

УДК 616.24-002.5-07:616.153.915

Академик К. Г. Карагезян, М. Д. Сафарян, А. В. Мелкумян, М. К. Карагезян

**Особенности нарушений обмена фосфолипидов в молекулярных механизмах патогенеза экспериментального туберкулеза легких и в формировании генерализованного гипоксического синдрома**

(Представлено 17/III 2004)

Выявление особенностей молекулярно-биологических механизмов возникновения, развития и генерализации воспалительного процесса является одной из важнейших задач современной фундаментальной и прикладной медицины; особый интерес представляет изучение химии и биохимии липидного компонента клеточных мембран легочной ткани как факторов, ответственных за структурно-функциональную организацию этих главнейших элементов клетки и их метаболическую активность [1-6].

Физиологически запрограммированная в норме стабильность качественно-количественного содержания фосфолипидов (ФЛ) биологических мембран [7,8] служит основой в регуляции и поддержании физиологически определенного постоянства в них ФЛ-ФЛ соотношений и соблюдения строго лимитированного уровня интенсивности течения реакций свободнорадикального окисления липидов.

Предметом настоящих исследований стало изучение особенностей расстройств ФЛ-ФЛ соотношений в легочной ткани, пораженной туберкулезным воспалением [9-12], с целью выявления молекулярных механизмов патогенеза деструкции и дисфункции легких при отмеченной патологии. Развиваясь на фоне стойкого гипоксического синдрома, они выступают в роли стимуляторов многочисленных болезненных проявлений и патологических процессов в различных периферических органах, в частности в поджелудочной железе, наиболее чувствительной к гипоксиям различного происхождения.

Исследования проводили на 120 морских свинок 2-месячного возраста массой 250-300 г, зараженных культурой МБТ штамма Н<sub>37</sub> в дозе 0,0001 мг путем подкожной инъекции в паховую область. Эвтаназию животных производили спустя 30 дней под гексанолевым наркозом, изоляцию легких и их гомогенизацию осуществляли в среде 0.27 М сахарозы и 0.1 мМ ЭДТА (1:1), ацетоновый порошок легочной ткани получали по Карагезяну [9], мембраны эритроцитов (МЭ) - по Лимберу [13], экстракты ФЛ - по Фолчу [14], их индивидуальные фракции - методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля с использованием системы растворителей - хлороформ-метанол-аммиак в объемных соотношениях 65:35:5.

Согласно полученным результатам, нейтральные ФЛ (НФЛ) легочной ткани представлены сфингомиелинами, фосфатидилхолинами (ФХ) и фосфатидилэтаноламинами, а кислые ФЛ (КФЛ) - монофосфоинозидами, фосфатидилсеринами, фосфатидными кислотами и кардиолипинами. Аналогичный спектр ФЛ обнаруживается и в МЭ, где проявляются также

лизофосфатидилхолины (ЛФХ), отсутствующие в нормально метаболизирующей легочной ткани. Статистическую обработку цифрового материала производили методом вариационного анализа Стюдента - Фишера.

Как явствует из результатов, отраженных в табл. 1 и 2, в пораженной туберкулезным воспалением легочной ткани и МЭ наблюдается статистически достоверное нарушение филогенетически стабилизированного баланса между количественными содержаниями индивидуальных представителей ФЛ [7,8], обуславливающее расстройство в картине ФЛ-ФЛ соотношений исследованных биологических систем организма. В основе отмеченных отклонений лежат патологически развиваемые межфракционные взаимопревращения ФЛ, в известной степени вызываемые неминуемым повышением активности фосфолипазы  $A_2$ . Благодаря последнему в патологически измененной легочной ткани и в МЭ заметно возрастает количество ЛФХ как продукта деацилирования ФХ, значительно активирующегося в условиях повышения концентрации фосфолипазы  $A_2$ , катализирующей этот процесс. Установленный нами повышенный катализ реакций деацилирования ФЛ-глицеридов, преимущественно ФХ, сопровождается уменьшением уровня этих ФЛ как в легочной ткани, так и в МЭ.

Вышеизложенное мы склонны интерпретировать как частное проявление ответной реакции организма на гамму болезненных сигналов, поступающих из очага воспаления, с вовлечением ряда химических и физических факторов, возможно и биологически активных соединений, выступающих в роли адаптогенов и иммунитет-стимулирующих агентов [1,15]. Особый интерес вызывает понижение величины коэффициента (К) отношения суммы НФЛ к сумме КФЛ, обусловленное возрастанием "удельного веса" КФЛ в сумме всех ФЛ как соединений, наделенных высоким потенциалом функциональной

Таблица 1

Количественные изменения фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/г влажной ткани) в гомогенатах легочной ткани морской свинки в норме (контроль) и при туберкулезном воспалении легочной ткани; n - контроль = 35, n - больные = 115

Показатели	Контроль	%	Больные	% разницы	%
		от СФЛ		от контроля	от СФЛ
Лизофосфатидилхолины	-		28.3±11.1	-	5.4
Монофосфоинозитиды	51.7±2.1	7.7	98.3±2.1	+90.0	18.9
Сфингомиелины	145.3±2.8	21.6	99.8±1.4	-31.3	19.2

Фосфатидил-холины	223.2±3.1	33.0	90.1±2.1	-59.6	17,3
Фосфатидилэтноламины	164.3±4.3	24.4	75.1± 2.3	- 54.3	14.5
Фосфатидил-серины	60.2±6.3	9.0	80.5±2.3	+33.7	15.5
Фосфатидные кислоты	11.3±2.1	1.7	20.3±3.1	+79.6	3.9
Кардиолипиды	17.9±1.9	2.7	27.3±0.9	+52.5	5.3
Сумма НФЛ(СНФЛ)	532.8±10.3	79.0	293.3±6.9	-45.0	56.4
Сумма КФЛ(СКФЛ)	141.1±12.4	21.0	226.4±8.4	+60,5	43.6
Сумма всех ФЛ (СФЛ)	673.9±15.7		519.7±11.8	-23.0	
К СНФЛ/СКФЛ	3.7±0.03		1.3±0.02	-65.0	

*Примечание.* Отклонения в величине показателей индивидуальных фракций ФЛ, СНФЛ, СКФЛ, СФЛ, а также К СНФЛ/СКФЛ статистически достоверны, величины Р колеблются в пределах 0.001-0.01.

Таблица 2

Количественные изменения фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/г влажных мембран эритроцитов) в мембранах эритроцитов морской свинки в норме (контроль) и при туберкулезном воспалении легочной ткани; n - контроль = 35, n - больные = 115

Показатели	Контроль	%	Больные	%	%
		от СФЛ		от контроля	
Лизофосфатидилхолины	1.7±0.2	3.6	5.1±0.9	+200.0	12.3
Монофосфоинозитиды	3.2±0.1	6.5	10.0±1.2	+222.6	24.1
Сфингомиелины	10.1±0.5	21.1	6.0±1.3	-40.6	14.5
Фосфатидилхолины	16.9±0.7	35.4	9.0±1.2	-46.7	21.7

Фосфатидилэ- ноламины	4.3±0.2	9.0	2.1±0.3	- 51.2	5.1
Фосфатидил- серины	8.7±0.3	18.2	4.2±0.4	-51.7	10.1
Фосфатидные кислоты	1.1±0.1	2.3	1.9±0.2	+72.7	4.6
Кардиолипиды	1.9±0.2	4.0	3.2±0.3	+68.4	7.7
Сумма НФЛ(СНФЛ)	33.0±1.3	69.0	22.2±2.0	-32.7	53.5
Сумма КФЛ(СКФЛ)	14.8±0.7	31.0	19.3±1.7	+30.0	45.8
Сумма всех ФЛ (СФЛ)	47.8±1.0		41.5±1.2	-13.2	
К СНФЛ/СКФЛ	2.2±0.1		1.2±0.2	-45.4	

*Примечание.* Отклонения в величине показателей индивидуальных фракций ФЛ, СНФЛ, СКФЛ, СФЛ, а также К СНФЛ/СКФЛ статистически достоверны, величины Р колеблются в пределах 0.001-0.01.

активности, в частности в реакциях респираторной функции митохондрий, где они выступают в роли активаторов дыхания. Отмеченные метаболические отклонения в картине ФЛ-ФЛ соотношений в патологически измененной легочной ткани, пораженной туберкулезным процессом, возможно, являются одним из частных проявлений компенсаторно-приспособительной, защитной реакции больного организма. Следовательно, совершенно очевидна правильность подобного объяснения в понимании участия КФЛ в процессах репарации разрушенных воспалительным процессом структурных образований легочной ткани.

Институт молекулярной биологии НАН РА  
Ереванский государственный медицинский университет

### Литература

1. Бурлакова Е. Б. - Вест. РАН. 1994. Т. 64. № 5. С. 425-431.
2. Карагезян К. Г. Фосфолипиды головного мозга, цереброспинальной жидкости, печени и крови при различных функциональных состояниях организма. Докт. дисс. Ереван. 1968. 400 с.
3. Карагезян К. Г. Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван. Айастан. 1972. 267 с.
4. Карагезян К. Г., Погосян А. Ю., Овсепян Л. М. - Доклады РАН. 1994. Т. 334. № 1. С. 106-108.
5. Наравлянская С. Е., Елистратова Н. А. - Пробл. туб. 1985. № 8. С. 59-63.
6. Пепоян А. З., Кцоян Ж. А., Шагинян А. А., Овсепян Л. М., Карагезян К. Г. - Биофизика.

1991. Т. 36. № 3. С. 475-479.

7. *Крепс Е. М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XXII Баховские чтения. Л. Наука. 1967. 73 с.

8. *Крепс Е. М.* Липиды клеточных мембран. Л. Наука. 1981. 340 с.

9. *Карагезян К. Г., Сафарян М. Д., Карапетян Э. Т.* - Вопр. мед. химии. 1989. № 4. С. 11-12.

10. *Карагезян К. Г., Сафарян М. Д.* - Пробл. туб. 1990. № 8. С. 22-24.

11. *Сафарян М. Д., Карагезян К. Г.* - Клин. мед. 1991. № 7. С. 31-33.

12. *Сафарян М. Д.* Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их корреляции в процессе комплексной химиотерапии. Докт.дисс. М. 1992. 315 с.

13. *Limber G. R., Davis R. F.* - Blood. 1970. V. 36. P. 111-118.

14. *Folch J., Lees M., Sloane-Stenley G. H.* - J. Biol. Chem. 1957. V. 226. P. 497-509.

15. *Burlakova E. B., Goloschapov A. N., Zhizhina C. P. et al.* - Abstr. of 25<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology. July. 1993. Stockholm, Sweden.

**Ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Մ. Դ. Սաֆարյան, Ա. Վ. Մելքունյան,  
Մ. Կ. Ղարազյոզյան**

**Ֆոսֆոլիպիդների փախանակության խախտումների առանձնահատկությունները  
փարձարարական թոքախտի պաթոգենեզի մոլեկուլային մեխանիզմներում և  
գարգացած հիպոքսիկ սինդրոմի ձևավորման մեջ**

Ծովախոզուկների թոքերի փոքրարարական թոքախտի դեպքում թոքային հյուսվածքում և էրիթրոցիտների թաղանթում հայտնաբերված են զգալի տեղաշարժեր ֆոսֆոլիպիդների չեզոք և թթու ներկայացուցիչների որակական կազմի և քանակների միջև: Թոքային հյուսվածքում աչքի է ընկնում գլիցերիդային ֆոսֆոլիպիդների՝ գլխավորապես ֆոսֆատիդիլխոլինների քանակի անկում, որը զուգորդվում է լիզոֆոսֆատիդիլխոլինների առաջացմամբ՝ երևույթ, որը չի նկատվում նորմալ թոքային հյուսվածքում: Դրան զուգահեռ տեղի է ունենում թթու ֆոսֆոլիպիդների քանակի ավելացում, որը ցույց է տալիս նշված նյութերի կարևորությունը հիվանդ հյուսվածքի ռեպարացիայի պրոցեսների մեջ: