

Э. С. ХАЧАТРЯН

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В
МЕМБРАНАХ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Проведено исследование уровня липидной перекисидации в мембранах эритроцитов у больных сахарным диабетом. Показано, что комбинированная антиоксидантотерапия в сочетании с препаратами гипогликемического действия—инсулином, сульфаниламидами, бигуанидами—способствует упорядочению интенсивности липидной перекисидации в НАДФ-Н-зависимой системе перекисления липидов.

В настоящее время фосфолипидам (ФЛ) уделяется большое внимание как аллостерическим эффекторам ферментов [18, 19]. Стало популярным понятие о липидзависимости многих мембраносвязанных ферментов [15], реактивируемых или реингибируемых с помощью различных ФЛ главным образом за счет жирнокислотных остатков этих соединений [4].

Известно, что лизилфосфатидилхолины наделены максимально выраженными эффекторными свойствами, вызывающими изменения четвертичной структуры ряда мембраносвязанных ферментов [14]. Реализация эффекторной функции ФЛ в значительной степени зависит от интенсивности течения процессов липидной перекисидации. В настоящее время накоплен достаточный материал по изучению колебаний интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления липидов при сахарном диабете [8—10, 12], инактивирующего влияние липидных перекисей на каталитические центры ферментов [20] и стимулирующего действие этих соединений на активность глюкозо-6-фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, ряда редуктаз и других ферментов.

Известно также о трансформирующем влиянии липидных перекисей на моноаминоксидазу, превращающуюся в диаминооксидазу [6]. Примечательно, что отчетливое проявление ингибирующего эффекта липидных перекисей на ферментативную активность имеет место при наличии едва заметного окисления диацильных остатков ФЛ [7]. Следовательно, в проявлении описанных сдвигов немаловажное значение придается ФЛ окружению, изменяющемуся в результате вовлечения ФЛ в реакцию свободнорадикального окисления с выходом значительного количества липидных перекисей, вызывающих конформационные изменения мембранных белков [5], а также накопления в мембранах трудно окисляемых липидов с низким уровнем потребления антиоксиданта [1]. Вышеизложенное свидетельствует о глубине функциональных изменений, разыгрывающихся в картине тканевого метаболизма ФЛ на фоне интенсивно протекающих реакций липидной перекисидации, выступающей в качестве одного из важнейших аргументов в общем патогенетическом комплексе изученной патологии.

Перед нами была поставлена задача проследить за процессами свободнорадикального окисления ФЛ в мембранах эритроцитов на примере изолированной клетки до и после проведения соответствующих лечебных мероприятий. Наблюдения проводились в 3 группах иссле-

дований: 1— до лечения, 2— при применении сахаропонижающих препаратов, 3— при комбинированном применении α -токоферола в сочетании с сахаропонижающими препаратами. Данные относительно общего количества больных, классифицированных по возрасту, тяжести и длительности заболевания, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Группы наблюдений	Практ. здоров. (контроль)	Д и а б е т								
		колич. больных	форма заболевания		продолжительность			возраст		
			легкая, средняя	тяжелая	до 5 лет	до 10 лет	свыше 10 лет	до 30 лет	30—50 лет	свыше 50 лет
I	20	19	10	9	7	7	5	6	6	7
II	20	22	12	10	8	7	7	7	7	8
III	20	19	10	9	7	7	5	6	6	7

Кровь для исследования в количестве 10—15 мл брали из локтевой вены. Мембраны эритроцитов изолировали методом осаждения в буферной среде, состоящей из смеси бикарбоната натрия, этиленаминотетраацетата и хлористого натрия (в известных концентрациях), используемых и при последующем трехкратном промывании мембран [16].

Об активности процессов перекисного окисления липидов судили по выходу малонового диальдегида (МД) в аскорбат- и НАДФ-Н-зависимых системах перекисления липидов, образующего цветное окрашивание с тиобарбитуровой кислотой, интенсивность которого регистрировали спектрофотометрически при длине волны 535 нм [7]. Количество МД пересчитывали на 1 мг белка эритроцитарной мембраны [17].

Суточная доза пероральных введений α -токоферола составляла приблизительно 0,6 г, а общее количество антиоксиданта, используемого в течение курса лечения, не превышало 5—6 г на фоне постоянных доз препаратов гипогликемического действия.

Полученные результаты свидетельствуют о том (табл. 2), что уровень МД в аскорбат-зависимой системе перекисления липидов в мембранах эритроцитов практически здоровых людей колеблется в пределах 2,68 нМ/мг белка эритроцитарной мембраны и оказывается ниже количества белка, образующегося в НАДФ-Н-зависимой системе перекисления, где оно составляет приблизительно 4,5 нМ/мг белка.

Как видно из табл. 2, наибольший уровень липидной перекисидации в обеих системах перекисления обнаруживается у больных с тяжелой формой сахарного диабета в возрасте старше 50 лет при давности заболевания свыше 10 лет. Относительно низкие показатели интенсивности течения процессов липидной перекисидации отмечаются у пациентов более молодого возраста, у лиц, страдающих легкой и средней формами заболевания в течение сравнительно короткого времени.

Таблица 2

Динамика изменений интенсивности процесса липидной пероксидации (в нМ МД/мг белка) в мембранах эритроцитов у больных сахарным диабетом до проведения лечебных мероприятий*

Показатели		Аскорбат-зависимая система перекисления				НАДФ-Н-зависимая система перекисления			
		контроль	диабет	разница	% разницы	контроль	диабет	разница	% разницы
Тяжесть заболев.		n=20	n=19			n=20	n=19		
	легкая и средняя форма	2,68±0,22	5,32±0,40	+2,64	98	4,5±0,8	16,0±1,5	11,5	256
	тяжелая форма	2,68±0,22	6,40±0,51	+3,72	139	4,5±0,8	18,0±1,8	13,5	300
Длительн. заболев.	до 5 лет	2,68±0,22	6,03±0,59	+3,35	125	4,5±0,8	17,9±1,3	+13,4	298
	до 10 лет	2,68±0,22	6,21±0,61	+3,53	132	4,5±0,8	18,7±1,8	+14,2	316
	свыше 10 лет	2,68±0,22	6,71±0,63	+4,03	150	4,5±0,8	19,5±2,0	+15,0	333
Возраст	до 30 лет	2,68±0,22	6,00±0,55	+3,32	124	4,5±0,8	17,6±1,1	+13,1	291
	30—50 лет	2,68±0,22	6,51±0,51	+3,83	143	4,5±0,8	18,2±1,5	+13,7	304
	свыше 50 лет	2,68±0,22	6,74±0,66	+4,06	151	4,5±0,8	19,2±1,9	+14,7	327

* Достоверность данных колеблется в пределах <0,001.

Отмеченный у практически здоровых лиц относительно высокий уровень интенсивности процесса ферментативного перекисеобразования еще более интенсифицируется у больных сахарным диабетом, превышая величину одноименных показателей в контроле более чем на 256—333% (табл. 3). Примечательно, что закономерности, обнаруживаемые в изменениях интенсивности процесса образования МД в аскорбат-зависимой системе перекисления липидов, связываемые с возрастом больных, тяжестью и длительностью заболевания, оказываются еще более демонстративными в системе перекисеобразования.

Согласно полученным результатам, изолированное применение сахаропонижающих препаратов не приводит к нормализации интенсивности свободнорадикального окисления липидов в обеих системах перекисления (табл. 3). Под влиянием сахаропонижающих средств разница в МД в НАДФ-Н-зависимой системе перекисления липидов оказывается значительно большей и колеблется в пределах 162—240%.

Вышеизложенное послужило поводом к изучению эффектов сочетанного применения α -токоферола с препаратами гипогликемического действия (табл. 4). Из табл. 4 следует, что примененный нами метод антиоксидантотерапии обладает заметным лимитирующим эффектом на интенсивность течения процессов липидной пероксидации, а также нормализует уровень МД.

