

Из кафедры биохимии

Зав. кафедрой профессор, доктор **Ф. Я. Беренштейн**

**К ВОПРОСУ О РОЛИ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП  
В МЕХАНИЗМЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ  
СОЛЕЙ КАДМИЯ И ЦИНКА**

**Проф. Ф. Я. БЕРЕНШТЕЙН, доц. А. У. ШПАКОВСКИЙ**

Многочисленными исследованиями установлено большое значение сульфгидрильных соединений для течения многих физиологических и биохимических процессов в организме.

Так установлено, что активность многих ферментов зависит от наличия в их молекуле свободных сульфгидрильных групп; блокирование сульфгидрильных групп указанных энзимов путем воздействия на них некоторых химических веществ влечет за собой их инактивацию (Беленький и Розенгарт, 1949).

С другой стороны, имеются факты, свидетельствующие о том, что добавление сульфгидрильных соединений может снизить активность некоторых ферментов, каталитическая способность которых зависит от наличия в их молекуле тяжелых металлов.

В качестве примера можно указать на то, что 2,3—димеркаптопропанол (БАЛ) угнетает полифенолоксидазу, содержащую медь, карбоангидразу, содержащую цинк, каталазу и пероксидазу, простетическая группа которых содержит железо. Это объясняется тем, что свободные сульфгидрильные группы БАЛ'а блокируют атомы тяжелых металлов, входящих в состав указанных ферментов (Вэбб и Хейнинген, 1947).

Имеются факты, свидетельствующие о том, что многие токсические вещества оказывают свое действие на организм благодаря их способности связывать свободные сульфгидрильные группы в организме животных.

Так установлено, что токсическое действие различных мышьяковистых соединений, в том числе и люизита, связано с блокированием сульфгидрильных групп фермента пирувооксидазы. Применение БАЛ'а, содержащего две свободные тиоловые группы, предохраняет организм от токсического действия препаратов мышьяка; 2,3—димеркаптопропанол оказался также эффективным при интоксикациях сурьмой и некоторыми соединениями тяжелых металлов, токсичность которых тоже связана с блокированием сульфгидрильных соединений в организме животных (Беленький и Розенгарт, 1949).

В литературе имеются факты, что цистеин обладает антитоксическим действием против дифтерии, а также, что цистеин может с успехом быть использован для предупреждения токсических повреждений надпочечников при инфекционных заболеваниях (Кульпэ, 1953).

Особенно большой интерес представляют исследования Коштоянца и

его сотрудников, доказавших большое значение сульфгидрильных соединений в физиологических процессах, протекающих в организме.

Так, Путинцева доказала, что в результате блокирования сульфгидрильных групп белковых веществ кровь теряет свою способность свертываться; при добавлении же к указанной крови цистеина вновь восстанавливается способность крови к свертыванию.

Коштоянц и сотрудники установили, что связывание сульфгидрильных групп белковых веществ сердечной мышцы резко нарушает деятельность сердца. Восстановление физиологического состояния сердечной мышцы можно добиться путем добавления цистеина, а также мочевины или гуанидина—веществ, освобождающих резервные сульфгидрильные группы белков.

Точно также способность сердца отвечать на раздражение сердечных ветвей блуждающего нерва теряется в результате блокирования сульфгидрильных групп белков сердечной мышцы; при действии цистеина восстанавливается исчезнувшая чувствительность сердечной мышцы к раздражению вагуса.

Коштоянцу удалось доказать в опытах на нервно-мышечном препарате, что блокирование сульфгидрильных соединений резко увеличивает утомляемость мышц, а добавление цистеина и мочевины, наоборот, способствует увеличению работоспособности.

Аналогичные результаты получены при раздражении икроножной мышцы белой крысы *in situ*, после введения в кровь животного мочевины из расчета 30 мг на 100 г веса.

При помощи многочисленных опытов Коштоянц также доказал, что блокирование сульфгидрильных групп, влечет за собой потерю способности ряда интерорецепторов отвечать на раздражение; функция интерорецепторов может быть восстановлена путем добавления цистеина или путем освобождения резервных сульфгидрильных групп белков мочевиной.

Итак, мы видим, что сульфгидрильные соединения играют значительную роль в физиологических и биохимических процессах, происходящих в организме животных.

