

# Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу

Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзян А.В.

ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск  
(ректор – д.м.н., профессор Н.С. Стрелков)

**Цель.** Определить концентрацию углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс с различной устойчивостью к стрессу при аллоксановом диабете.

**Материалы и методы.** При помощи теста в «открытом поле» выделяли две группы животных: стрессоустойчивые и стресс-неустойчивые. Инсулинозависимый сахарный диабет (СД) у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата в дозе 170 мг/кг массы тела животного. В печени крыс определяли содержание суммарных гликозаминогликанов и гиалуронидазную активность, в слизистых наложениях желудка – свободные сиаловые кислоты и сиалидазную активность.

**Результаты.** Наблюдалось увеличение концентрации гликозаминогликанов в печени в обеих группах животных, достигающее максимума на 30-й день опыта.

**Заключение.** В обмене сиалогликопротеинов слизистой оболочки желудка преобладают катаболические процессы, наиболее выраженные на 45-й день экспериментального диабета.

**Ключевые слова:** аллоксановый диабет, гликозаминогликаны, сиалогликопротеины, стрессоустойчивые, стресс-неустойчивые

## Metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in liver and gastric mucosa of rats with experimental diabetes and varying stress resistance

Protasova S.V., Butolin E.G., Oksuzyan A.V.  
Izhevsk State Medical University, Tomsk

**Aim.** To measure concentration of carbohydrate-containing biopolymers in liver and gastric mucosa of rats with alloxan diabetes and varying stress resistance.

**Materials and methods.** The «open field» test was used to allocate the animals to 2 groups (stress-sensitive and stress-resistant). Insulin-dependent diabetes was induced by a single s/c injection of alloxan tetrahydrate (170 mg/kg). Total glycosaminoglycans and hyaluronidase activity were measured in gastric mucosa.

**Results.** Concentration of glycosaminoglycans (sialic acids) in the liver increased in animals of both groups and reached a maximum on day 30.

**Conclusion.** Metabolism of sialoglycoproteins in gastric mucosa was dominated by catabolic processes most intense on day 45 after induction of experimental diabetes.

**Key words:** alloxan diabetes, glycosaminoglycans, sialoglycoproteins, stress-resistant, stress-sensitive

Экспериментально доказано возникновение нарушений метаболизма соединительной ткани у больных сахарным диабетом (СД). Известно, что все разновидности моносахаридов, необходимые для построения гликозаминогликанов – основного вещества соединительной ткани, образуются из глюкозы. Предполагают, что в условиях относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности нарушается нормальное динамическое равновесие между синтезом и распадом углеводно-белковых соединений основного вещества [1, 2].

В ряде исследований показано, что в однотипных экспериментальных конфликтных ситуациях отчетливо выявляются животные как устойчивые, так и предрасположенные к эмоциональному стрессу [3]. Обнаружено, что у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу изменения морфофункциональной организации соединительной ткани выражены неодинаково [4].

Биохимические изменения, возникающие в органах и тканях при СД, трактуются как окислительный стресс [5]. Это объясняется схожестью изменений, возникающих в органах и тканях при эмоциональном стрессе и при данной патологии. Целый ряд признаков, таких как активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, гиперпродукция контринсулярных гормонов, нарушения углеводного, липидного, белкового и других обменов, а также вовлечение в неспецифическую реакцию всех органов и тканей объединяет СД и стресс [6, 7].

## Цель исследования

Изучить показатели обмена углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани печени и слизистой желудка у стрессоустойчивых и стресс-неустойчивых крыс при экспериментальном СД.

