

Н. Г. ХУМАРЯН, М. В. АГАРОНЯН

ДЕЙСТВИЕ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ
КЕТОНОВЫХ ТЕЛ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В настоящее время доказано, что кетоновые тела образуются непосредственно из ацетил-КоА в печени и что кетоз является результатом превышения скорости превращения ацетил-КоА в кетоновые тела в печени над скоростью их окисления в экстрапеченочных тканях [12]. Следовательно, факторы, влияющие на уровень ацетил-КоА, определяют содержание кетоновых тел. Утилизация ацетил-КоА может осуществляться в результате ее окисления до углекислоты в цикле Кребса, либо включения в жирные кислоты.

Литературные данные в отношении нарушения цикла Кребса при диабете противоречивы. Против предположения о нарушении этого цикла свидетельствуют данные, указывающие на то, что образование углекислоты при диабете не снижается [8], а также то, что у крыс превращение ацетата— C^{14} в $C^{14}O_2$ не претерпевает изменений. В противоположность этим данным другие авторы [10] указывают на нарушение процесса превращения ацетата— C^{14} в $C^{14}O_2$ при диабете у собак. Кроме того, прямое определение количества промежуточных продуктов цикла Кребса показывает, что при диабете их содержание понижено [9], а введение в организм диабетических животных [11] или добавление к изолированным тканям этих животных [13] некоторых промежуточных продуктов цикла Кребса снижает степень кетоза. Авторы предполагают, что это происходит путем восстановления нормальной интенсивности цикла Кребса.

Изучение действия γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) на содержание кетоновых тел при сахарном диабете продиктовано следующим. За последние годы установлена определенная роль ГАМК в цикле трикарбоновых кислот. ГАМК, добавленная как сама по себе, так и вместе с оксалацетатом и ацетатом, повышает содержание лимонной кислоты [3]. В опытах *in vivo* и *in vitro* ГАМК в зависимости от pH среды повышала или понижала уровень пирувата и α -кетоглутарата. Образование α -кетоглутарата и пирувата было пониженным при pH—6,3 и сильно возрастало при pH—8,2 [2]. Привлекают внимание изменения количества пирувата под действием ГАМК, т. к. известно, что уменьшение фосфоэнолпирувата и пирувата при диабете, являясь следствием нарушения нормального гликолиза, приводит к недостатку оксалацетата в цикле Кребса и нарушению окисления ацетил-КоА до углекислоты. В то же время

известно, что, включаясь в цикл Кребса, ГАМК переходит в полуальдегид янтарной кислоты, затем в янтарную кислоту и оксалацетат, что является важным субстратом для утилизации ацетил-КоА. Была установлена роль ГАМК и в углеводном обмене. ГАМК подобно инсулину усиливает утилизацию глюкозы диафрагмой крыс, жировой и хрящевой тканями. Относительно большие дозы ГАМК оказывали противоположный эффект, т. е. заметно подавляли поглощение глюкозы мышечной тканью и накопление гликогена в ней [1, 5]. Испытание действия ГАМК на уровень сахара крови при диабете показало, что одна и та же доза ГАМК у одних больных понижает, у других повышает сахар крови [6, 7].

Исходя из вышесказанного, мы занялись изучением действия ГАМК на содержание кетонových тел в крови у больных сахарным диабетом.

Исследования проводили на больных сахарным диабетом разной степени в возрасте от 20 до 55 лет (женщин—37, мужчин—31) и на практически здоровых людях (17 чел.). ГАМК вводили внутривенно в количестве 2 мг, растворенных в 1 мл физиологического раствора. Кровь для анализа брали из *v. cubitalis* утром натощак до введения ГАМК и через 30 мин. после введения. Предварительно в контрольных исследованиях устанавливали время наиболее отчетливых сдвигов в содержании кетонových тел в крови при внутривенном применении ГАМК. Количество кетонových тел определяли суммарно дистилляционным методом Энгфельд в модификации Лейтеса и Одиновой. Нормальное количество кетонových тел, выраженное в ацетоне, по этой методике колеблется в пределах 0,7—2,5 мг%; повышенным мы считали уровень кетонových тел выше 4 мг%. Данные исследований подверглись статистической обработке по Фишеру и Студенту. Достоверность изменений уровня кетонových тел под действием ГАМК определялась по сравнению с их количеством до введения ГАМК.

Результаты проведенных исследований по изучению действия ГАМК на количество кетонových тел в крови при сахарном диабете показали, что ГАМК, введенная внутривенно, вызывает сдвиги в уровне кетонových тел крови, направленные в зависимости от определенных условий в сторону понижения и повышения. Из 68 больных, которым внутривенно вводили ГАМК, у 40 количество кетонových тел повысилось на 30,3, у 28 больных—понижилось на 21,7%, по сравнению с исходным уровнем. Следует отметить, что увеличение кетонových тел при введении ГАМК наблюдалось чаще, чем уменьшение, и было более интенсивным. Одним из условий, определяющих направленность и интенсивность действия ГАМК на количество кетонových тел, явилась степень кетоза, на фоне которого испытывали действие ГАМК. При содержании 2—4 мг% кетонových тел в крови (табл. 1) введение ГАМК вызвало уменьшение кетоза у 24 больных ($P < 0,01$), увеличение—у 16 ($P < 0,02$). В то время как при кетозе (4—8 мг%) введение ГАМК в подавляющем большинстве случаев (у 24 больных из 28) увеличивало кетонемию ($P < 0,001$), лишь у 4 больных кетонемия после введения ГАМК уменьшилась. Тенденция к нарастанию количества кетонových тел при введении ГАМК на фоне

Т а б л и ц а 1

Действие ГАМК на кетоновые тела в крови

Исходное количество кетоновых тел крови	Сдвиги	Число больных	Кетоновые тела в крови в мг ⁰ /о	
			до введения ГАМК	через 30 мин. после введения
2—4 мг ⁰ /о	увеличилось	16	2,959±0,168	4,089±0,111 P<0,02
	уменьшилось	24	3,464±0,109	2,731±0,117 P<0,01
4—8 мг ⁰ /о	увеличилось	24	5,973±0,023	7,492±0,411 P<0,001
	уменьшилось	4	5,530±0,123	4,399±0,145 P<0,01

кетоза очевидна и при сравнении средних данных, полученных в указанных группах больных до и после введения ГАМК. При содержании 2—4 мг% кетоновых тел в крови (табл. 2) средние показатели до и после введения ГАМК почти не отличаются, а у больных с кетозом (4—8 мг%) показатели после введения ГАМК выше исходных (P<0,025).

Т а б л и ц а 2

Средние показатели кетоновых тел крови до и после введения ГАМК

Исходное количество кетоновых тел крови	Число больных	Кетоновые тела в крови в мг ⁰ /о	
		до введения ГАМК	через 30 мин. после введения
2—4 мг ⁰ /о	40	3,262±0,059	3,274±0,125 P<0,5
4—8 мг ⁰ /о	28	5,909±0,286	7,048±0,285 P<0,025

Необходимо указать, что в контрольных исследованиях при внутривенном введении ГАМК количество кетоновых тел также повышалось или понижалось. Отчетливой закономерности в направленности сдвигов у лиц, не больных и больных диабетом, не удалось выявить, а интенсивность сдвигов соответствовала таковой у больных диабетом, не имеющих высокого кетоза.

В действии ГАМК на содержание кетоновых тел могут иметь значение следующие механизмы.

1. Под действием ГАМК из цикла Кребса частично удаляется α-кетоглутарат и пируват. При этом ГАМК переходит в полуальдегид янтарной кислоты, затем в сукцинат и щавелевоуксусную кислоту. Доказано и переаминирование ГАМК со щавелевоуксусной кислотой. Таким образом, часть щавелевоуксусной кислоты удаляется из цикла этим путем. С другой стороны, ГАМК повышает образование лимонной кислоты, т. е. щавелевоуксусная кислота частично используется для синтеза лимонной кислоты. Итак, хотя синтез лимонной кислоты стимулируется

со стороны ГАМК, цикл Кребса в целом, по-видимому, претерпевает определенные нарушения. Это может быть одной из причин увеличения образования кетонowych тел под действием ГАМК, отмеченных нами.

2. In vivo и in vitro ГАМК, с одной стороны, усиливает поглощение глюкозы тканями, с другой—вызывает гипергликемию, стимулируя через гипоталамус функцию надпочечников, причем второе превалирует над первым. Усиление функции надпочечника и вообще симпатoadреналовой системы [4] может, в свою очередь, явиться причиной увеличения образования кетонowych тел путем усиления липолиза. Как известно, количество ГАМК зависит от активности ферментов—декарбоксилазы глутаминовой кислоты и аминотрансферазы, имеющих оптимум действия при разных рН среды [14]. Обычно внутриклеточный ацидоз вызывает увеличение содержания ГАМК, а алкалоз—уменьшение. Не исключена возможность, что кетонowe тела, вызывая ацидоз, могут стимулировать образование ГАМК в мозгу и тем самым оказать воздействие на активность симпатикoadреналовой системы и через нее на обмен кетонowych соединений.

В ы в о д ы

1. При внутривенном введении ГАМК больным сахарным диабетом отмечаются сдвиги в уровне кетонowych тел крови, направленные в зависимости от определенных условий в сторону понижения или повышения.

