	$2,86 \pm 0,10$ n=13	$6,69 \pm 0,72$ n=24 p<0,001	$3,67 \pm 0,28$ n=15 p<0,002	$3,11 \pm 0,06$ n=15 p<0,001
АЗП	$4,12 \pm 0,07$ n=6	$7,29 \pm 0,34$ n=6 p<0,001	$3,55 \pm 0,68$ n=6 p<0,01	$4,74 \pm 0,18$ n=9 p<0,002
НЗП	$2,66 \pm 0,17$ n=6	$5,78 \pm 0,34$ n=6 p<0,001	$3,81 \pm 0,35$ n=6 p<0,01	$4,34 \pm 0,3$ n=9 p<0,02
Hb A _{1c}	$1,18 \pm 0,11$ n=11	$3,79 \pm 0,38$ n=17 p<0,001	$1,05 \pm 0,04$ n=14 p<0,001	$0,8 \pm 0,06$ n=14 p<0,001

Введение аминогуанидина в избранной нами дозе резко подавляет содержание гликозилированных гемоглобинов, уровень их снижается даже ниже нормы. При этом впервые установлено, что аминогуанидин тормозит ПОЛ. Содержание глюкозы приближается к нормальному уровню. Полученные данные относительно нормализации содержания глюкозы и уровня ПОЛ под влиянием α -токоферола подтверждают результаты других авторов (6). Особый интерес представляют исследования по влиянию α -токоферола на содержание гликозилированных белков. Оказалось, что α -токоферол оказывает выраженное тормозящее

действие на образование продуктов глубокого гликозилирования и по своему эффекту близок к аминогуанидину.

Полученные данные позволяют с новых позиций подойти к положительному действию α -токоферола, которое сводится не только к подавлению избыточного ПОЛ, нормализации структуры и функции биомембран, но и к предотвращению глубокого гликозилирования белков, которое играет немаловажную роль не только в патогенезе диабета, но также старения и других процессов, связанных с избыточной липидной пероксидацией.

Ереванский государственный медицинский институт

Մ. Ի. ԱՂԱՋԱՆՈՎ, Լ. Մ. ՄԵԺԼՈՒՄՅԱՆ, Ժ. Խ. ՄԻՐԱՔՅԱՆ,

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ ԲՊՐԱԿԻԳ անդամ Վ. Գ. ՄԵԺԼՈՒՄՅԱՆ

α -տոկոֆերոլի ազդեցությունը գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի սպրունակությամբ վրա ալլոխանային դիաբետի ժամանակ

Ալլոքսանային դիաբետի ժամանակ ուսումնասիրվել է α -տոկոֆերոլի և ամինոգուանիդինի ազդեցությունը լիպիդային գերօքսիդների, գլյուկոզայի և գլիկոզիլացված հեմոգլոբինի սպրունակության վրա:

Ցույց է տրված, որ α -տոկոֆերոլի (1մգ/կգ) և ամինոգուանիդինի (100մգ/կգ մասսային) ներարկումները կարուկ իջեցրել են վերոհիշյալ ցուցանիշների քանակները:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Э. Серапи, Э. Вассара, М. Браунли, Scientific American, v. 256, № 5 (1987).
² Я. Л. Геранюк Клин. мед., № 10 (1982). ³ H. F. Bunn, Amer. J. med., v. 70 (1981).
⁴ E. C. Abraham, Stallings. A. Abraham et al., Biochim. Biophys. Acta. v. 747 (1983). ⁵ J. Shin, J. Clin. Chem. clin Biochem., v. 22 (1984). ⁶ В. Г. Мхитарян, М. И. Агаджанов, Е. А. Мелик-Агаян, III Всес. биохим. съезд, книга, 1974. Рефераты научных сообщ. 1 1974. ⁷ Д. М. Геворкян, Л. В. Мхитарян, Л. В. Семерджян, В. Г. Мхитарян, Журн. exper. и клин. мед., т. 27, № 5 (1987). ⁸ М. И. Агаджанов, Л. В. Семерджян, Л. М. Межлумян, Журн. exper. и клин. мед., т. 17, № 2 (1977). ⁹ Л. А. Данилов, Н. Н. Лопатина, Лаб. дело, № 5 (1986). ¹⁰ К. А. Владимиров, А. И. Арчаков, Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М., 1972.