

Э. С. ХАЧАТРЯН

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИОКСИДАНТОТЕРАПИИ В УПОРЯДОЧЕНИИ СОСТАВА ФОСФОЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Применение комбинированного лечения больных сахарным диабетом α -токоферолом в сочетании с сахаропонижающими средствами приводит к нормализации в мембранах эритроцитов качественного и количественного состава фосфолипидов. Раздельное применение сахаропонижающих средств оказывается малоэффективным в упорядочении нарушенных сторон липидного обмена при изученной патологии. Ведется поиск наиболее эффективных комбинаций био- и синтетических антиоксидантов с различными препаратами гипогликемического действия.

Среди современных проблем диабетологии изучение закономерностей нарушения липидного обмена заслуживает особого внимания [6, 7, 10]. Согласно новейшим данным [1, 2], липидам, и главным образом фосфолипидам (ФЛ), принадлежит важная роль в регуляции активности многих мембраносвязанных ФЛ-содержащих и ФЛ-зависимых ферментных систем. При различных патологических состояниях организма, в частности при разновидностях бронхиальной астмы [18], ишемической болезни сердца [18], геморрагической тромбоцитопении [17] и других заболеваниях наблюдается заметное отклонение в составе ФЛ мембран эритроцитов при одновременном активировании в них процессов свободнорадикального окисления липидов.

Как известно [5], нарушения метаболизма ФЛ при сахарном диабете сопровождаются глубокими расстройствами в картине ФЛ-ФЛ соотношений, свидетельствующими об отклонениях в филогенетически сложившемся постоянстве и качественном и количественном наборе ФЛ в биологических мембранах. По мнению Е. М. Крепса [11], отмеченное постоянство в составе ФЛ является одним из необходимых условий в обеспечении ряда важнейших физиологических функций клетки в целом. Определенный интерес представляют указания относительно эффективности применения ряда климато-бальнеологических мероприятий [3, 8], а также некоторых физиологически активных соединений природного происхождения [9], α -токоферола в сочетании с хлористым цинком [12, 13] и различными сахароснижающими средствами [15].

Исходя из вышесказанного, мы задались целью изучить закономерности динамики качественных и количественных изменений индивидуальных ФЛ, суммы всех ФЛ (СФЛ), нейтральных ФЛ (НФЛ), кислых ФЛ (КФЛ) и сдвигов величины коэффициента (К) отношения суммы НФЛ к КФЛ (т. е. ФЛ, отличающихся своими структурно-функциональными особенностями) в мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом до и после проведения соответствующих лечебных мероприятий.

Наблюдения проводились на фоне введения постоянных доз инсулина и других сахаропонижающих средств в трех сериях исследований, в каждую из которых были включены больные различного пола (всего

50). В возрасте до 30 лет было 15, 30—50—20, свыше 50 лет—15 чел. Длительность заболевания до 5 лет имела место у 21, до 10 лет—у 14, свыше 10 лет—у 15 больных, из коих с легкой или средней тяжестью заболевания было 29, тяжелой степенью—21. Были предприняты следующие серии исследований: до начала лечебных мероприятий при применении только сахаропонижающих препаратов; при комбинированном применении α -токоферола и сахаропонижающих препаратов.

Кровь для исследований в количестве 10—15 мл брали из локтевой вены. Мембраны эритроцитов изолировали методом осаждения [19] в буферной среде, состоящей из смеси бикарбоната натрия, этилендиаминтетраацетата и хлористого натрия (в известных концентрациях), используемой и при последующем трехкратном промывании мембран.

ФЛ экстрагировали из ацетоновых порошков мембран эритроцитов методом Folch [16] и фракционировали с помощью одномерной восходящей хроматографии на бумаге по Marinetty и Slotz в модификации А. А. Смирнова и сотр. [14] и К. Г. Карагезяна [4]; количество ФЛ выражали в мкг липидного фосфора на г сухого остатка мембран эритроцитов. Суточная доза пероральных введений α -токоферола составляла приблизительно 0,6—0,8 г, а общее количество антиоксиданта, примененного в течение всего курса лечения, не превышало 8 г. Назначение инсулина или пероральных сахаропонижающих средств производили сугубо индивидуально.

Согласно результатам проведенных исследований, спектр ФЛ мембран эритроцитов практически здоровых людей складывается из 7 индивидуальных фракций, располагающихся на хроматограмме в следующей последовательности: лизофосфатидилхолины (ЛФХ), монофосфоинозитиды (МФИ), сфингомиелины (СФМ), фосфатидилхолины (ФХ), фосфатидилсерины (ФС), фосфатидилэтаноламины (ФЭ), кардиолипины (КЛ).

Как следует из табл. 1, содержание СФЛ мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом до лечебных мероприятий заметно уменьшается при всех изученных формах заболевания, особенно при его тяжелом течении, преимущественно у больных старше 50 лет, страдающих диабетом на протяжении более 10 лет. Аналогичная динамика обнаруживается также в сдвигах содержания НФЛ (ЛФХ+СФМ+ФХ+ФЭ), КФЛ (МФИ+ФС+КЛ) и всех индивидуальных представителей этих соединений. Вероятно, уменьшение уровня ФЛ в мембранах эритроцитов при изученной патологии является результатом повышения активности различных фосфолипаз, вызывающих распад молекул ФЛ. На основании полученного фактического материала, свидетельствующего о количественной убыли и диацильных и лизоформ ФЛ, можно заключить об имеющем место при сахарном диабете стимулировании активности всех видов фосфолипаз. Помимо повышения активности фосфолипазы A_2 , приводящей к увеличению пула ЛФХ, по всей вероятности, происходит также одновременное возрастание и фосфолипазы ЛФХ—фосфолипазы A_1 , завершающей путем отщепления насыщенного ацильного остатка полную деградацию молекулы ФЛ. Таким образом, в результате активирования фосфолипаз, с одной

Таблица 1

Динамика изменений содержания индивидуальных, суммарных, нейтральных, кислых ФЛ (в мкг липидного фосфора/г сухого остатка мембран эритроцитов) в мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом до проведения лечебных мероприятий

Показатели	Контроль n=20	Тяжесть заболевания		Длительность			Возраст		
		легкая, средняя n=29	тяжелая n=21	До 5 лет n=21	До 10 лет n=14	Свыше 10 лет n=15	До 30 лет n=15	30-50 лет n=20	Свыше 50 лет n=15
ЛФХ	530±17	380±15	320±15	280±15	250±15	210±10	270±18	235±10	192±10
МФИ	618±15	468±17	408±16	368±17	338±17	298±13	358±11	323±12	280±13
СФМ	1288±25	1138±20	1078±21	1038±25	1008±21	968±29	1028±32	993±30	950±29
ФХ	1743±34	1593±20	1533±27	1493±27	1463±29	1423±51	1483±30	1448±28	1405±30
ФС	878±19	728±18	668±15	628±11	598±13	558±12	618±14	583±16	540±18
ФЭ	521±10	371±15	311±14	271±17	244±16	201±19	261±11	226±13	183±15
КЛ	586±15	436±15	376±16	336±15	306±17	266±14	326±19	291±10	248±11
Сумма НФЛ	4082±107	3482±64	3242±60	3082±67	2965±57	2802±55	3042±65	2902±53	2730±55
Сумма КФЛ	2082±80	1632±40	1452±32	1332±36	1242±39	1122±33	1302±40	1197±37	1068±41
Сумма ФЛ	6164±190	5114±110	4694±107	4414±115	4207±100	3924±117	4344±119	4099±113	3798±106
К НФЛ/КФЛ	1,96±0,03	2,13±0,04	2,23±0,05	2,3±0,08	2,4±0,08	2,5±0,09	2,3±0,08	2,4±0,08	2,6±0,09

Примечание. Достоверность (P) данных, приведенных в таблице, колеблется в пределах 0,01—0,001.

стороны, имеет место описанное выше уменьшение содержания ФЛ в мембранах эритроцитов, с другой— значительное увеличение незэтерифицированных жирных кислот, среди которых наибольшего внимания заслуживают полиеновые представители. Как известно, они вовлекаются в различные метаболические процессы, в частности, в реакции свободнорадикального окисления с выходом большого количества липидных перекисей, что было показано в наших исследованиях [15].

Отмеченные различия в степени уменьшения содержания НФЛ и КФЛ сопровождаются соответствующими отклонениями в величине К НФЛ/КФЛ, свидетельствующими о перераспределении в содержании изученных липидов в мембранах эритроцитов в процессе развития заболевания. Таким образом, увеличение коэффициента НФЛ/КФЛ при сахарном диабете является отчетливым показателем нарушения существующих в норме ФЛ—ФЛ соотношений. Согласно нашим наблюдениям, увеличение указанного К свидетельствует о возрастании процентного содержания НФЛ в сумме всех ФЛ при одновременном уменьшении количества КФЛ, хотя, как уже отмечалось, уровень и НФЛ и КФЛ уменьшается.

Аналогичные результаты были зарегистрированы и в серии исследований, проведенных с применением одних только сахаропонижающих препаратов (табл. 2). Примечательно, что изолированное их использование не способствовало заметному упорядочению ФЛ—ФЛ соотношений в мембранах эритроцитов у больных сахарным диабетом.

В отличие от результатов, полученных в предыдущей серии наших наблюдений, проведение комбинированной антиоксидантотерапии в виде перорального применения α -токоферола в сочетании с сахаропонижающими препаратами весьма эффективно. Результаты, отраженные в табл. 3, показывают, что комбинированная антиоксидантотерапия сопровождается максимальным приближением количественного содержания всех исследованных групп ФЛ к соответствующим показателям контрольной серии наблюдений. Отмечающееся при этом расхождение оказывается статистически недостоверным. О наступившем упорядочении в картине качественного и количественного набора мембранных ФЛ свидетельствует К НФЛ/КФЛ. По своей величине они максимально приближаются к данным контрольной серии исследований и выступают в роли объективного показателя, свидетельствующего о важной терапевтической значимости комбинированного применения α -токоферола с препаратами, обладающими гипогликемическим действием. По-видимому, приемлемость примененного нами метода лечения во многом проявляется в картине упорядочения некоторых нарушенных сторон углеводно-липидного обмена на мембранном уровне. Полученные результаты раскрывают также новые перспективы для дальнейшего изучения поднятых вопросов на молекулярном уровне, настраивая одновременно на поиск новых, более эффективных комбинаций различных био- и синтетических антиоксидантов в сочетании с разными представителями сахаропонижающих препаратов.

Таблица 2

Динамика изменений содержания индивидуальных, суммарных, нейтральных, кислых ФЛ (в мкг липидного фосфора/г сухого остатка мембран эритроцитов) в мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом после применения сахаропонижающих препаратов

Показатели	Контроль n=20	Тяжесть заболевания		Длительность			Возраст		
		легкая, средняя n=29	тяжелая n=21	До 5 лет n=21	До 10 лет n=14	Свыше 10 лет n=15	До 30 лет n=15	30—50 лет n=20	Свыше 50 лет n=15
ЛФХ	530±17	430±15	370±15	330±15	300±15	260±10	320±18	285±10	248±10
МФИ	618±15	518±17	458±16	418±17	388±17	348±13	408±11	373±12	330±13
СФМ	1288±25	1188±20	1128±21	1088±25	1058±21	1018±29	1078±32	1043±30	1000±29
ФХ	1743±34	1643±20	1583±27	1543±27	1513±29	1473±51	1533±30	1498±28	1455±30
ФС	878±19	778±18	718±15	678±11	648±13	608±12	668±14	633±16	590±18
ФЭ	521±20	421±15	361±14	321±17	294±16	251±19	311±11	276±13	233±15
КЛ	586±15	486±15	426±16	386±15	356±17	316±14	376±19	341±10	298±11
Сумма НФЛ	4082±107	3682±61	3442±64	3282±60	3165±57	3002±51	3242±61	3102±57	2736±50
Сумма КФЛ	2082±80	1782±46	1602±43	1482±48	1392±41	1272±45	1452±49	1347±48	1218±46
Сумма ФЛ	6164±190	5464±121	5046±109	4764±160	4557±167	4274±180	4694±170	4449±160	4654±130
К НФЛ/КФЛ	1,96±0,03	2,1±0,02	2,1±0,02	2,2±0,06	2,3±0,07	2,4±0,07	2,2±0,07	2,3±0,07	2,2±0,07

Примечание. Достоверность (P) данных, приведенных в таблице, колеблется в пределах 0,01—0,001.

Таблица 3

Динамика изменений содержания индивидуальных, суммарных, нейтральных, кислых ФЛ (в $\mu\text{кг}$ липидного фосфора/ г сухого остатка мембран эритроцитов) в мембранах эритроцитов больных сахарным диабетом после проведения комбинированной антиоксидантотерапии

Показатели	Контроль n=20	Тяжесть заболевания		Длительность			Возраст		
		легкая, средняя n=29	тяжелая n=21	До 5 лет n=21	До 10 лет n=14	Сыше 10 лет n=15	До 30 лет n=15	30—50 лет n=20	Свыше 50 лет n=15
ЛФХ	530 $\pm$ 17	500 $\pm$ 10	493 $\pm$ 15	515 $\pm$ 18	500 $\pm$ 19	488 $\pm$ 17	528 $\pm$ 18	525 $\pm$ 16	522 $\pm$ 18
МФИ	618 $\pm$ 15	590 $\pm$ 15	587 $\pm$ 19	600 $\pm$ 19	601 $\pm$ 18	600 $\pm$ 10	605 $\pm$ 15	611 $\pm$ 16	615 $\pm$ 16
СФМ	1288 $\pm$ 25	1209 $\pm$ 40	1200 $\pm$ 35	1250 $\pm$ 23	1251 $\pm$ 27	1259 $\pm$ 25	1270 $\pm$ 25	1281 $\pm$ 20	1279 $\pm$ 21
ФХ	1743 $\pm$ 34	1699 $\pm$ 30	1690 $\pm$ 19	1723 $\pm$ 30	1709 $\pm$ 31	1738 $\pm$ 30	1739 $\pm$ 27	1689 $\pm$ 21	1699 $\pm$ 20
ФС	878 $\pm$ 19	860 $\pm$ 17	848 $\pm$ 19	869 $\pm$ 11	871 $\pm$ 11	863 $\pm$ 12	873 $\pm$ 11	871 $\pm$ 17	870 $\pm$ 16
ФЭ	521 $\pm$ 10	501 $\pm$ 11	489 $\pm$ 20	516 $\pm$ 19	503 $\pm$ 19	500 $\pm$ 10	515 $\pm$ 19	516 $\pm$ 10	519 $\pm$ 11
КЛ	586 $\pm$ 15	571 $\pm$ 10	580 $\pm$ 12	575 $\pm$ 16	585 $\pm$ 16	577 $\pm$ 16	581 $\pm$ 16	580 $\pm$ 17	583 $\pm$ 18
Сумма НФЛ	4082 $\pm$ 107	3909 $\pm$ 37	3872 $\pm$ 48	4004 $\pm$ 67	3963 $\pm$ 41	3985 $\pm$ 49	4052 $\pm$ 52	4011 $\pm$ 68	4019 $\pm$ 69
Сумма КФЛ	2082 $\pm$ 80	2021 $\pm$ 41	2015 $\pm$ 40	2044 $\pm$ 34	2057 $\pm$ 32	2040 $\pm$ 37	2059 $\pm$ 39	2062 $\pm$ 39	2068 $\pm$ 43
Сумма ФЛ	6164 $\pm$ 190	5930 $\pm$ 161	5887 $\pm$ 151	6048 $\pm$ 163	6020 $\pm$ 167	6025 $\pm$ 163	6111 $\pm$ 159	6073 $\pm$ 153	6087 $\pm$ 151
К НФЛ/КФЛ	1,96 $\pm$ 0,03	1,93 $\pm$ 0,01	1,92 $\pm$ 0,03	1,96 $\pm$ 0,04	1,92 $\pm$ 0,04	1,95 $\pm$ 0,04	1,9 $\pm$ 0,05	1,9 $\pm$ 0,04	1,94 $\pm$ 0,08

Примечание. По данным, приведенным в таблице, $P > 0,5$.

ԱՎԱՍԹԱՆԻՄԱՆՏԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ԴԵՐԸ ՇԱՔԱՐԱԽՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴ-
ՆԵՐԻ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԹԱՂԱՆԹԻ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ԵՎ
ՈՐԱԿԱԿԱՆ ԿԱԶՄԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ ԿԱՆՈՆԱՎՈՐՄԱՆ ԽԵՒՐՈՒՄ

Տարբեր սեռի և տարիքի շաքարախտով հիվանդների մոտ հիվանդությունը ուղեկցվում է էրիթրոցիտների թաղանթի կազմության մեջ մտնող անհատական, շեղոք և թթու ֆոսֆոլիպիդների քանակական և որակական կազմի փոփոխություններով, որոնք տարբերվում են իրարից ինչպես իրենց կառուցվածքային-ֆունկցիոնալ առանձնահատկություններով, այնպես էլ ընդհանուր գումարով: α -տոկոֆերոլի և հիպոզիկեմիկ ազդեցությամբ օժտված դեղամիջոցների համակցված կիրառումը կանոնավորում է էրիթրոցիտների թաղանթներում ֆոսֆոլիպիդների խանգարված փոխանակությունը: Նշվում է հակաօքսիդանտային համակցված բուժման արդյունավետությունը: Առաջարկվում է փնտրելու նորանոր բիո և սինթետիկ հակաօքսիդանտներ, որոնց համակցված օգտագործումը հիպոզիկեմիկ ազդեցությամբ օժտված դեղամիջոցի հետ լայն կիրառություն կգտնի շաքարախտի բուժման ժամանակ:

E. S. KHACHATRIAN

EFFECT OF COMBINED ANTIOXIDANT THERAPY OF DIABETED PATIENTS ON THE REGULATION OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENT OF ERYTHROCYTIC MEMBRANES PHOSPHOLIPIDS

The data obtained have shown that diabetes is accompanied by the significant changes of qualitative and quantitative content of both individual, neutral, acidic phospholipids and total phospholipids in erythrocytic membranes. The treatment of patients with α -tocopherol and drugs with the hypoglycemic action leads to the normalization of phospholipid-phospholipid interrelations in erythrocytic membranes.