2. Одним из условий, определяющих направленность и интенсивность действия ГАМК на количество кетонowych тел в крови, является степень кетоза, на фоне которого действует ГАМК. При высоком кетозе ГАМК в большинстве случаев увеличивает кетонемию. При незначительном увеличении в крови кетонowych тел ГАМК или уменьшает, или увеличивает кетонowe тела, но менее интенсивно, чем при кетозах.

3. У лиц, не болеющих диабетом, при введении ГАМК отмечаются сдвиги в уровне кетонowych тел, аналогичные сдвигам, наблюдающимся при диабете с соответствующим кетозом.

Институт биохимии АН АрмССР,
кафедра факультетской терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 24/VI 1968 г.

Ն. Հ. ԽՈՒՄԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԱՀԱՐՈՆՅԱՆ

ԳԱՄՄԱ-ԱՄԻՆՈՎԱՐԱԳԱԹՔՎԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ԿԵՏՈՆԱՅԻՆ
ՄԱՐՄԻՆԵՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ՎՐԱ՝ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏՈՎ
ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴԵՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է զամմա-ամինոկարապթթվի (ԳԱԿԹ) ազդեցությունը արյան կետոնային մարմինների մակարդակի վրա՝ շաքարային դիաբետով առողջ և հիվանդների (ընդամենը 68 մարդ) և առողջ մարդկանց (17 մարդ) մոտ: ԳԱԿԹ ներարկվել է 2—4 մգ քանակությամբ, լուծված 1 մլ ֆիզիոլո-

գիական լուծույթի մեջ, ներերակային: Մինչև ԳԱԿԹ ներարկելը և ներարկելուց 30 րոպե հետո որոշվել է արյան կետոնային մարմինների մակարդակը Ենգֆելդի եղանակով՝ ձևափոխված լեյտեսի և Օդինովայի կողմից:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ ԳԱԿԹ-ի ներերակային ներարկումը զգալի ազդեցություն ունի արյան կետոնային մարմինների քանակության վրա: Այդ ազդեցությունը նկատվում է և՛ առողջ մարդկանց, և՛ դիաբետով տառապող հիվանդների մոտ:

ԳԱԿԹ ներարկելիս արյան կետոնային մարմինների քանակության փոփոխությունների գործում կարևոր նշանակություն ունի կետոզի ելակետային մակարդակը: Բարձր կետոզի դեպքում ԳԱԿԹ-ը մեծ մասամբ բարձրացնում է կետոնային մարմինների քանակությունը: Կետոնային մարմինների աննշան բարձրացման դեպքում, ներարկված ԳԱԿԹ-ը ավելի հաճախ փոքրացնում է կետոզի ինտենսիվությունը:

ԳԱԿԹ-ի առաջացրած տատանումները նշված ոչ շատ բարձր ելակետային կետոզների դեպքում (համեմատած արտահայտված կետոզների ժամանակ նկատված տատանումների հետ) թույլ են արտահայտված:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян Г. Х. Вопросы биохимии, т. I. Ереван, 1960, стр. 197.
2. Бунятян Г. Х., Егян В. Б. и Туршян Г. А. Вопросы биохимии мозга, т. I. Ереван, 1964, 27.
3. Бунятян Г. Х., Геовркян Д. М. Вопросы биохимии мозга, т. I. Ереван, 1964, 39.
4. Есаян Н. А., Армянян А. Р. и Аракелян Л. Н. Вопросы биохимии мозга, т. II. Ереван, 1967, 313.
5. Мовсесян С. Г. Вопросы биохимии, т. II. Ереван, 1961, стр. 87.
6. Хумарян Н. Г., Мамиконян Р. С. Некоторые вопросы патологии эндокринной системы. Ереван, 1965, 28.
7. Хумарян Н. Г., Мамиконян Р. С. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН АрмССР, 1967, 2, 3.
8. Chapicoff I. L. Harvey Lect (1951—1952), 1953, 47, 99.
9. Frohman C. E., Orten J. M., Smith A. H. J. biol. Chem., 1951, 193, 803.
10. Harper P. V. Jr. Nepl W. B. Jr. Hlavacek G. R. Metabolism. 1953, 2, 62.
11. Koranyi A., Szent-György A. Dtsch. med. Wschr., 1937, 63, 1029.
12. Seubert W., Greull G., Lynen F. Angew. Chem., 1957, 69, 359.
13. Stadie W. C., Zapp J. A. jr Lucens F. D. W. J. biol. Chem. 1940, 132, 423.
14. Roberts E., Rothstein M., Baxter C. F. Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1958, 97, 796.