Установленный нами у практически здоровых лиц сравнительно высокий уровень интенсивности процессов ферментативного перекисеобразования по отношению к неферментативному (табл. 2) повышается у больных сахарным диабетом, превышая величину одноименных показателей в контроле более чем на 256—333%. Высокий темп свободнорадикального перекисления липидов в НАДФ-Н-зависимой системе при сахарном диабете заметно тормозится в результате предпринятого нами метода комбинированной антиоксидантотерапии, хотя уровень МД продолжает оставаться высоким (с разницей около 122—58% у разных категорий больных).

Выявленную нами относительную резистентность процесса ферментативного перекисеобразования, проявляющуюся при проведении лечебных мероприятий, можно объяснить преимущественно высокой степенью чувствительности НАДФ-Н-зависимой системы перекисления к тканевым метаболическим нарушениям и, следовательно, более значительным выходом МД. Эти данные свидетельствуют о необходимости более длительного применения лечебных факторов для достижения нормализующего эффекта в НАДФ-Н-зависимой системе перекисления липидов.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о целесообразности широкого применения рекомендуемых терапевтических мероприятий в клинике сахарного диабета для упорядочения интенсивности реакций свободнорадикального окисления липидов, в частности ФЛ, до пределов, характерных для нормально функционирующих биологических систем. Это имеет существенное значение в обеспечении физиологического статуса ФЛ—ФЛ отношений во всех клеточных образованиях, в том числе мембранах, как необходимого условия в сохранении

Таблица 3

Динамика изменений интенсивности процессов липидной пероксидации (в нМ МД/мг белка) в мембранах эритроцитов у больных сахарным диабетом после применения сахаропонижающих средств*

Показатели		Аскорбат-зависимая система перекисления				НАДФ-Н-зависимая система перекисления			
		контроль	диабет	разница	% разницы	контроль	диабет	разница	% разницы
Тяжесть заболев.	легкая и средняя формы	$\bar{x}=20$ $2,68 \pm 0,22$	$n=22$ $4,21 \pm 0,39$	$+1,53$	57	$n=20$ $4,5 \pm 0,8$	$n=22$ $11,8 \pm 1,1$	$+7,3$	162
	тяжелая форма	$2,68 \pm 0,22$	$5,29 \pm 0,48$	$+2,61$	97	$4,5 \pm 0,8$	$13,8 \pm 1,3$	$+9,3$	237
Длительн. заболев.	до 5 лет	$2,68 \pm 0,22$	$4,92 \pm 0,51$	$+2,24$	84	$4,5 \pm 0,8$	$13,7 \pm 1,0$	$+9,2$	204
	до 10 лет	$2,68 \pm 0,22$	$5,10 \pm 0,57$	$+2,42$	90	$4,5 \pm 0,8$	$14,5 \pm 1,2$	$+10,0$	222
	свыше 10 лет	$2,68 \pm 0,22$	$5,60 \pm 0,59$	$+2,92$	103	$4,5 \pm 0,8$	$15,3 \pm 1,5$	$+10,8$	240
Возраст	до 30 лет	$2,68 \pm 0,22$	$4,89 \pm 0,50$	$+2,21$	82	$4,5 \pm 0,8$	$13,4 \pm 0,8$	$+8,9$	198
	30—50 лет	$2,68 \pm 0,22$	$5,40 \pm 0,55$	$+2,72$	101	$4,5 \pm 0,8$	$14,1 \pm 1,0$	$+9,6$	211
	свыше 50 лет	$2,68 \pm 0,22$	$5,63 \pm 0,61$	$+2,95$	110	$4,5 \pm 0,8$	$15,0 \pm 1,3$	$+10,5$	233

* Достоверность данных колеблется в пределах $<0,001$.

Таблица 4

Динамика изменений интенсивности процесса липидной перекиссации (в $\mu\text{М}$ МД/мг белка) в мембранах эритроцитов у больных сахарным диабетом после проведения комбинированного лечения α -токоферолом и сахаропонижающими препаратами*

Показатели		Аскорбат-зависимая система перекисления				НАДФ-Н-зависимая система перекисления			
		контроль	диабет	разница	% разницы	контроль	диабет	разница	% разницы
Тяжесть забол.	легкая и средняя форма	n=20 2,68 $\pm$ 0,22	n=19 2,96 $\pm$ 0,44	+0,28	10	n=20 4,5 $\pm$ 0,8	n=19 10,0 $\pm$ 1,0	+5,5	122
	тяжелая форма	2,68 $\pm$ 0,22	3,20 $\pm$ 0,60	+0,52	19	4,5 $\pm$ 0,8	11,0 $\pm$ 1,1	+6,5	144
Длительн. забол.	до 5 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,40 $\pm$ 0,80	+0,72	27	4,5 $\pm$ 0,8	9,0 $\pm$ 1,1	+4,5	100
	до 10 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,50 $\pm$ 0,73	+0,82	31	4,5 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 1,2	+3,4	75
	свыше 10 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,20 $\pm$ 0,80	+0,62	19	4,5 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,9	+2,6	58
Возраст	до 30 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,30 $\pm$ 0,80	+0,62	23	4,5 $\pm$ 0,8	8,2 $\pm$ 0,9	+3,7	82
	до 50 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,30 $\pm$ 0,52	+0,62	23	4,5 $\pm$ 0,8	8,0 $\pm$ 0,9	+3,5	78
	свыше 50 лет	2,68 $\pm$ 0,22	3,90 $\pm$ 0,93	+1,22	45	4,5 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,8	+2,6	58

* Данные в аскорбат-зависимой системе перекисления недостоверны ($P > 0,5$), а в НАДФ-Н-зависимой системе перекисления колеблются в пределах $0,01 < P < 0,025$.

Է. Ս. ԽԱՉԱՏՐԻԱՆ

ՀԱՔԱՐԱԽՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԹԱՂԱՆԹԻ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ
ԳԵՐՈՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ԿԱՆՈՆԱՎՈՐՈՒՄԸ

Ուսումնասիրվել են շաքարախտով հիվանդների էրիթրոցիտների թաղանթում ֆոսֆոլիպիդների ազատազրկալային օքսիդացման պրոցեսների ինտենսիվության շեղման աստիճանի օրինաչափությունները, կախված հիվանդի տարիքից, հիվանդության ժանրության աստիճանից և տեղումնից: Ստացված տվյալները վկայում են, որ լիպիդային գերօքսիդացման ամենամեծ մակարդակը (ըստ մալոնալդին դիալդեհիդի բանակության) հայտնաբերվում է 10 տարեկան վաղեմիության ծանր ընթացքով շաքարախտով մեծահասակ հիվանդների մոտ: Հակաօքսիդանտային և հիպոլիպեմիկ ազդեցությամբ օժտված դեղամիջոցների (ինսուլին, սուլֆանիլամիդներ, բիզուտանիդներ և նման ազդեցությամբ այլ պրեպարատներ) համակցված բուժումը նպաստում է ասկորբատ-կախյալ լիպիդային գերօքսիդացման համակարգում լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսների ինտենսիվության ընթացքի փաստացի կանոնավորմանը և զգալիորեն արգելակում է նրա գերօքսիդացումը НАДФД-ի կախյալ համակարգում:

E. S. KHACHATRIAN

REGULATION OF THE LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN THE
ERYTHROCYTES MEMBRANES IN THE DIABETES
SUFFERING PATIENTS

Diabetes is accompanied by the marked increase of the intensity of the reactions of free radical peroxidation of lipids in erythrocyte membranes. These changes lead to the pronounced degradation of the membrane phospholipids composition with the significant disorders in the picture of phospholipid-phospholipid interrelations. According to the data obtained in the combined therapy of patients with diabetes with α -tocopherol and different hypoglycaemic factors the effect of inhibition of the activity of lipid peroxidation process and its preservation are observed in the physiological ratio.

