

М.М. Великий

## Киснево-транспортна система периферичної крові за стрептозотоцинового діабету: вплив нікотинаміду

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

**Ключові слова:** стрептозотозин-індукований діабет • спорідненість гемоглобіну до кисню • нікотинамід

Цукровий діабет I-го типу характеризується комплексними гормонально-метаболічними порушеннями в основі яких лежать генетична передрозположеність, дія несприятливих чинників середовища та розвиток аутоімунних процесів, що власне і обумовлюють деструкцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Гіперглікемія, як основний чинник патогенезу діабетичних ускладнень викликає структурні та функціональні зміни в тканинах, зокрема в системі еритронону, які проявляються у розвитку ацидозу та тканинної гіпоксії.

**Мета роботи** – дослідити особливості структури та киснево-транспортної функції еритроцитів периферичної крові за експериментального стрептозотоцинового діабету у щурів, а також корегуючий вплив нікотинаміду на морфо-функціональні властивості системи еритронону.

**Методи дослідження.** Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) викликали у білих щурів-самців з масою тіла 150-180 г шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину фірми "Sigma" з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла. Групі тварин з розвинутою гіперглікемією щодобово протягом 14 днів вводили внутрішньоочеревинно нікотинамід в дозі 200 мг на 1 кг маси тіла. Відмиті еритроцити фракціонували на різновікові популяції в градієнті щільності сахарози і визначали їх стійкість до дії кислотного гемолітика. Дослідження поверхневої архітекtonіки еритроцитів здійснювали методом скануючої електронної мікроскопії. В гемолізатах еритроцитів визначали вміст глікозильованого гемоглобіну ( $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ) та 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ). Спорідненість Hb до кисню оцінювали за аналізом кривих дисоціації окси-Hb.

**Результати та їх обговорення.** Показано, що за умов ЕЦД відбувається збільшення вмісту ретикулоцитів периферичної крові (у 1,4 рази), їх добової продукції та швидкості дозрівання. В нормі, пул еритроцитів представлений в основному двовігнутими дискоцитами до 97%, клітинна поверхня дискоцита у скануючому мікроскопі виглядає згладженою, без рельєфних утворень. Трансформовані форми еритроцитів зустрічаються рідко (менше 3% від усієї кількості клітин). За ЕЦД, на фоні зменшення (до  $69,7 \pm 2,18\%$ ) чисельності популяції функціонально повноцінних еритроцитів, збільшувалась кількість трансформованих клітин, що знаходяться на різних стадіях дегенерації. Введення діабетичним щурам нікотинаміду викликало зростання вмісту функціонально повноцінних еритроцитів до  $91,4 \pm 3,12\%$  від загальної їх кількості та суттєве зменшення кількості трансформованих клітин.

Аналіз типових кислотних еритрограм еритроцитів засвідчив посилене руйнування еритроцитів щурів за ЕЦД. Суттєво зростала швидкість лізису клітин, та зменшувалась (на 38,3%) тривалість максимуму їх гемолізу. Одночасно скорочувалась на 0,6 хв тривалість сферуляції - передгемолізної зміни форми еритроцитів. Розвиток цукрового діабету обумовлював перерозподіл фракційного складу популяцій клітин: майже вдвічі зростала кількість низькостійких еритроцитів за рахунок значного (на 48,9%) зниження фракції підвищеної стійкості та високостійких (на 45,2%). Саме низькостійкі ("старі") еритроцити, які довгий час перебувають у руслі крові та зазнають більших ушкоджень, обумовлюють загальне скорочення часу гемолізу. Пошкодження еритроцитарної мембрани за ЕЦД підтверджується збільшенням на 30% її загальної проникності.

Дослідження киснево-транспортної системи периферичної крові продемонстрували зміщення кривої кисневої рівноваги гемоглобіну вліво і зниження величини напівнасичення гемоглобіну киснем –  $P_{50}$ , що свідчить про зростання спорідненості гемоглобіну до кисню. Підвищений кисневий афінитет обумовлюється зростанням більше ніж в 2 рази вмісту  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  та безпосередньо пов'язаний з втратою чутливості до дії важливого внутрішньоеритроцитарного регулятора спорідненості Hb до кисню – 2,3-ДФГ, вміст якого зростав на 27%. Відомо, що зв'язування 2,3-ДФГ є оборотним процесом та механізмом швидкої та ефективної зміни спорідненості, тоді як глікозильовання обумовлює необоротну модифікацію гемоглобіну. Саме необоротність процесу глікозильовання веде до зростання спорідненості гемоглобіну до кисню та зниженого надходження кисню до тканин за ЕЦД.

Введення діабетичним тваринам нікотинаміду обумовлювало підвищення стійкості еритроцитів до дії кислотного гемолітика, суттєво зменшувався вміст  $\text{HbA}_{1\text{C}}$ , знижувалась спорідненість гемоглобіну до кисню та зростала величина  $P_{50}$ .

### Висновки

1. За ЕЦД зміни в системі еритронону виявляються у посиленні еритропоезу та зростанні поліморфізму еритроцитарної популяції. Еритроцити стають більш чутливими до дії кислотного гемолітика, зростає спорідненість гемоглобіну до кисню, вміст  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  та 2,3-дифосфогліцерату.

2. Введення діабетичним тваринам нікотинаміду, в основі біохімічного механізму дії якого лежить посилення біосинтезу  $\text{NAD}^+$  в тканинах, викликало нормалізацію киснево-транспортної функції еритроцитів.