УДК 612.015.32: 611.12; 534.121.2; 616.127-005.8

Г. С. Казарян, С. С. Овакимян, академик К. Г. Карагезян

**Нормализующее влияние дс-РНК на расстройства метаболизма
нейтральных липидов в сердечной мышце и мембранах эритроцитов
при экспериментальном инфаркте миокарда**

(Представлено 20/V 2004)

Одним из основных факторов в патогенезе инфаркта миокарда является нарушение структурно-функциональной целостности мембран кардиомиоцитов [1-4]. Это главным образом обусловлено нарушениями в них метаболизма различных фосфо- и нейтральных липидов (НЛ), в течение определенного времени создающими благодатную почву для формирования грубых дегенеративных повреждений сосудов в целом и коронарных сосудов в частности. Распад фосфолипидов (ФЛ) способствует повышенному выходу неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) с последующим активным вовлечением их в реакции свободно-радикального окисления, а также увеличению числа лизоформ ФЛ, обладающих, как известно, мощным мембранолитическим действием. Наличие отмеченных расстройств приводит к развитию многочисленных патологических отклонений, в частности, понижению антиокислительной активности сывороточных липидов, степени их насыщенности, возрастанию содержания холестерина (Х) [5], активации процессов перекисного окисления липидов, дефициту α -токоферола в аорте [6,7], стимуляции биосинтеза фосфатидилхолинов (ФХ), сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), известных своими про- и антикоагулянтными свойствами [8,9].

Согласно литературным данным дс-РНК известна как индуктор интерферона, стимулятор первичного и вторичного иммунных ответов, выступающий в роли мощного модулятора ряда жизненно важных биохимических реакций клетки [10-13].

В данной работе исследуется динамика изменений содержания НЛ, Х и его эфиров при экспериментальном инфаркте миокарда (ЭИМ) до и после введения дс-РНК.

Модель ЭИМ получали перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии [14]. Для опытов брали как интактных, оперированных без введения дс-РНК животных, так и оперированных с внутрибрюшным введением дс-РНК (в количестве 10 мг на 100 г массы тела животного). На 1, 3 и 5 дни после моделирования ЭИМ животных декапитировали в состоянии легкого эфирного наркоза, изолировали некротизированный и перифокальный участки миокарда (+10⁰С), а также мембраны эритроцитов (МЭ). Методом тонкослойной хроматографии на пластинках фирмы "Merck" определяли количественные изменения Х и его эфиров, моно-, ди- и триглицеридов. Содержание изученных липидов рассчитывали на денситометре фирмы "Pakard", а жирные кислоты (ЖК) определяли на газхроматографе "Hitachi".

Установлено, что в регионах инфарктированной миокардиальной ткани до лечения заметно

увеличилось количество моноглицеридов (на 50% от исходного уровня); аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдались и в сдвигах содержания диглицеридов. Уровень триглицеридов претерпевает противоположные изменения.

Как видно из табл.1, на фоне введения дс-РНК в здоровой ткани миокарда отчетливо наблюдается упорядочение содержания моно- и триглицеридов, без проявления аналогичных изменений в некротизированном участке. Вместе с тем нам не удалось проследить сколь-нибудь заметных отклонений в количестве X и обнаружить присутствие его эфиров. Несколько иные сдвиги прослеживаются в МЭ (табл.2). При этом количество мембранных моно-, ди и триглицеридов, по сравнению с контролем, заметно возрастает и полностью нормализуется на фоне введения дс-РНК. В МЭ отмечается также значительное увеличение количества эфиров X, что, по всей вероятности, можно объяснить возможным активированием реакций их ацилирования.

Как видно из табл. 3, в инфарктированной сердечной мышце количества ненасыщенных ЖК увеличивается, за исключением олеиновой кислоты, претерпевающей вместе со стеариновой незначительную тенденцию к накоплению. Что касается остальных ЖК, в том числе и пальмитиновой, содержание которой при изученной патологии понижается, то в результате введения дс-РНК их уровень полностью восстанавливается. Изменения жирнокислотного состава НЛ в МЭ носят более выраженный характер (табл.4).

ЭИМ характеризуется уменьшением в миокарде уровня насыщенных ЖК и возрастанием их содержания, особенно олеиновой кислоты. Уже на 5-ый день после введения дс-РНК наблюдается упорядочение состава ЖК МЭ. Расстройства в метаболизме НЛ миокардиальной ткани, наблюдающиеся при изученной патологии, отличаются преимущественно отклонениями в качественных соотношениях липидов, сопровождаясь также изменениями жирнокислотного состава данной биологической системы. С другой стороны, не исключена роль дс-РНК как эффективного регулятора реакций ацилирования и деацилирования X, а также моно- и диглицеридов.

Таблица 1

Количественные изменения нейтральных липидов в различных участках сердечной мышцы животных с острым инфарктом миокарда в различные периоды его развития с и без применения дс-РНК

Нейтральные липиды	Конт роль	Инфаркты без введения дс-РНК						Инфаркты с введением дс-РНК					
		1 день		2 день		3 день		1 день		2 день		3 день	
		зд.	некр.	зд.	некр.	зд.	некр.	зд.	некр.	зд.	некр.	зд.	некр.
Триглицериды	36.4	22.6x	28.0x	24.6x	28.7x	33.1y	25.3x	36.6y	29.1x	39.0y	27.6x	37.3y	21.4y
Диглицериды	11.4	16.2x	15.3x	14.8x	13.2y	18.9x	13.5y	11.7y	17.1x	10.2y	15.4x	12.5y	17.7x
Моноглицериды	8.9	27.6x	22.2x	29.6x	25.1x	17.2x	28.2x	10.0y	10.7y	14.2x	8.3y	9.6y	11.8
Холестерин	32.0	33.5y	34.3y	30.8y	32.9y	30.6y	32.8y	41.6x	43.0x	42.3x	43.0x	35.94x	49.0x
Эфиры холестерина	8.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. x - различия от контроля статистически достоверны; y - различия от контроля не достоверны; зд. - здоровые, некр. - некротизированные.