The effectivity of new natural and synthetic antioxidants with the hypoglycemic factors for the normalization of phospholipid metabolism in biological membranes is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бурлакова Е. Б., Архипова Г. В., Голощапов А. Н. и др. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, стр. 74.
2. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Гвахария В. О. и др. Там же, стр. 113.
3. Бадалян М. Г., Карагезян К. Г. IV Всесоюз. симп. по биохим. липидов, (тез. докл.). Киев, 1983, стр. 57.
4. Карагезян К. Г. Лаб. дело, 1969, 1, стр. 3.
5. Карагезян К. Г. Докт. дисс. Ереван, 1968.
6. Карагезян К. Г., Амирян О. М. Тр. VII Межд. конф. федер. Европ. биохим. об-ва (ФЕБО), Варна, 1971, стр. 500.
7. Карагезян К. Г. Роль фосфолипидов в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
8. Карагезян К. Г., Бадалян М. Г. Вopr. курорт., физиотер. и леч. физкульт., 1981, 3, стр. 53.
9. Карагезян К. Г., Вартанян Г. С., Паносян А. Г. Бюлл. exper. биол. и мед., 1981, 8, стр. 35.

10. Карагезян К. Г., Овсепян Л. М., Адоц К. Г. и др. *Вопр. мед. хим.*, 1982, 28, 5, стр. 56.
11. Крепс Е. М. В кн.: *Липиды клеточных мембран*. Л., 1981.
12. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Геворкян Д. М., Микаелян Э. М. *Вестн. АМН СССР*, 1982, 9, стр. 15.
13. Мхитарян В. Г. *Липидная перекисидация при экстремальных состояниях организма (актовая речь)*. Ереван, 1981.
14. Смирнов А. А., Черковская Е. В., Манукян К. Г. *Биохимия*, 1961, 26, 6, стр. 1027.
15. Хачатрян Э. С., Карагезян К. Г. *Тр. Всесоюзн. съезда патофизиол. (тез. докл.)*. Тбилиси, 1982.
16. Folch J. J. *J. Biol. Chem.*, 1942, 35, 146.
17. Karageoslan C. G. 14 th World Congress of the International Society for fat Research, Abstract 0814 P, 1978, Brighton, England.

УДК 613.72:796.332

Э. В. КИРАКОСЯН, Л. С. ОГАНЕСЯН, Э. Т. ТАТЕВОСЯН

О КОМПЛЕКСНЫХ ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ ОРГАНИЗМА ФУТБОЛИСТОВ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Изучены показатели кардиореспираторной системы в процессе адаптации футболистов к дозированной физической нагрузке. Полученные данные свидетельствуют о приспособлении высококвалифицированных спортсменов с большим использованием аэробных механизмов энергообеспечения на тканевом уровне, тогда как адаптация менее подготовленных спортсменов происходит на системном уровне с использованием анаэробных источников энергии.

Организм спортсменов приспосабливается к физической нагрузке путем активации самых различных кислородтранспортных механизмов. При этом увеличение доставки кислорода реализуется путем увеличения дыхательной поверхности и кислородной емкости крови и активации органов внешнего дыхания и системы кровообращения.

Наше исследование, проведенное на системном и клеточном уровнях, предпринято с целью выявления интимных приспособительных механизмов, развивающихся при физической нагрузке в организме спортсменов, имеющих различный уровень подготовки, путем комплексного определения показателей различных систем организма и выявления связей между ними.

Исследованию подверглись 22 футболиста команды «Арабат» в конце подготовительного периода игрового сезона 1979 г., включающего также зональный турнир на кубок СССР, как один из этапов подготовки команды к соревновательному периоду.

Определялись величина потребления кислорода (PO_2) и коэффициент использования кислорода (КИО_2), Z-потенциал и содержание эритроцитов, среднее содержание гемоглобина (Hв.с.), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), минутный объем крови (МОК) по формуле Старра [2], минутный объем дыхания (МОД), а также показатели кислотно-щелочного равновесия (КЩР) крови (рН, pCO_2 , АВ, ВЕ) до и после велоэргометрической пробы PWC_{170} [1], представляющей собой