

УДК 612.015.32+616.33

БИОХИМИЯ

Академик АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыан, К. Г. Карагезян,
 В. Б. Егян, О. М. Амирханян, Г. А. Туршян,
 Л. Т. Амирханян, Г. Е. Акопян

Сдвиги некоторых сторон фосфолипидного и
 углеводно-азотистого обмена в мозге собаки при
 аллоксановом диабете

(Представлено 17/V 1974)

Диабет характеризуется развитием глубоких метаболических расстройств, усугубляющихся при критических формах заболевания.

Известно о важной функциональной роли ФЛ* и аминокислот, выступающих в качестве резервов энергии для нервной ткани (¹⁻³). В связи с этим представляло интерес изучить особенности изменений в содержании отдельных фракций ФЛ и их суммы, Г, КГК, ПК, ГТ, Ц и М при аллоксановом диабете. Особый интерес представляло выявление в головном мозге млекопитающих механизмов, обуславливающих высокий уровень М (^{4,5}), что не может рассматриваться здесь как результат нейтрализации аммиака, ввиду отсутствия в мозге ферментных систем, катализирующих образование Ц.

В качестве хронической экспериментальной модели, позволяющей наблюдать за прижизненно совершающимися метаболическими процессами в головном мозге, был использован метод АВР (⁶). Исследования были проведены на 3-х собаках-самцах, предварительно оперированных по выведению общей сонной артерии в кожный валик и односторонней изоляции наружной яремной вены от всех своих ответвлений, кроме задне-лицевой ветви, сообщаемой с поперечными синусами мозга. Пробы крови из наружной яремной вены брали на 14—17 сек позже, чем из сонной артерии. Указанный интервал времени соответствовал периоду полной циркуляции крови в головном мозге (⁷).

Диабет вызывали путем внутривенных инъекций раствора аллоксана, приготовленного на ацетатном буфере (РН 4,5) из расчета 70—90 мг/кг живого веса (⁸).

* ФЛ—фосфолипиды, Г—глюкоза, КГК—кетоглутаровая кислота, ПК—пиридин-ноградная кислота, ГТ—глутамин, Ц—цитруллин, М—мочевина, АВР—артерио-венозная разница, К НФЛ/КФЛ—коэффициент отношения суммы нейтральных ФЛ к сумме кислых ФЛ.

Количественное определение ФЛ производили по Маринетти и Стотцу (⁹), в модификации Смирнова и сотрудников (¹⁰) и Карагезяна (¹¹), Г—по Дюмазеру, КГК и ПК—по Тарве (¹²), аммиака ГТ после его 10-минутного гидролиза в 2н, растворе серной кислоты и М после ее 30-минутного ферментативного расщепления—по Гирамихи (¹³).

Результаты контрольной серии исследований установили отсутствие АВР в содержании ФЛ цельной крови и в величине К НФЛ/КФЛ в артериальной и венозной крови, составившими соответственно 10,2 и 10,1.

При диабете (табл. 1), характеризующемся картиной резкого истощения (потеря первоначального веса примерно на 60%), имеет место развитие отрицательной АВР в общем содержании ФЛ (повышение уровня указанных соединений в крови, питающей головной мозг на 43%, а в крови, оттекающей от него, в значительно большей степени—на 65%). Описанные артериовенозные изменения в содержании ФЛ при диабете сопровождаются чувствительными сдвигами в количественных соотношениях между различными представителями их, чему, по современным воззрениям (^{14,15}), придается важное значение в обеспечении функциональной активности данного органа, главным образом ЦНС. Согласно полученным результатам, при диабете отмечается уменьшение величины изученного К НФЛ/КФЛ в крови, питающей головной мозг, приблизительно в 2,5 раза (от 10,2 до 4,2) и в крови, оттекающей от него, в 1,5 раза (от 10,1 до 7,0). Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований (¹⁶), свидетельствующими о заметном уменьшении общей суммы ФЛ в головном мозге белых крыс с аллоксановым диабетом, главным образом за счет НФЛ. Однако, в отличие от описанных сдвигов в крови, в мозговой ткани отмечается стабилизация изученных К НФЛ/КФЛ в пределах контрольных показателей. Это еще раз подчеркивает важное значение фактора постоянства не только в качественном, но и количественном наборе ФЛ в обеспечении функциональной активности головного мозга, поддерживаемой с помощью соответствующих компенсаторно-приспособительных механизмов.