## Материалы и методы

Эксперименты проводили на 96 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 грамм в осенне-зимний период. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. С целью прогностической оценки устойчивости животных к стрессогенным воздействиям крыс предварительно тестировали в «открытом поле» [3] и выделяли две группы животных: стрессоустойчивые (СУ) и стресс-неустойчивые (СНУ). Инсулинозависимый СД у крыс вызывали однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [8]. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Животных декапитировали утром натощак в динамике опыта на фоне кратковременного эфирного наркоза на 10, 20, 30, 45 и 60 дни эксперимента. В качестве контроля развития диабета определяли концентрацию глюкозы в плазме крови. В печени крыс исследовали следующие показате-

Таблица 1

Концентрация глюкозы и уровень углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани в печени и слизистой желудка крыс при аллоксановом диабете (M±m)

Показатели	СУ, СНУ	Контроль, n=8	Дни эксперимента				
			10 n=8	20 n=8	30 n=8	45 n=8	60 n=8
Плазма							
Глюкоза, ммоль/л	СУ	5,65±0,17	9,83±0,35***	8,44±0,16***	7,57±0,20***	8,11±0,23***	7,80±0,07***
	СНУ	5,92±0,09	9,34±0,45***	8,27±0,08***	7,60±0,16***	9,16±0,10***	7,55±0,08***
Печень							
Суммарные ГАГ, ммоль/кг	СУ	8,37±0,09	12,08±0,03***	18,00±0,33***	21,00±0,13***	18,08±0,75***	16,83±0,07***
	СНУ	9,61±0,10	8,58±0,16***	15,63±0,19***	16,30±0,33***	14,10±0,09***	13,00±0,39***
Гиалуронидазная активность, мкмоль/г/час	СУ	3,73±0,12	2,22±0,16***	3,11±0,22*	4,72±0,44	2,38±0,08***	3,22±0,16*
	СНУ	3,59±0,23	4,50±0,27*	8,51±0,14***	2,86±0,16*	2,34±0,18**	3,58±0,26
Слизистая желудка							
ССК, ммоль/кг	СУ	0,22±0,004	0,80±0,005***	0,65±0,003***	0,62±0,004***	0,80±0,004***	0,59±0,004***
	СНУ	0,29±0,005	0,90±0,056***	0,72±0,005***	0,67±0,005***	0,91±0,008**	0,62±0,005**
СА, ммоль/кг/час	СУ	0,39±0,006	3,98±0,05***	2,13±0,04**	3,6±0,03**	4,61±0,05**	3,48±0,05***
	СНУ	0,44±0,004	4,6±0,04**	2,63±0,05**	4,02±0,05***	4,99±0,04***	3,93±0,06**

Примечание: \* – различия по сравнению с контролем значимы при p<0,05;  
 \*\* – различия по сравнению с контролем значимы при p<0,01;  
 \*\*\* – различия по сравнению с контролем значимы при p<0,001.

тели: содержание суммарных гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуронидазную активность (ГАА). Анализ динамики изменений обмена сиалогликопротеинов (СГП) в слизистых наложениях желудка проводился по показателям свободных сиаловых кислот (ССК) и сиалидазной активности (СА). Результаты исследований, полученные в ходе опыта, обрабатывали методом вариационной статистики. Достоверность различия параметров вычисляли по критерию Стьюдента.

## Результаты

Согласно полученным данным (табл. 1), уровень глюкозы в плазме крыс достоверно превышал контрольные значения на протяжении всего эксперимента. Максимальные значения данного показателя наблюдались на десятый день опыта как для СУ, так и для СНУ животных, составляя 9,83±0,35 ммоль/л (p<0,001) и 9,34±0,45 ммоль/л (p<0,001) соответственно.

В гомогенате ткани печени на десятый день опыта у стрессоустойчивых крыс отмечалось возрастание концентрации ГАГ на 44,30% (p<0,001) от контроля (с 8,37±0,09 до 12,08±0,03 ммоль/кг). Далее уровень гликозаминогликанов продолжал увеличиваться, достигая максимума к 30-му дню, и составлял 21,00±0,13 ммоль/кг (p<0,001). Гиалуронидазная активность на десятый день эксперимента была ниже контрольных значений на 40,48% (p<0,001). Далее ГАА возрастала, достигая максимума на 30-й день опыта (4,72±0,44 мкмоль/г/час), что предшествовало снижению уровня ГАГ на 45-й день опыта.

Для СНУ крыс наблюдалось незначительное понижение концентрации ГАГ в печени на 10-й день опыта (с 9,61±0,10 до 8,58±0,16 ммоль/кг; p<0,001). Дальнейшее повышение данного показателя достигало максимума на 30-й день эксперимента (16,30±0,33 ммоль/кг; p<0,001). Параллельно отмечалось увеличение гиалуронидазной активности в первые 20 дней аллоксанового диабета с 3,59±0,23 до 8,51±0,14 мкмоль/г/час (p<0,001). Далее, до 45-го дня эксперимента, наблюдалось снижение ГАА до 2,34±0,18 мкмоль/г/час (p<0,01), что на 34,82% ниже значений контрольной группы.

