

Н. Г. ХУМАРЯН, Р. С. МАМИКОНЯН

О РОЛИ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Нормальная регуляция уровня сахара в крови представляет весьма сложный процесс, в который вовлекается целый ряд органов и систем. Эта регуляция принимает более сложный характер при сахарном диабете.

Углеводный обмен при диабете интенсивно изучается во многих лабораториях мира, но многие вопросы не окончательно выяснены. Предпосылкой к изучению влияния гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на содержание сахара в крови у больных сахарным диабетом явились обнаруженные Г. Х. Бунятяном и сотр. [3, 6] данные, свидетельствующие, что ГАМК ускоряет транспорт глюкозы в мышечную, жировую и хрящевую ткани. Известно, что ускорение транспорта глюкозы в ткани является одним из основных механизмов в гипогликемическом действии инсулина [10, 17]. Наряду с этим установлено важное значение ГАМК в эффектах центрального торможения [8, 14, 15]. Ингибиторное действие ГАМК объясняют специфическим повышением проницаемости нервных мембран для ионов K^+ и Cl [9, 11]. Известно, что на фоне тормозных процессов головного мозга значительные изменения претерпевает действие инсулина [1, 2]. Наряду с тормозящим действием ГАМК на кору млекопитающих обнаружен небольшой возбуждающий эффект ее на подкорковые образования, относящиеся к ретикулярной формации [9]. Обнаружен и некоторый гипергликемический и гликогенолитический эффект ГАМК, проявляющийся в определенных условиях. Этот эффект не наблюдается при истощении у животных запасов гликогена в печени, у адреналэктомированных и находящихся под наркозом (нембутал) животных [5] и на фоне блокирования симпатoadреналовой системы симпатолитиками (дигидроэрготамин) [7]. Установлено также гипотензивное действие ГАМК. На основании ряда данных по анализу гипотензивных эффектов ГАМК была выдвинута гипотеза, что влияние ГАМК связано с выделением ацетилхолина холинэргическими нервами. [18]. Убедительные результаты получены в отношении влияния ГАМК на холинэстеразную активность различных отделов гипоталамуса [4], что косвенным образом свидетельствует об увеличении количества ацетилхолина. Известно, что ацетилхолину принадлежит важное значение в гормональной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы [13, 16].

В связи с приведенными литературными данными представляло интерес выяснить влияние ГАМК на содержание сахара в крови у больных сахарным диабетом.

Под нашим наблюдением находилось 50 больных сахарным диабетом разной степени тяжести и разных возрастных групп и 20 здоровых людей. ГАМК вводили внутривенно в количестве 2—4 мг, растворенных в 1 мл физиологического раствора.

Зарубежные исследователи [12, 20] в различных случаях применяли значительно большие дозы ГАМК. У людей, получавших 0,1—2 мг/кг ГАМК в виде инъекций или 0,8 г/кг внутрь ежедневно в течение 3-х месяцев и более, наблюдался ряд болезненных ощущений, которые спустя несколько недель при продолжающемся ежедневном введении ГАМК исчезали. Выбор дозы для наших исследований имел основанием данные Г. Х. Бунятына и сотр., свидетельствующие об ускорении транспорта глюкозы в ткани при применении очень небольших, по сравнению с вышеприведенными, количеств ГАМК— $1 \cdot 10^{-2}$ мкмоль/мл (примерно 1 мкг/мл). Такое количество по своему действию не уступало 0,1 ед. инсулина в мл, а большие дозы вызывали противоположное действие. До инъекции указанных доз ГАМК и через 5—10—20—40 и 60 мин. после инъекции в периферической крови определяли содержание сахара по методу Хагедорна-Йенсена в модификации Дюмазера. Контролем служила гликемическая кривая, полученная после инъекции 1 мл физиологического раствора. Наряду с исследованием гликемической кривой после инъекции ГАМК в те же интервалы времени измеряли артериальное давление крови, подсчитывали пульс и частоту дыхания. Исследования проводили утром натощак в условиях стационара.

Результаты исследований показали, что у людей с нормальным содержанием сахара в крови инъекция 2—4 мг ГАМК заметно не отражается на уровне гликемии.

У больных сахарным диабетом под влиянием таких же доз ГАМК отмечались определенные сдвиги в содержании сахара в крови, направленные и в сторону понижения и в сторону повышения. Представленные в таблице 1 гликемические кривые иллюстрируют различное у разных больных действие ГАМК на уровень гликемии. Эти кривые типичны и для других больных соответствующих групп. Приведенные в примерах 1, 2, 3 и 4 данные показывают, что спустя 5—10 мин. после инъекции ГАМК сахар крови значительно падает от исходных величин—на 60—58—57 и 43 мг%. Понижение сахара крови под влиянием ГАМК более отчетливо видно на фоне контрольных исследований, когда взамен раствора ГАМК вводили физиологический раствор. При этом обычно количество сахара крови несколько повышалось. Следует, однако, отметить, что гипогликемическое действие ГАМК длилось не более 10—20 мин. и сахар крови возвращался к исходному уровню. Понижение сахара крови при введении ГАМК было отмечено у 27 больных из 50 обследованных (54% случаев), у 16 из которых он понизился на 60—30 мг%, у одиннадцати больных на 29—20 мг%. Представляет интерес, что у небольшой группы больных (7 чел.) при инъекции ГАМК отмечалось повышение уровня гликемии. Как видно из данных, представленных в таблице (пр. 5, 6, 7, 8), при инъекции физиологического раствора увеличе-

Таблица 1

Влияние ГАМК на содержание сахара в крови при сахарном диабете

Возраст больных	Введено	Содержание сахара в крови (мг ‰)					Изменения		
		исходное	через минут					абсолютное число	‰
			5	10	20	40	60		
32	физ. р-р	297	312	316	313	298	291	+19	6,39
	ГАМК	309	296	265	251	255	259	-58	18,76
52	физ. р-р	208	215	226	213	192	198	+18	8,64
	ГАМК	249	210	206	223	254	243	-43	17,3
52	физ. р-р	244	257	261	256	238	231	+17	6,99
	ГАМК	239	217	182	226	217	223	-57	23,84
20	физ. р-р	183	202	201	193	181	176	+19	10,5
	ГАМК	174	114	132	166	203	191	-60	34,5
18	физ. р-р	217	222	225	221	218	211	+8	3,68
	ГАМК	229	243	278	262	239	223	+49	21,39
57	физ. р-р	243	252	244	239	290	238	+9	3,77
	ГАМК	212	245	227	232	204	211	+33	16,06
41	физ. р-р	143	150	150	146	142	139	+7	4,89
	ГАМК	150	152	151	189	199	172	+49	32,66
33	физ. р-р	145	149	146	143	139	132	-9	6,2
	ГАМК	137	165	170	172	162	156	+35	25,54
34	физ. р-р	290	299	296	283	285	282	+9	3,01
	ГАМК	313	300	308	325	321	315	-13	4,12
36	физ. р-р	221	232	226	224	219	212	+11	4,98
	ГАМК	244	244	245	228	244	235	-16	6,55

ние концентрации сахара в крови не превышает 19 мг ‰, в то время как при инъекции ГАМК гликемия увеличивается на 49—35 мг ‰. В ряде случаев (32% больных, пр. 9, 10) при инъекции ГАМК колебания уровня гликемии не выходили за пределы цифр, наблюдающихся при контрольных исследованиях, ± 19 мг ‰.

Заслуживают внимания данные, полученные при совместном введении ГАМК и инсулина. Такие исследования проводили обычно на фоне третьего часа действия инсулина, исходя из того, что понижение сахара крови при подкожном введении инсулина достигает своего максимума через 2—5 ч. 2 мг ГАМК инъецировали через 120 мин. после подкожного введения 12 ед. инсулина и через те же промежутки времени, как при изучении действия одной ГАМК на уровень гликемии, исследовали содержание сахара в крови. Контролем для этой серии исследований служили инсулиновые кривые сахара крови без введения ГАМК. Результаты исследований показали, что в ряде случаев ГАМК усиливает гипогликемическое действие инсулина. Из клинических проявлений, наблюдавшихся при инъекции ГАМК, следует указать на покраснение лица, урежение дыхания, ощущение покалывания, общую слабость, тошноту, неприятный вкус во рту и неприятные ощущения в области сердца, бра-

дикардию или иногда тахикардию, а также тенденцию к понижению уровня кровяного давления. Важно отметить, что упомянутые симптомы появлялись иногда в процессе инъекции ГАМК либо сразу после окончания инъекции, держались несколько минут и исчезали. Эти симптомы наблюдались не у всех больных. Часто нам удавалось избежать их очень медленным введением ГАМК. Эти данные свидетельствуют, что действие ГАМК на органы и системы организма происходит очень быстро после ее введения. Отсюда следует, что исследование различных сторон обмена при введении ГАМК необходимо проводить с первых минут, чтобы иметь более верное представление о многогранном действии этого малоизученного соединения.

Для иллюстрации приведем несколько историй болезней.

Больной Э. К., 20 лет. Страдает диабетом средней тяжести. Давность заболевания 1 год. Потребность в инсулине 36 Ме. При введении 2 мг ГАМК у больного отмечалось кратковременное чувство жара, покраснение лица и потоотделение. Через 5 мин. после введения ГАМК наблюдалось небольшое падение кровяного давления, урежение пульса и дыхания. Сахар крови при этом понизился на 34,5% от исходной величины, затем быстро стал повышаться и через 20 мин. почти достиг первоначального уровня, а к 40-й мин. даже превышал исходный уровень на 17%. Как видно, понижение сахара крови довольно значительное, но кратковременное.

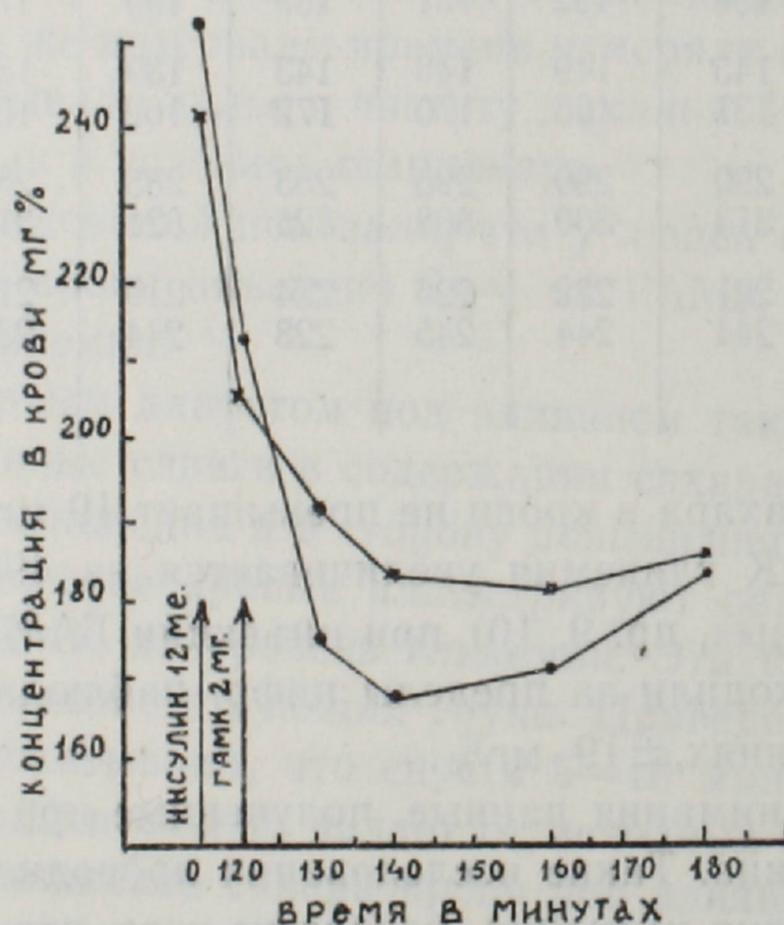


Рис. 1.

Больной Т. Р., 18 лет. Считает себя больным на протяжении месяца. Диагноз—сахарный диабет, тяжелая форма. Получает 80 Ме инсулина в 3 приема. При введении ГАМК—неприятный вкус во рту, кратковременное урежение пульса с дальнейшим учащением его. Колебания в уровне кровяного давления незначительные. В этом примере через 5 мин. после введения ГАМК сахар крови стал повышаться, достиг максимума к 10-й мин., затем стал снижаться и к 60-й мин. был на первоначальном уровне.

Больная Н. С., 43 года. Страдает диабетом средней тяжести на протяжении 4 лет. Получает 32 ед. инсулина. При введении ГАМК кратковременная одышка, тошнота. Результаты лабораторного исследования представлены на рис. 1. Как видно, при совместном введении ГАМК и инсулина сахар в крови понижался более интенсивно, чем при введении одного инсулина.