Наряду с возрастанием абсолютного уровня ФЛ в крови обеих систем при диабете процентное содержание НФЛ в общей сумме ФЛ оказывается чувствительно пониженным, а «удельный вес» КФЛ, наоборот, заметно возросшим. Описанные артериовенозные сдвиги в количестве ФЛ при отмечаемом кризисе энергетического баланса являются в основном следствием активирования в головном мозге процессов высвобождения их из комплексов с белками и углеводами, но не результатом интенсификации процессов фосфатидогенеза. Дальнейшая судьба освобождающихся из указанных комплексов ФЛ, главным образом НФЛ, предопределяется с одной стороны, частичным выделением их в кровь, оттекающую от головного мозга, с другой—последующим вовлечением указанных соединений в реакции липолиза, в качестве потенциальных источников энергии, что и следует считать основной причиной убыли НФЛ в мозговой ткани, отмеченной в ранее проведенных иссле-

дованиях Карагезяна (17). Активирование липолитических реакций в головном мозге при диабете следует расценивать как повышение функциональной деятельности соответствующих фосфолипаз, катализирующих процесс расщепления указанных соединений и создающих благоприятные обстоятельства к использованию некоторых продуктов гидро-

Таблица 1

Количественные изменения в содержании липидного фосфора (в мкг/мл), глюкозы, α-кетоглutarовой и пировиноградной кислот, глутаминна, цитруллинна и мочевины (в мг%) в крови сонной артерии и наружной яремной вены при аллоксановом диабете у собак

Показатели	К о н т р о л ь (40)			Д и а б е т (40)		
	сонная артерия	яремная вена	величина* АВР	сонная артерия	яремная вена	величина* АВР
неидентифицированные ФЛ (НФЛ)	1.5	1.3	+0.2	6.9	5.4	+ 1.5
лизолецитины (ЛЛ)	5.0	4.6	+0.4	9.5	11.8	— 2.3
монофосфолипиды (МФИ)	2.5	2.6	—0.1	8.1	5.9	+ 2.2
сфингомиелины (СФМ)	13.5	12.9	+0.6	16.6	20.7	— 4.1
лецитины (Л)	52.3	51.3	+1.0	64.4	77.5	—13.1
серинфосфолипиды (СФЛ)	3.5	3.6	—0.1	8.3	6.0	+ 2.3
этанолэминфосфолипиды (ЭФЛ)	6.8	7.4	—0.6	7.8	10.8	— 3.0
суммарные ФЛ	85.1	83.7	+1.4	121.6	138.1	—16.5
сумма НФЛ (ЛЛ+СФМ+Л+ЭФЛ)	77.6	76.2	+1.4	98.3	120.8	—22.5
сумма КФЛ (НФЛ+МФИ+СФЛ)	7.5	7.5	0	23.3	17.3	+ 6.0
К НФЛ/КФЛ	10.2	10.1	+0.1	4.2	7.0	— 2.8
Глюкоза	70.0	62.0	+8.0	422.0	425.0	— 3.0
кетоглutarовая кислота	0.16	0.15	+0.01	0.41	0.51	— 0.1
пировиноградная кислота	0.56	0.53	+0.03	0.82	1.11	— 0.29
глутамин	5.05	4.93	+0.12	13.07	14.02	— 0.95
цитруллин	2.37	2.22	+0.15	1.66	1.62	+ 0.04
мочевина	14.22	14.70	—0.48	41.65	43.51	— 1.86

* Знаки + и — означают—положительная и отрицательная АВР соответственно, т. е. количественное превалирование исследуемого вещества либо в крови, питающей головной мозг, либо в крови, оттекающей от него.