Исходя из того факта, что тяжелые металлы обладают способностью вступать во взаимодействие с сульфгидрильными соединениями, представляло интерес выяснить не связано ли гипергликемическое действие солей кадмия и цинка, наблюдавшееся многими авторами (Насельским, Шпаковским, Бурштейном, Беренштейном и Школьниковым, Беренштейном и Кичиной, Вайтцелем, Штрекер и Рэстер и др.), с блокированием сульфгидрильных соединений в организме.

Это предположение базируется также на исследованиях Уссей и Мартинес, доказавших, что цистеин обладает способностью предохранять крыс от развития диабета при удалении 95% поджелудочной железы.

С целью выяснения вопроса о роли сульфгидрильных соединений в механизме гипергликемического действия солей кадмия и цинка нами было проведено на кроликах несколько серий опытов.

В одних опытах кроликам, наряду с солями кадмия или цинка, мы вводили подкожно цистеин, в других опытах вместе с микроэлементами вводили мочевины, которая, как известно, способствует освобождению резервных сульфгидрильных групп белковых веществ. Кроме того, нами были проведены контрольные опыты, во время которых кроликам вводились только микроэлементы. Всего нами было проведено 187 опытов, которые можно распределить на 4 серии: в первой серии изучалось влияние цистеина на гипергликемическое действие солей кадмия, во второй—влияние мочевины на гипергликемическое действие кадмия, в третьей и 4-й—влияние цистеина и мочевины на гипергликемическое действие цинка.

Переходим к описанию первой серии опытов. В данной серии было

использовано 16 кроликов, на которых поставлено 52 опыта с одновременным введением солей кадмия и цистеина. Кроме этого, на других кроликах были проведены контрольные опыты с введением только солей кадмия. Соли кадмия и цистеин вводились подкожно в различные места тела животного. Кровь исследовалась на содержание сахара натошак до введения исследуемых веществ и через 1, 2 и 3 часа после введения.

Для того чтобы не загромождать работу числовыми материалами, мы приведем в таблице 1 средние данные, выраженные в проц., изменения сахара в крови кроликов как после введения солей кадмия, так после одновременного введения солей кадмия и цистеина.

Таблица 1

Сравнительные данные о влиянии подкожного введения солей кадмия, а также солей кадмия и цистеина на содержание сахара в крови  
(Изменение содержания сахара в крови выражено в проц. по сравнению с нормой)

Доза кадмия (мг)	Доза цистеина	Количество опытов	Норма	Время после инъекции			Примечание	
				1 час	2 часа	3 часа		
2	0	5	100	130	130	118	Опыты с хлористым кадмием	
2	5 мг	8	100	79	73	82		
5	0	5	100	135	135	122		
5	12,5 мг	8	100	92	92	93		
10	0	6	100	157	202	180		
10	25 мг	4	100	142	147	138		
10	50 мг	6	100	124	124	128		
2	0	5	100	126	112	118		Опыты с уксуснокислым кадмием
2	5 мг	8	100	82	92	90		
5	0	6	100	124	127	126		
5	12,5 мг	8	100	101	99	93		
10	0	8	100	166	219	181		
10	25 мг	4	100	125	152	135		
10	50 мг	6	100	92	99	108		

Материалы, приведенные в таблице 1, позволяют сделать следующие заключения:

1. Подкожные инъекции хлористого кадмия кроликам в дозах 2 и 5 мг на кг веса (из расчета на чистый металл) вызывают у экспериментальных животных значительное увеличение содержания сахара в крови. Указанное гипергликемическое действие хлористого кадмия может быть устранено при одновременном подкожном введении цистеина в дозе, превышающей на 16% количество цистеина, соответствующего стехиометрическому уравнению цистеина с кадмием. При этом в большинстве случаев не только отсутствовала гипергликемия, но, наоборот, наблюдалось даже снижение содержания сахара в крови по сравнению с нормой.

2. Аналогичные результаты были получены при введении таких же доз уксуснокислого кадмия и цистеина.

3. При одновременном введении хлористого кадмия в дозе 10 мг на кг веса (из расчета на чистый металл) и цистеина в дозе 25 мг на кг веса (соотношение между хлористым кадмием и цистеином такое же, как и в предыдущих опытах) наблюдается в среднем некоторое уменьшение содержания сахара в крови по сравнению с содержанием его при введении одного лишь кадмия. Однако в большинстве случаев у экспериментальных кроликов наступала резко выраженная гипергликемия.

4. При одновременном подкожном введении кроликам хлористого кадмия в дозе 10 мг (из расчета на чистый металл) и цистеина 50 мг на кг веса гипергликемическое действие кадмия значительно снижается, однако полностью не устраняется.

5. При одновременном подкожном введении уксуснокислого кадмия

в дозе, соответствующей 10 мг кадмия, и цистеина в дозе 25 мг на кг веса в большинстве опытов наблюдается гипергликемия. Однако гипергликемическое действие в среднем выражено слабее, чем при введении одного уксуснокислого кадмия. При введении же, наряду с указанной дозой ацетата, кадмия вдвое большей дозы цистеина гипергликемическое действие кадмия обычно устраняется.

Во второй серии наших исследований мы изучали влияние мочевины на гипергликемическое действие солей кадмия.

В этой серии нами было поставлено 20 опытов на трех кроликах: 6 опытов с введением одного хлористого кадмия и 14 опытов с одновременным введением кадмия и мочевины.

Во всех опытах хлористый кадмий и мочевина вводились подкожно в различные места тела животного. Кадмий вводился в дозе 2 мг на кг веса (из расчета на чистый металл), мочевина—в дозе 300 мг на кг.

Исследование крови проводилось у кроликов натощак до введения исследуемых веществ и через 1, 2 и 3 часа после их введения.

В таблице 2 мы приводим средние данные, выраженные в проц., изменения сахара в крови кроликов как после введения хлористого кадмия, так и после одновременного введения хлористого кадмия и мочевины.

Таблица 2

Сравнительные данные о влиянии подкожного введения хлористого кадмия, а также хлористого кадмия и мочевины на содержание сахара в крови (Изменение содержания сахара в крови выражено в проц. по сравнению с нормой)

№ кроликов	Количество опытов	Норма	Время после введения			Примечание
			1 час	2 часа	3 часа	
15	2	100	112	124	99	Кроликам введено 2 мг кадмия на кг веса
16	2	100	116	134	115	
17	2	100	136	143	145	
15	5	100	100	97	97	Кроликам введено 2 мг кадмия + 300 мг мочевины на кг веса
16	4	100	107	104	86	
17	5	100	101	96	93	

На основании материалов, приведенных в таблице 2, можно сделать заключение, что при одновременном введении в организм кролика кадмия и мочевины гипергликемическое действие вышеуказанного микроэлемента не проявляется.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что мочевина способствует освобождению резервных сульфгидрильных групп в белках, можно считать, что способность мочевины устранять гипергликемическое действие кадмия связано с увеличением сульфгидрильных соединений в организме.

На основании всего вышеизложенного можно предположить, что гипергликемическое действие солей кадмия связано с блокированием указанными солями сульфгидрильных групп белковых тел, в том числе и некоторых ферментов.

Теперь мы переходим к изложению результатов наших исследований по вопросу о влиянии цистеина на гипергликемическое действие сульфата цинка. Всего в этой серии мы использовали 8 кроликов, на которых было поставлено 53 опыта: 20 опытов с введением одного сульфата цинка и 33 опыта с одновременным введением цинка и цистеина. Во всех опытах сульфат цинка и цистеин вводились подкожно в разные места тела животного.

Исследование крови проводилось у кроликов натощак до введения исследуемых веществ, а также через 1, 2 и 3 часа после их введения.

В таблице 3 мы приводим средние данные, выраженные в проц., изменения сахара в крови как после введения сульфата цинка, так и после введения сульфата цинка и цистеина.

Т а б л и ц а 3

Сравнительные данные о влиянии подкожного введения сульфата цинка, а также сульфата цинка и цистеина на содержание сахара в крови (Изменение содержания сахара в крови выражено в проц. по сравнению с нормой)

№ кроликов	Количество опытов	Норма	Время после введения			Примечание
			1 час	2 часа	3 часа	
1	3	100	106	124	117	Кроликам введено под кожу 5 мг цинка на кг веса
2	3	100	115	126	124	
3	3	100	117	125	122	
4	3	100	109	117	110	
15	2	100	105	94	97	
18	2	100	118	122	110	
22	2	100	127	141	128	
24	2	100	92	113	99	
1	3	100	123	122	106	Кроликам введено 5 мг цинка + 20 мг цистеина на 1 кг веса
2	3	100	125	127	108	
3	3	100	115	114	101	
4	2	100	128	120	101	
1	4	100	122	129	125	Кроликам введено под кожу 5 мг цинка + 40 мг цистеина на кг веса
3	4	100	127	135	128	
4	4	100	120	132	120	
15	3	100	102	98	103	
18	2	100	117	128	113	
22	2	100	122	144	122	
24	3	100	102	105	109	

На основании материалов, приведенных в таблице 3, являющихся средними данными из третьей серии опытов, можно сделать следующие заключения:

1. В результате подкожного введения кроликам сульфата цинка в дозе, соответствующей 5 мг чистого металла, у большинства животных (у шести из общего числа 8) наблюдается увеличение сахара в крови.

2. При одновременном введении кроликам 5 мг цинка + 20 мг цистеина на кг веса гипергликемическое действие цинка сохраняется.

3. Даже при введении кроликам по 40 мг цистеина на кг веса нам не удалось наблюдать ослабления гипергликемии, наступающей обычно в результате введения сульфата цинка. Как показывают средние числа, у некоторых кроликов после одновременного введения сульфата цинка и цистеина увеличение сахара в крови было даже несколько большим, чем при введении одного сульфата цинка.

Теперь остановимся на изложении результатов наших исследований по вопросу о влиянии мочевины на гипергликемическое действие сульфата цинка.

Эти исследования были проведены на четырех кроликах, на которых было поставлено 29 опытов: 14 — с введением одного сульфата цинка и 15 — с одновременным введением цинка и мочевины.

Техника проведения опытов точно совпадала с характером постановки экспериментов, выполненных во второй серии наших исследований.

Средние данные, выраженные в проц., изменения содержания сахара в крови как после введения сульфата цинка, так и после одновременного введения цинка и мочевины мы помещаем в таблице 4.

Т а б л и ц а 4

Сравнительные данные о влиянии подкожного введения сульфата цинка, а также сульфата цинка и мочевины на содержание сахара в крови (Изменение содержания сахара в крови выражено в проц. по сравнению с нормой)

№№ кроликов	Количество опытов	Норма	Время после введения			Примечание
			1 час	2 часа	3 часа	
5	3	100	110	127	102	Кроликам введено под кожу 5 мг цинка на кг веса
6	4	100	128	167	140	
7	4	100	121	135	129	
8	3	100	111	120	111	
5	4	100	124	120	89	Кроликам введено под кожу 5 мг цинка + 300 мг мочевины на 1 кг веса
6	4	100	137	142	109	
7	4	100	136	134	124	
8	3	100	116	120	106	

Из материалов, приведенных в таблице 4, мы видим, что при одновременном введении в организм сульфата цинка и мочевины гипергликемическое действие цинка сохраняется.

Следовательно, увеличение сульфгидрильных соединений в организме, вызванное как освобождением резервных сульфгидрильных групп белковых веществ, так и введением цистеина, не оказывает заметного влияния на гипергликемическое действие сульфата цинка.

На основании приведенного экспериментального материала мы позволим себе сделать следующие общие выводы:

#### ВЫВОДЫ

1. При одновременном подкожном введении солей кадмия и цистеина или мочевины гипергликемическое действие кадмия не проявляется.

2. Несмотря на то, что цинк по своим химическим свойствам является элементом близким к кадмию, гипергликемическое действие цинка заметным образом не изменяется при введении в организм цистеина или мочевины.

3. На основании вышеуказанных фактов можно сделать заключение, что гипергликемическое действие кадмия связано с блокированием сульфгидрильных групп в организме; гипергликемическое действие солей цинка не зависит от концентрации сульфгидрильных соединений в организме.

4. Таким образом, можно сделать заключение, что цинк и кадмий, обладая близкими химическими свойствами, вызывают увеличение сахара в крови, но, по-видимому, воздействуют различно на ферментные системы, участвующие в углеводном обмене.