Проведенные исследования и литературные данные показывают, что ГАМК оказывает определенное воздействие на процессы регуляции уровня гликемии при сахарном диабете. Эффект ее действия, по-видимому, обуславливается состоянием целого ряда органов и систем и их взаимодействием, среди которых, как уже известно, важное значение принадлежит гипофизарнонадпочечной системе, печени, функциональному состоянию центральной и периферической нервной систем, а также концентрации ГАМК в нервной ткани. Все эти факторы и определяют направленность и интенсивность действия ГАМК на уровень гликемии.

Учитывая важную роль центральной нервной системы в регуляции углеводного обмена и многочисленные факты участия ГАМК в тормозных процессах головного мозга, можно допустить, что сдвиги в уровне гликемии, отмеченные у больных сахарным диабетом при введении ГАМК, частично обусловлены ее непосредственным воздействием на центральную нервную систему и через нее на эффекторные органы. Выяснение механизма действия ГАМК и родственных ей соединений на процессы регуляции уровня гликемии при сахарном диабете является задачей дальнейших исследований.

В ы в о д ы

1. При внутривенном введении 2—4 мг ГАМК у людей, не больных диабетом, в содержании сахара в крови не отмечается заметных сдвигов. Такие же дозы ГАМК у больных сахарным диабетом вызывают определенные сдвиги в уровне гликемии, причем у большинства из них эти сдвиги направлены в сторону понижения сахара крови и лишь в немногих случаях в сторону повышения. Интенсивность гипогликемии при введении ГАМК не превышает 60 мг%, а гипергликемии—50 мг%. В части случаев сдвиги в уровне гликемии мало чем отличаются от контрольных исследований. Изменения в уровне гликемии обычно наступают через 5—10, реже 20 мин. после инъекции ГАМК и держатся 10—20 мин.

2. Действие ГАМК на содержание сахара в крови обуславливается целым рядом факторов, среди которых важное значение принадлежит изменениям проницаемости клеточных мембран для глюкозы и, по-видимому, ее непосредственному воздействию на центральную нервную систему и через нее на периферические органы.

Ն. Հ. ԽՈՒՄԱՐՅԱՆ, Ռ. Ս. ՄԱՄԻԿՈՆՅԱՆ

ԳԱՄՄԱ-ԱՄԻՆՈԿԱՐԱԳԱԹԹՎԻ ԴԵՐԸ ԱՐՅԱՆ ՇԱՔԱՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ
ԿԱՆՈՆԱՎՈՐՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ՝ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սույն աշխատանքով խնդիր է դրված պարզաբանել գամմա-ամինոկարազաթթվի (ԳԱԿԹ) ազդեցությունը շաքարային դիաբետով տառապող հիվանդների արյան շաքարի մակարդակի վրա: Հետազոտվել է շաքարախտով տառապող 50 հիվանդ և 20 առողջ մարդ:

ԳԱԿԹ ներարկվել է 2—4 մգ քանակությամբ՝ լուծված 1 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթի մեջ, ներերակային: Մինչ ԳԱԿԹ-ի նշված քանակությունները ներարկելը և ներարկելուց 5—10—20—40 և 60 րոպե հետո որոշվել է արյան շաքարի մակարդակը Դյումազերի եղանակով: Կոնտրոլ փորձերում ԳԱԿԹ-ի լուծույթի փոխարեն օգտագործվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթ: Շաքարի քանակության որոշման հետ միաժամանակ ԳԱԿԹ ներարկելուց հետո շափել ենք արյան ճնշումը, հաշվել պուլսը և շնչառությունը:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ առողջ մարդկանց մոտ ներարկված 2—4 մգ ԳԱԿԹ-ը արյան շաքարի մակարդակի վրա զգալի ազդեցություն չունի:

Շաքարախտով տառապող հիվանդների մոտ ԳԱԿԹ-ի նույն քանակությունները առաջացրել են որոշակի փոփոխություններ: Հիվանդների մեծ մասի մոտ նկատվում է հիպոգլիկեմիա, մի փոքր խումբ հիվանդների մոտ՝ հիպերգլիկեմիա: Մի շարք դեպքերում շաքարի մակարդակի տատանումները գտնվում են կոնտրոլ փորձերի սահմաններում: Արյան շաքարի մակարդակի փոփոխությունները սովորաբար ի հայտ են գալիս 5—10, հազվադեպ՝ նաև 20 րոպե ԳԱԿԹ ներարկելուց հետո և տևում են 10—20 րոպե: Հիպերգլիկեմիայի ինտենսիվությունը հասնում է 50 մգ⁰/₁₀₀-ի, իսկ հիպոգլիկեմիայինը՝ 60 մգ⁰/₁₀₀-ի:

Մի շարք հիվանդների մոտ ԳԱԿԹ-ը ուժեղացնում է ինսուլինի հիպոգլիկեմիկ ազդեցությունը: Կլինիկական ախտանիշներից պետք է նշել՝ շրջառության կաղնուտի դանդաղում, բրադիկարդիա կամ երբեմն էլ տախիկարդիա, սրտխառնոց, տհաճ համ բերանում, դեմքի հիպերեմիա, մաշկի ծակծկոցի զգացում և արյան ճնշման իջեցման հակում:

ԳԱԿԹ-ի ազդեցությունը շաքարի մակարդակի վրա պայմանավորվում է մի շարք գործոններով, որոնցից կարևոր նշանակություն ունի թաղանթային թափանցելիության բարձրացումը գլյուկոզայի հանդեպ և նրա անմիջական ազդեցությունը կենտրոնական նյարդային համակարգի, իսկ վերջինիս միջոցով՝ համապատասխան պերիֆերիկ օրգանների վրա:

Շաքարախտով տառապող հիվանդների մոտ շաքարի մակարդակի կանոնավորման գործում ԳԱԿԹ-ի և կառուցվածքով նրան մոտ կանգնած միացությունների ազդեցության մեխանիզմի պարզաբանումը հանդիսանում է մեր հետագա հետազոտությունների առարկան:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Адуниц Г. Т., Егян В. Б. и Оганесян А. С. Вопросы высшей нервной деятельности, I, Ереван, 1952, стр. 40.
2. Бунятыан Г. Х. Известия АН Арм. ССР (биол. и сельхоз. н.), 1952, 5, стр. 17; 1957, 10, стр. 43.
3. Бунятыан Г. Х. Вопросы биохимии, т. I. Ереван, 1960, стр. 197.
4. Галоян А. А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965, стр. 63.
5. Казарян Б. А. Известия АН Арм. ССР (биол. н.), 1962, II, стр. 11.
6. Мовсесян С. Г. Вопросы биохимии, т. II. Ереван, 1961, стр. 93.
7. Урганджян М. Г. Вопросы биохимии, т. III. Ереван, 1963, стр. 93.
8. Bazemore A. W., Elliott K. A. C. and Florey E. Nature, 1956, v. 178, p. 1052. Neurochem., 1957, v. 1, p. 334.
9. Boistel J. and Faff P. J. Physiol., 1958, v. 144, p. 176.
10. Best C. H. Proc. Roy. Soc., Series B., 1926, v. 99 (698), p. 375 (London).
11. Edwards C. and Kuffler S. W. Feder Proc., 1957, v. 16, p. 34.
12. Elliott K. A. C. Rev. Canad. Biol., 1958, v. 17, p. 367.
13. Jung A., Scheer R., Martin R. Ann. endocrinol., 1957, v. 118 (6), p. 897.
14. Florey E. and Florey E. J. physiol., 1958, v. 144, p. 220.
15. Hayashi T. and Nagai K. Abstr. Commun., XX. Int. Physiol. Cong., 1956, p. 410.
16. La Barr J. et Vesselowsky O. Arch. internat. physiol., 1933, v. 37, p. 188.
17. Levine R., Goldstein M. S., Huddlestun C. and Klein S. P. Am. J. Physiol., 1950, v. 163 (1), p. 70.
18. Romanowski W. Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Biol., 1959, v. 7, p. 83.
19. Takahaschi H. Inhibition in the nervous system and Gamma-aminobutyric acid. ed. Roberts E., Pergamon Press, Oxford, 1960, p. 523.
20. Tower D. B. Inhibition in the nervous system and Gamma-aminobutyric acid. ed. Roberts E., Pergamon Press, Oxford, 1960, p. 562.