The effectivity of the antioxidantotherapy by means of using of different bio- and synthetic antioxidants under the conditions of diabetes is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бурлакова Е. Б. Тр. IV Межд. биофиз. конгресса, т. 3. Пушкино, 1973, стр. 65.
2. Бурлакова Е. Б. Тр. III Всесоюз. биохим. съезда (сб. докл.). Рига, 1974, стр. 184.
3. Бурлакова Е. Б., Алексеенко А. В. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., 1975.
4. Бурлакова Е. Б., Джалыбова М. И. и др. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, стр. 74.

5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. В кн.: Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, стр. 252.
6. Горкин В. З. Вopr. мед. химии, 1972, 4, стр. 121.
7. Каган В. Е., Ритов В. Б. и др. В кн.: Физико-химические основы функционирования надмолекулярных структур клетки. М., 1974, стр. 89.
8. Карагезян К. Г., Вартамян Г. С., Паносян А. Г. Бюлл. экпер. биол. и мед., 1981, 8, стр. 35.
9. Карагезян К. Г., Хачатрян Э. С., Вардапетян П. А. В кн.: Актуальные вопросы патологии (матер. V Закавказск. науч. конф. патофизи.). Баку, 1982, стр. 207.
10. Карагезян К. Г., Овсепян Л. М. и др. Вopr. мед. химии, 1982, т. 28, вып. 5, стр. 56.
11. Крепс Е. П. В кн.: Липиды клеточных мембран. Л., 1981, стр. 340.
12. Мхитарян В. Г., Геворкян Д. М. Биол. ж. Армении, 1980, 6, стр. 614.
13. Burlakova E. B., Archipova G. V., Shishkina L. N., Goloshapov A. N., Zaslavsky Ju. A. Studia Biophys., S., 1975, 53, 67.
14. Dutler S. M., Byrne W. L., Ganora M. C. J. Biol. Chem., 1968, 243, 2216.
15. Esfehani M., Wakil S. J. Feder. Proc., 1972, 31, 413.
16. Limber J. Blood, 1970, 36, 111.
17. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Tarr S. J. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
18. Porcelati G., Jeso F. In: Membrano-Bound Enzymes. Porcelati G., Jeso F. (Eds) New York, Plenum Press, 1971, 111.
19. Backer E. Feder. Proc., 1967, 26, 1335.
20. Wills E. D. Biochem. J., 1971, 123, 983.

УДК 616.15:612.1

В. М. НЕРСИСЯН, И. Г. МАРТИРОСЯН, Л. П. АКОПЯН, А. С. ПОГОСЯН,
Н. О. МУСАЕЛЯН, Д. С. АЙДИНЯН

HLA-СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Проведены исследования с целью выяснения возможности и частоты образования антилейкоцитарных антител в связи с гемотрансфузиями, формой болезни и видом терапии. Установлена связь между активностью анти-HLA-антител и развитием посттрансфузионных реакций негемолитического типа. Разработаны профилактические меры, предупреждающие посттрансфузионные осложнения.

При переливании крови учитывается совместимость между кровью реципиента и донора по эритроцитарным антигенам систем АВО и резус. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что лейкоцитарные антигены весьма полиморфны и активны, вследствие чего при гемотрансфузиях различия реципиента и донора по антигенам гистосовместимости могут явиться причиной развития лейкоцитарной сенсibilизации и посттрансфузионных реакций негемолитического типа [1, 2, 3, 6].

Целью настоящей работы явилось изучение HLA-сенсibilизации у гематологических больных.

Нами обследованы 287 гематологических больных, получавших многократные гемотрансфузии в возрасте от 18 до 75 лет (183 женщины, 104—мужчины). У 240 больных кровь была резус-положительная (83,7%), у 47—резус-отрицательная (16,3%). Под наблюдением находилось 39 больных острым лейкозом, 42—хроническим миелолейкозом, 37—хроническим лимфолейкозом, 40—болезнью Верльгофа, 42—аутоиммунной гемолитической анемией и 87—железодефицитной анемией.