С 45-го по 60-й день опыта уровень ГАГ в печени снижался как у СУ, так и у СНУ животных, но не достигал контрольных

показателей к концу эксперимента, оставаясь значительно выше контроля, в особенности у СУ крыс (на 101,0%; p<0,001). Как видно из полученных данных, на всем протяжении эксперимента уровень ССК возрастал у обеих групп животных. Причем, максимальное увеличение отмечалось на 10-й и 45-й дни как у СУ, так и у СНУ крыс. Параллельно с этим имело место достоверное увеличение СА с максимальным ростом активности изучаемых ферментов на 10-й и 45-й дни соответственно с 0,39±0,006 до 3,98±0,05 ммоль/кг/час (p<0,001) и 4,61±0,05 ммоль/кг/час (p<0,01) – у СУ; с 0,44±0,004 до 4,6±0,04 ммоль/кг/час (p<0,01) и 4,99±0,04 ммоль/кг/час, (p<0,001) – у СНУ животных.

## Обсуждение и выводы

При экспериментальном СД наблюдалось увеличение концентрации суммарных гликозаминогликанов в печени как СУ, так и СНУ животных, достигающее максимума на 30-й день опыта. Выявленные изменения в содержании ГАГ по степени выраженности менее значительны у СНУ крыс, в особенности во второй половине эксперимента. Накопление ГАГ преимущественно связывают с усилением фиброобразования ткани печени [9]. Возможно, такая динамика связана с более активным участием печени как в процессе синтеза, так и распада ГАГ. В то же время в обмене СГП слизистой оболочки желудка прослеживалось преобладание катаболических реакций в поздние сроки эксперимента (45-й день), более выраженное у СНУ животных. Значительные сдвиги в обмене сиалогликопротеинов слизистой желудка, выполняющих барьерную функцию, могут, по-видимому, послужить фоном в развитии «стрессорных» повреждений последней. Учитывая то обстоятельство, что олигосахаридные участки молекулы СГП тканей человека незначительно отличаются от таковых в составе СГП крысы [10], можно предположить, что сходные изменения могут иметь место у людей при длительной травмирующей стрессовой ситуации и СД.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об однонаправленном нарушении метаболизма углеводсодержащих биополимеров соединительной ткани при экспериментальном СД как у СУ, так и у СНУ животных.

## Литература

1. Дозорец Ю.Л., Окорочков А.Н., Бобков В.Я. Показатели состояния соединительной ткани и активность пентозного цикла обмена глюкозы при сахарном диабете // Советская медицина. – 1975. – №6. – С. 57–59.
2. Батинов А.А., Бутолин Е.Г. Влияние хлоридов на содержание гликозаминогликанов в крови и печени крыс при аллоксановом диабете // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т. 81, №3. – С. 192–194.
3. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест открытого поля как прогностический критерий устойчивости к эмоциональному стрессу у крыс линии Вистар // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45; №4. – С. 775–780.
4. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс Август и Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – №6. – С. 571–573.
5. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т. 44; №1. – С. 43–52.
6. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Изд-во «Медицина», 1994. – 304 с.
7. Лекомцев И.В., Логвиненко С.В., Бутолин Е.Г. Показатели обмена сиалогликопротеинов желудка крыс с экспериментальным диабетом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – №4. – С. 16–17.
8. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Проблемы эндокринологии. – 1987. – №4. – С. 65–68.
9. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. – Л.: Изд-во «Медицина», 1969. – 376 с.
10. Кривова И.А., Селиванова Т.И., Лаптева Т.А. Структурно-функциональная организация защитного слизистого барьера пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – №3. – С. 21–24.

**Протасова Светлана Владимировна** аспирант, ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск  
**E-mail: prothome@yandex.ru**

Бутолин Евгений Германович д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии, ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Оксузян Артур Валерьевич аспирант, ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск