

К. Г. КАРАГЕЗЯН

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПЕЧЕНИ И КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

Наши исследования проводили на 20 белых крысах, пораженных аллоксановым диабетом, использованным в качестве удобной экспериментальной модели, при которой достигается полное исключение поступления глюкозы в ткани организма и создается возможность проследить за сдвигами в количестве отдельных фосфолипидов на этом фоне. В литературе имеется ряд эффективных методических предложений по выработке аллоксанового диабета у белых крыс [2, 4]. Суть их заключается во внутривентрикулярных введениях 20 мг аллоксана/100 г живого веса, в результате чего на протяжении первых двух недель происходит развитие ярко выраженной картины диабета, характеризующегося четко проявляющейся гипергликемией, гликозурией и в большинстве случаев кетонурией [1], легко определяемой реакцией Лестраде, являющейся надежным показателем тяжести заболевания [3].

Как видно из табл. 1, при двухнедельном аллоксановом диабете наблюдается понижение количества липидного фосфора в головном мозгу на 480,2 мкг, что составляет 22,8% от исходного уровня. Из указанной разницы 239,0 мкг (почти половина) приходится на долю фосфора лецитинов. Остальное количество убывшего липидного фосфора обеспечивается за счет уменьшения содержания всех фосфолипидных фракций, за исключением У-фосфолипидов, уровень которых, как показали результаты проведенных исследований, наоборот, возрастает на 14,5% от контрольного.

В наших исследованиях не представилась возможность констатировать заметные изменения в содержании общего липидного фосфора в печени белых крыс, страдающих сахарным диабетом.

Несмотря на кажущуюся стабильность в количестве липидного фосфора в печени крыс, больных диабетом, здесь развиваются интересные изменения в соотношениях между отдельными фракциями. Так, например, как явствует из табл. 2, при выраженной картине заболевания наблюдается заметное увеличение содержания сфингомиелинов, серинфосфатидов и полиглицерофосфатидов соответственно на 83,7, 35,6 и 40,0%. Параллельно этому имеет место статистически достоверное уменьшение количества монофосфоинозитфосфатидов и этаноламинфосфатидов на 24,6 и 20,0%, в то время как лецитины не подвергаются чувствительным изменениям ($P=0,2$). В печени животных, страдающих сахарным диабетом, было обнаружено пятно, соответствующее по всем своим показателям У-фосфолипидам нервной ткани. Содержание липид-

Таблица 1

Количественные изменения фосфора индивидуальных и суммарных фосфолипидов головного мозга белых крыс в мкг/г свежей ткани при двухнедельном аллоксановом диабете

Фосфолипиды	Липидный фосфор в мкг/г свежей ткани		% разницы от контроля	Вероятность
	контроль (10)	диабет (10)		
У-фосфолипиды	37,6± 0,46	43,1± 0,37	+14,5	P<0,001
Х-фосфолипиды	61,4± 0,40	56,5± 0,31	- 8,0	P<0,001
Монофосфоинозитфосфатиды .	98,6± 1,27	79,9± 0,97	-19,0	P<0,001
Сфингомиелины	244,0± 5,16	188,0± 3,20	-23,0	P<0,001
Лецитины	830,0±31,00	591,0±19,30	-29,0	P<0,001
Серинфосфатиды	271,0± 2,35	170,0± 2,45	-37,3	P<0,001
Этаноламинфосфатиды	436,0± 4,06	389,0± 5,12	-11,0	P<0,001
Полиглицерофосфатиды . . .	103,0± 1,11	84,5± 1,27	-18,0	P<0,001
Сумма	2081,6	1602,0	-22,8	P<0,001

Таблица 2

Количественные изменения фосфора индивидуальных и суммарных фосфолипидов печени белых крыс в мкг/г свежей ткани при двухнедельном аллоксановом диабете

Фосфолипиды	Липидный фосфор в мкг/г свежей ткани		% разницы от контроля	Вероятность
	контроль (10)	диабет (10)		
У-фосфолипиды	—	47,0± 0,9	—	—
Монофосфоинозитфосфатиды .	103,1± 1,61	77,8± 0,9	-24,6	P<0,001
Сфингомиелины	66,5± 2,61	122,8± 4,4	+83,7	P<0,001
Лецитины	580,0±19,13	531,0±15,0	- 8,5	P=0,2
Серинфосфатиды	70,0± 1,00	94,9± 3,3	+35,6	P<0,001
Этаноламинфосфатиды	275,0± 3,30	213,3± 3,9	-20,0	P<0,001
Полиглицерофосфатиды . . .	56,8± 1,31	80,3± 2,3	+40,0	P<0,001
Сумма	1151,4	1167,1	+ 1,3	

ного фосфора в нем составляет приблизительно 47,0 мкг/г свежей ткани.

На основании этих данных мы рассчитали коэффициенты количественных соотношений между нейтральными и кислыми фосфолипидами, которые, как уже стало известно, обладают определенными различиями в их функциональных назначениях в исследованных тканях. Изучали соотношения сфингомиелинов (СФМ) к Х-фосфолипидам (ХФ), монофосфоинозитфосфатидам (МФИФ), серинфосфатидам (СФ) и полиглицерофосфатидам (ПФ) и в той же последовательности соотношения лецитинов (Л) и этаноламинфосфатидов (ЭФ) к тем же кислым фосфолипидам. При этом мы обращали большое внимание прежде всего на общее

содержание липидного фосфора в нормальной и патологически измененной нервной и печеночной тканях. Было показано, что общее количество липидного фосфора в головном мозгу белых крыс, страдающих аллоксановым диабетом, значительно уменьшается, хотя соотношения между отдельными фракциями не подвергаются заметным колебаниям, и при ознакомлении с показателями вышеупомянутых коэффициентов, приведенными в табл. 3, видно постоянство этих цифр, мало отличающихся от контрольных.

Таблица 3
Величины отношений количеств нейтральных фосфолипидов к кислым (по фосфору) в головном мозгу белых крыс в норме и при аллоксановом диабете

Отношения нейтральных фосфолипидов к кислым	Величины липидного фосфора в мкг/г свежей ткани		Приблизительные коэффициенты	
	контроль	при диабете	контроль	при диабете
СФМ/ХФ	244,0/ 61,4	188,0/ 56,5	4,0	3,3
СФМ/МФИФ	244,0/ 98,6	188,0/ 79,9	2,4	2,3
СФМ/СФ	244,0/271,0	188,0/170,0	0,9	1,1
СФМ/ПФ	244,0/103,0	188,0/ 84,5	2,3	2,2
Л/ХФ	830,0/ 61,4	591,0/ 56,5	13,5	10,4
Л/МФИФ	830,0/ 98,6	591,0/ 79,9	8,4	7,4
Л/СФ	830,0/271,0	591,0/170,0	3,0	3,5
Л/ПФ	830,0/103,0	591,0/ 84,0	8,0	7,0
ЭФ/ХФ	436,6/ 61,4	398,0/ 56,5	7,1	7,0
ЭФ/МФИФ	436,6/ 98,6	389,0/ 79,9	4,4	4,8
ЭФ/СФ	436,6/271,0	389,0/170,0	1,6	2,3
ЭФ/ПФ	436,6/103,0	389,0/ 84,5	4,2	4,6

На основании результатов проведенных исследований мы склонны заключить, что, хотя и заболевание прогрессирует и это сопровождается понижением уровня фосфора суммарных фосфолипидов, тем не менее отмечается закономерно повторяющаяся картина количественной стабильности удельного веса отдельных липидных представителей в отношении друг к другу, что, по-видимому, играет решающую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности нервной ткани и, вероятно, поддерживается организмом в течение, возможно, длительного периода, несмотря на тяжесть заболевания.

Как видно из данных, приведенных в табл. 4, коэффициенты СМФ/МФИФ, СМФ/СФ и СФМ/ПФ в печеночной ткани животных, больных диабетом, в отличие от нормы, соответственно возрастают на 150, 44 и 36%, что свидетельствует об относительном понижении количества МФИФ, СФ и ПФ по сравнению с содержанием СФМ в патологически измененной печени. Коэффициент Л/МФИФ также возрастает на 25%, а величина ЭФ/МФИФ не демонстрирует каких-либо заметных изменений. Что же касается коэффициентов Л/СФ, Л/ПФ, ЭФ/СФ и ЭФ/ПФ, то они уменьшаются соответственно на 30, 36, 45 и 46% и указывают на относительное увеличение удельного веса СФ и ПФ по отношению к Л и ЭФ в печени больных животных.

Таблица 4

Величины отношений количеств нейтральных фосфолипидов к кислотным (по фосфору) в печени белых крыс в норме и при аллоксановом диабете

Отношения нейтральных фосфолипидов к кислотным	Величины липидного фосфора в мкг/г свежей ткани		Приблизительные коэффициенты	
	контроль	при диабете	контроль	при диабете
СФМ/МФИФ	66,5/103,1	122,8/77,8	0,6	1,5
СФМ/СФ	66,5/ 70,0	122,8/94,9	0,9	1,3
СФМ/ПФ	66,5/ 56,8	122,8/80,3	1,1	1,5
Л/МФИФ	580,0/103,1	531,0/77,8	5,6	7,0
Л/СФ	580,0/ 70,0	531,0/94,9	8,0	5,6
Л/ПФ	580,0/ 56,8	531,0/80,3	10,2	6,6
ЭФ/МФИФ	275,0/103,1	213,3/77,8	2,6	2,7
ЭФ/СФ	275,0/ 70,0	213,3/94,9	4,0	2,2
ЭФ/ПФ	275,0/ 56,8	213,3/80,3	4,8	2,6

По ходу наших исследований, у четырех подопытных животных отмечалось особенно четкое проявление реакции Лестраде, что свидетельствовало о глубине нарушений, происходящих в жировом обмене белых крыс, страдающих сахарным диабетом. В связи с этим представляло определенный интерес изучение изменений фосфолипидного состава в цельной крови больных животных. При двух-восьминедельном аллоксановом диабете липидный фосфор крови белых крыс возрастает почти вдвое, с 89,2 мкг/мл до 182,0 мкг/мл, т. е. на 92,8 мкг/мл, составляющие 104%, от исходного уровня (табл. 5). Примечательно, что основную

Таблица 5

Количественные изменения фосфора индивидуальных и суммарных фосфолипидов цельной крови белых крыс в мкг/мл при двух-восьминедельном аллоксановом диабете

Фосфолипиды	Липидный фосфор в мкг/мл цельной крови		% разницы от контроля	Вероятность
	контроль (10)	диабет (4)		
Неидентифицир. фосфолипиды	1,5±0,2	2,92±0,4	+ 94,6	0,05>P>0,025
Лизолецитины	5,7±1,0	11,50±1,1	+102,4	P=0,01
Монофосфоинозитфосфатиды	3,1±0,8	16,00±1,3	+416,0	P=0,01
Сфингомиелины	13,9±9,1	26,00±1,5	+ 87,0	P<0,005
Лецитины	52,9±6,0	107,50±7,5	+103,2	P<0,001
Серинфосфатиды	3,9±0,9	5,58±0,3	+ 43,0	P=0,2
Этаноламинфосфатиды . . .	8,2±1,1	12,50±0,5	+ 52,4	P=0,01
Сумма	89,2	182,00	+104,0	

часть этого прироста составляет фосфор лецитинов, увеличившийся на 54,6 мкг/мл, т. е. на 103,2%. Далее, на 87% возрастает уровень сфингомиелинов и др. фракций фосфолипидов. Количество монофосфоинозитфосфатидов заметно увеличивается с 3,1 мкг/мл до 16,0 мкг/мл, т. е. на

12,9 мкг/мл, составляющие 416% от нормы. На основании этих данных становится очевидным резкое увеличение содержания всех без исключения фракций фосфолипидов в крови животных, больных диабетом; известно, что при этом происходит наводнение крови и другими липидами, придающими ей характерный оранжево-красный оттенок.

Изучение коэффициентов отношений количеств нейтральных фосфолипидов к кислым в нормальной и патологически измененной крови позволило выявить закономерные сдвиги. Так, например, согласно результатам наших исследований, аллоксановый диабет не вызывает заметных изменений в величине коэффициентов лизолецитинов (ЛЛ)/неидентифицированного фосфолипида (НФ), СФМ/НФ, Л/НФ, ЭФ/СФ, а коэффициент ЭФ/НФ уменьшается всего на 23,6% (табл. 6). Таким образом, эти величины свидетельствуют о сохранении количественных взаимоотношений между всеми нейтральными фосфолипидами и неидентифицированным фосфолипидом цельной крови, имеющим кислую природу. Примечательно резкое изменение удельного веса монофосфоинозитфосфатидов по сравнению с уровнем нейтральных фосфолипидов, выразившееся в чувствительном уменьшении коэффициентов ЛЛ/МФИФ, СФМ/МФИФ, Л/МФИФ и ЭФ/МФИФ соответственно на 40, 64, 4, 60 и 71,5%. Эти данные указывают на относительное увеличение количества монофосфоинозитфосфатидов в крови больных животных. Наоборот, серинфосфатиды при этом демонстрируют картину противоположного характера, в связи с чем коэффициенты ЛЛ/СФ, СФМ/СФ и Л/СФ возрастают на 33,3, 28,0 и 47,7%.

Таблица 6
Величины отношений количеств нейтральных фосфолипидов к кислым (по фосфору) в цельной крови белых крыс в норме и при аллоксановом диабете

Отношения нейтральных фосфолипидов к кислым	Величины липидного фосфора в мкг/мл цельной крови		Приблизительные коэффициенты	
	контроль	при диабете	контроль	при диабете
ЛЛ/НФ	5,7/1,5	11,5/ 2,92	3,8	4,0
ЛЛ/МФИФ	5,7/3,1	11,5/16,00	1,8	0,7
ЛЛ/СФ	5,7/3,9	11,5/ 5,58	1,5	2,0
СФМ/НФ	13,9/1,5	26,0/ 2,92	9,0	8,9
СФМ/МФИФ	13,9/3,1	26,0/16,00	4,5	1,6
СФМ/СФ	13,9/3,9	26,0/ 5,58	3,6	4,6
Л/НФ	52,9/1,5	107,5/ 2,92	35,0	36,8
Л/МФИФ	52,9/3,1	107,5/16,00	17,0	6,7
Л/СФ	52,9/3,9	107,5/ 5,58	13,0	19,2
ЭФ/НФ	8,2/1,5	12,5/ 2,92	5,5	4,2
ЭФ/МФИФ	8,2/3,1	12,5/16,00	2,7	0,77
ЭФ/СФ	8,2/3,9	12,5/ 5,58	2,1	2,2

Проведенные исследования позволяют обнаружить определенные количественные сдвиги, наблюдающиеся в уровне суммарных и индиви-

дуальных фосфолипидов головного мозга, печени и цельной крови белых крыс при тяжелых формах аллоксанового диабета.

Большой экспериментальный материал свидетельствует о значительном уменьшении количества общего липидного фосфора в нервной ткани больных животных ($-22,8\%$) с определенной реакцией со стороны уровня индивидуальных фосфолипидов, что, по-видимому, можно объяснить резким нарушением процессов синтеза в головном мозгу в целом, и фосфолипидов в частности. Нарушение синтетических реакций в нервной ткани при аллоксановом диабете, по всей вероятности, следует связывать с резким подавлением окислительных процессов нервной ткани.

Добытый нами фактический материал показывает кажущееся постоянство в содержании липидного фосфора печени животных, страдающих сахарным диабетом. В его основе обнаруживаются закономерные межфракционные изменения в содержании отдельных видов фосфолипидов, что, очевидно, является проявлением своеобразной перестройки в обмене веществ организма. Описанные отклонения в нормальном метаболизме исследованных тканей в условиях патологии следует рассматривать как необходимую реакцию организма, направленную на максимальное сохранение нормального потенциала обменных процессов.

Наши исследования показали резкое увеличение содержания общего липидного фосфора в цельной крови животных, страдающих сахарным диабетом, и этот сдвиг в основном обеспечивается за счет лецитинов. С другой стороны, несмотря на заметное возрастание уровня неидентифицированного фосфолипида в цельной крови ($+94,6\%$) его удельный вес не изменяется в общей сумме фосфолипидов крови, что свидетельствует о сохранении количественной пропорциональности между отдельными фракциями фосфолипидов. Таким образом, о возникновении и прогрессировании патологического процесса в исследованных тканях не достаточно судить по одному только изменению абсолютного уровня веществ, в частности фосфолипидов; при этом большое значение следует придавать изменениям в соотношениях между количествами индивидуальных фосфолипидов по соответствующим коэффициентам. Мы наблюдали закономерное уменьшение уровня инозитсодержащих фосфолипидов в головном мозгу и печени белых крыс при одновременном, сильно выраженном увеличении их содержания в цельной крови ($+416\%$).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о чувствительном нарушении метаболических процессов в организме животных, страдающих аллоксановым диабетом со своеобразными изменениями в метаболизме липидов, в частности фосфолипидов.

В ы в о д ы

1. Экспериментальный аллоксановый диабет у белых крыс характеризуется значительным уменьшением уровня липидного фосфора в нервной ткани, увеличением его количества в цельной крови и неизменением в печени.

Биологический журнал Армении, XXI, № 4—3

2. Описанный эффект, наблюдаемый со стороны содержания суммарного липидного фосфора в исследованных тканях и цельной крови при двух-восьминедельном аллоксановом диабете, сопровождается определенными сдвигами в количественных соотношениях отдельных фосфолипидов.

3. Полученный нами фактический материал свидетельствует о проявлении своеобразной реакции больного диабетом организма в отношении максимального сохранения удельного веса индивидуальных фосфолипидов в общей сумме этих веществ, независимо от тяжести заболевания, это указывает на их важную в функциональном отношении роль в обеспечении нормального течения метаболических процессов в условиях экспериментального аллоксанового диабета.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 30.XII 1967 г.

Կ. Գ. ՂԱՐԱԳԵԶՅԱՆ

ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ, ԼՅԱՐԴԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ԱՂՈՔՍԱՆԱՅԻՆ ՇԱՔԱՐԱԽՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս շաքարախտային կենդանիների գլխուղեղում նկատելի ($-22,8\%$) գումարային լիպիդային ֆոսֆորի իջեցում, որն ըստ երևույթին արդյունք է համապատասխան հակապիստեմինսուլինային ապարատի վնասման հետևանքով վրա հասնող ադրենալային սիստեմի ակտիվացման: Լյարդի գումարային լիպիդային ֆոսֆորը ցուցադրում է հարաբերական կայունության պատկեր, որի տակ բողբոջվում են հետաքրքրական միջֆրակցիոն փոփոխություններ, որոնք, ըստ երևույթին, անհրաժեշտ են շաքարախտի պայմաններում մի քանի մետաբոլիկ պրոցեսների ապահովման համար:

Ծանր ալոքսանային շաքարախտի ժամանակ նկատվում են հիվանդ կենդանիների ամբողջական արյան ֆոսֆոլիպիդների մակարդակի տարբեր աստիճանի տատանումներ: Շաքարախտային կենդանիների արյան ոչ իդենտիֆիկացված ֆոսֆոլիպիդի քանակության ավելացումը ($-94,6\%$) չի փոխում նրա տեսակարար կշիռը համապատասխան տեղաշարժերի ենթարկվող ֆոսֆոլիպիդների ընդհանուր գումարում: Ալոքսանային շաքարախտի ժամանակ սպիտակ առնետների ամբողջական արյան մեջ նկատվում է մոնոֆոսֆոնուդիատֆոսֆատաղների պարունակության խիստ ավելացում և սերինֆոսֆատիդների մակարդակի իջեցում:

Ծանր ալոքսանային շաքարախտի ժամանակ ինոզիտ պարունակող ֆոսֆոլիպիդների մակարդակը ներվային և լյարդային հյուսվածքներում իջնում է:

իսկ ամբողջական արյան մեջ՝ ավելանում, որը վկայում է ախտահարված օրգանիզմի տարրեր հյուսվածքներում մետաբոլիկ պրոցեսների ակտիվության խիստ խախտումների մասին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Егян В. Б. Вопросы биохимии мозга, Изд. АН АрмССР, Ереван, т. III, 1967.
2. Лейтес С. М., Павлов Г. Т. Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 25, 5, 1948.
3. Тодоров Й. Клинические и лабораторные исследования в медицине, изд. Медицина и физкультура, София, 1963.
4. Lazakov V. Proc. Soc. Exptl. Biol., vol. 64, 4, p. 441, 1946.