лиза их (глицерин, жирные кислоты) в окислительных реакциях нервной ткани в условиях дефицита основного энергетического субстрата головного мозга—Г. Усиление липолитических реакций при диабете, согласно мнению Бунятяна (18), в определенной степени обуславливается стимулированием деятельности адреналовой системы на фоне угнетения функции лангергансового аппарата; при этом имеется в виду срыв существующего в норме функционального уравнивания между указанными системами. Необходимость в использовании побочных источников энергии мозгом при диабете продиктована расстройствами

систем, обеспечивающих реакции утилизации глюкозы нервными клетками. Об этом в частности свидетельствуют результаты исследований Егян и сотрудников, приведенные в настоящей работе, согласно которым при диабете имеет место чрезвычайно резкое (более, чем в 6 раз) повышение уровня Г в крови обеих исследованных систем, составляющего соответственно для крови, питающей головной мозг и оттекающей от него 422,0 и 425,0 мг%. Следовательно, можно заключить, что в условиях максимального ограничения возможностей потребления Г головным мозгом при диабете происходит компенсаторное вовлечение в окислительные процессы ряда потенциальных источников энергии в том числе и отмеченных выше метаболитов фосфолипидного обмена. Вышесказанное в определенной степени объясняет и отмечающуюся в настоящем исследовании картину отрицательной АВР в содержании КГК и ПК. По-видимому, описанный сдвиг в содержании указанных соединений, можно рассматривать как косвенное доказательство к имеющей место интенсификации процессов распада липондов и белков в мозговой ткани на фоне острого дефицита основного энергетического субстрата ее—Г. Аналогичным образом могут быть интерпретированы и результаты по количественному возрастанию содержания ГТ в крови в общем и особенно в крови, оттекающей от головного мозга (приблизительно в 2,5 раза по сравнению с контролем). По всей вероятности, отмечающееся при диабете резкое истощение организма является следствием чувствительного активирования процессов протеолиза, в частности в головном мозге, с последующим вовлечением свободных аминокислот в реакции энергетического обмена, сопровождающиеся выходом большого количества аммиака, нейтрализующегося частично путем образования ГТ, который в определенных количествах выделяется мозгом в оттекающую от него кровь.

Согласно полученным данным, развитие заболевания сопровождается одновременным чувствительным понижением уровня Ц в крови обеих систем и падением степени поглощения его мозговой тканью. Несмотря на это обнаруживается параллельное, почти трехкратное увеличение уровня М в крови. Исходя из отмеченного факта заметного лимитирования ресурсов Ц в головном мозге, выход некоторого количества М вызывает несомненный интерес в отношении объяснения возможных механизмов, обуславливающих этот эффект. В связи с отмеченным необходимо учитывать укоренившееся мнение относительно отсутствия в мозге ферментных систем (¹⁹), катализирующих реакцию образования Ц. Предполагается экзогенное поступление Ц в мозг, где при активном участии аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукциназы и аргиназы он превращается в М. Несмотря на отмеченное выше торможение процесса транспорта Ц из крови в головной мозг при диабете, уровень М здесь неуклонно растет (²⁰) и это сопровождается одновременным интенсивным выделением М в периферический кровоток. В настоящее время считается признанным комплексование М, поступающей в мозг

извие, с белками. По всей вероятности, роль образующихся комплексов в функциональной активности мозговой ткани весьма значительна, особенно в условиях патологии. Наконец, не исключено также существование в головном мозге других путей биосинтеза М, слабо выраженных в нормально функционирующем организме и активирующихся с развитием патологического процесса в результате сложнейших компенсаторно-приспособительных пертурбаций. Высокий уровень М в мозге при диабете на фоне понижения уровня Ц в крови до минимального говорит также в пользу возможного существования здесь самостоятельно действующей системы мочевинообразования. Необходимость в поддержании содержания М в мозговой ткани на высоком уровне, проявляющаяся при диабете, настраивает на более обстоятельное изучение стабилизирующей роли этого соединения, в частности дегидратирующих свойств его при патологических состояниях, характеризующихся развитием отеков мозга.

Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ ակադեմիկոս Հ. Խ. ՐՈՒՆՅԱՆՔԱՆ, Կ. Գ. ՂԱՐԱԿՅԱՆՔԱՆ,
Վ. Բ. ԵՂՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՄԻՐԵԱՆՅԱՆ, Գ. Ա. ԹՈՒՐՇՅԱՆ,
Վ. Բ. ԱՄԻՐԵԱՆՅԱՆ, Գ. Խ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Ֆոսֆոլիպիդային, ածխաջրատ-ազոտային փոխանակության մի Դանի կողմերի տեղաշարժերը շան գլխուխեղում ալոստանային դիարետի ժամանակ

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին, որ ալոստանային դիարետի ժամանակ գլյուկոզայի մակարդակն արյան մեջ բարձրանում է 4—6 անգամ, իսկ նրա կլանումն ուղեղի կողմից խիստ նվազում է, մինչդեռ այդ նույն ժամանակ դիտվում է ընդհանուր և առանձին ֆոսֆոլիպիդների, կետոթթուների և գլյուտամինի քանակների մեծացում և նրանց արտազատում ուղեղի կողմից: Ցիտրուլինի մակարդակն արյան մեջ և նրա կլանումն ուղեղի կողմից ընկնում է, իսկ այդ նույն պայմաններում միզանյութի մակարդակը խիստ մեծանում է, որը և արտազատվում է ուղեղի կողմից: Այս երևույթը թույլ է տալիս մեզ մտածելու, որ միզանյութի սինթեզն ուղեղում չի ընթանում միայն ներհոսող ցիտրուլինի հաշվին և, որ այն կարող է սինթեզվել այլ ճանապարհով:

Հետազոտման արժանի է նաև այն փաստը, որ երբ ուղեղում նվազում է գլյուկոզայի կլանման պրոցեսը, որի հետևանքով առաջանում է էներգիայի դեֆիցիտ, որպես պոտենցիալ էներգիայի աղբյուր հանդես են գալիս ֆոսֆոլիպիդները և ամինաթթուները:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԴԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ I. G. Aboud and A. Gelger, Am. J. Physiol., 182, 557 (1955). ² A. Gelger, Physiol. Rev., 38, 17 (1958). ³ H. G. Klauff and F. J. Bock, J. Neurochemistry, 6, 171, (1961). ⁴ Г. Х. Бунятыан, М. А. Давтян, Вопросы биохимии мозга, изд. АН Арм. ССР, т. 1, 97 (1964). ⁵ Г. Х. Бунятыан, М. А. Давтян, Вопросы биохимии мозга, изд. АН Арм. ССР, т. 1, 105, 1964. ⁶ А. А. Кедров, А. И. Науменко, З. Я. Дегтярева, Бюлл. эксперим. биол. и мед., т. 9, 10, 1964. ⁷ В. Б. Егян, Известия АН Арм. ССР (биол. науки), т. 13, 43 (1960). ⁸ М. И. Мамиконян, Пробл. эндокринолог. и гормонотер., 10, 111, 1964. ⁹ G. V. Marinetti and E. Stoltz, Biochim. Biophys. Acta, 21, 168 (1956). ¹⁰ А. А. Смирнов, Е. В. Чирковская, К. Г. Манукян, 26, 6, 1027 (1961). ¹¹ К. Г. Карагезян, Лабор. дело, 1, 3, 1969. ¹² У. С. Тарве, Третья Всесоюзн. конф. по биохимии нервной системы (сб. докладов), 27, 1964. ¹³ O. Hiro-michi, F. Setsuro and K. Yuzo. The Tokushima J. Exptl. Med., 12, 11, 1965. ¹⁴ Е. М. Крепс, в кн. Биохимия и функция нервной системы, Л., 134, 1967. ¹⁵ Е. М. Крепс, Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира, Ба-ловские чтения ХХП*, Л., 1967. ¹⁶ К. Г. Карагезян, Биологический журнал Арме-нии, АН Арм. ССР, 21, 4, 28 (1968). ¹⁷ К. Г. Карагезян, Докторская диссертация, Ереван, 1968. ¹⁸ Г. Х. Бунятыан, Вопросы биохимии, изд. АН Арм. ССР, 1, 5 (1960). ¹⁹ H. Ch. Bunlalian and M. A. Davtian, J. Neurochemistry, 13, 743, 1966. ²⁰ В. Б. Егян, Г. Е. Аколян, Вопросы биохимии мозга, изд. АН Арм. ССР, 3, 329 (1967).