Таблица 2

Количественные изменения нейтральных липидов в мембранах эритроцитов животных с острым инфарктом миокарда в различные периоды его развития с и без применения дс-РНК

Нейтральные липиды	Контроль	Инфаркты без введения дс-РНК			Инфаркты с введением дс-РНК		
		1 день	3 день	5 день	1 день	3 день	5 день
Триглицериды	15.3	16.5 _y	18.1 _x	22.8 _x	17.2 _x	15.0 _y	14.0 _y
Диглицериды	4.0	4.6 _y	5.8 _x	6.0 _x	6.0 _x	5.0 _y	5.0 _y
Моноглицериды	2.0	4.0 _x	6.1 _x	5.0 _x	3.0 _y	2.0 _y	3.0 _y
Холестерин	58.7	39.9 _y	35.0 _y	36.2 _y	52.8 _x	55.0 _x	55.0 _x
Эфиры холестерина	20.0	35.0 _x	35.0 _x	30.0 _x	21.0 _y	23.0 _y	23.0 _y

Таким образом, многопрофильность регуляторных воздействий дс-РНК на изученные звенья липидного метаболизма очевидна, о чем свидетельствует упорядочение под его действием нарушенных сторон метаболизма НЛ. По-видимому, в данном случае дс-РНК, с одной стороны, подавляет активность ферментных систем деградации липидов, с другой, стимулирует ферменты, катализирующие реакции биосинтеза этих соединений. Это, в частности, подтверждается быстро развивающейся нормализацией качественного и количественного состава НЛ и их жирнокислотного состава.

Таблица 3

Количественные изменения жирных кислот (% от суммы) в различных участках сердечной мышцы животных с острым инфарктом миокарда в различные периоды его развития с и без применения дс-РНК

Жирные кислоты	Контроль	Инфаркты без введения дс-РНК						Инфаркты с введением дс-РНК					
		1 день		3 день		5 день		1 день		3 день		5 день	
		Здор.	Некр.	Здор.	Некр.	Здор.	Некр.	Здор.	Некр.	Здор.	Некр.	Здор.	Некр.
Пальмитиновая C ₁₆	30.5	20.3 _x	20.7 _x	17.1 _x	18.9 _x	25.5 _x	20.9 _x	30.0 _y	29.8 _y	31.0 _y	28.2	31.2 _y	29.7 _y
Стеариновая C ₁₈	5.1	8.2 _x	7.3 _x	6.5 _x	8.5 _x	9.4 _x	8.8 _x	6.2 _y	5.8 _y	6.0 _y	5.0 _y	5.2 _y	5.7 _y
Олеиновая C _{18:1}	38.5	28.7 _x	31.3 _x	29.6 _x	31.1 _x	26.8 _x	31.7 _x	36.5 _y	37.2	38.0 _y	37.4 _y	38.0 _y	36.0 _y
Линолевая C _{18:2}	11.5	18.7 _x	15.3 _x	14.8 _x	13.8 _x	16.6 _x	16.3 _x	12.5 _y	13.0 _y	12.0 _y	11.8 _y	12.0 _y	11.8 _y
Арахидоновая C _{20:4}	11.9	16.6 _x	16.7 _x	24.6 _x	19.2 _x	15.9 _x	16.7 _x	12.5 _y	13.8	12.0 _y	12.8 _y	13.0 _y	13.0 _y
Бегеновая C _{22:1}	6.5	7.5 _x	8.7 _x	7.4 _x	8.5 _x	5.8 _y	5.6 _y	2.3 _x	0.6 _x	12.5 _x	4.8 _x	0.6 _x	3.8 _x

Количественные изменения жирных кислот (% от суммы) в мембранах эритроцитов животных с острым инфарктом миокарда в различные периоды его развития с и без применения дс-РНК

Жирные кислоты	Контроль	Инфаркты без введения дс-РНК			Инфаркты с введением дс-РНК		
		1 день	3 день	5 день	1 день	3 день	5 день
Пальмитиновая	43.3	36.5x	38.8y	37.2x	27.0x	32.0x	42.0y
Стеариновая	16.5	10.5x	9.4x	9.8x	20.8x	21.7x	15.0y
Олеиновая	15.8	27.2x	29.8x	27.4x	20.0x	17.8x	17.8x
Линолевая	12.3	18.5x	14.2x	14.0x	18.9x	13.8y	13.0y
Арахидоновая	12.1	7.8x	4.9x	7.4x	12.8y	14.7x	12.5y

Институт молекулярной биологии НАН РА

Литература

1. Карагезян К. Г., Енгибарян А. А., Акопян Ж. И., Овсепян Л. М., Овакимян С. С. - Мед. наука Армении. Ереван. 1999. Т. 39. N1. С. 31-36.
2. Карагезян К. Г., Меликсетян Т. О. - Мед. наука Армении. Ереван. 2000. Т. 40. N1. С. 5-13.
3. Karageuzyan K. G., Kachatryan A. R. In: Biochemical and molecular-biological aspects of the brain immune system. Yerevan-Tsakhadzor. 2001. P. 48-54.
4. Балаян Б. Т., Алавердян А. Т. Науч. труды 3 конгресса кардиологов Армении. Ереван. 2001. С. 181-185.
5. Воскресенский О. Н. - В сб.: Липиды в организме животных и человека. М. Медицина. 1974. С. 36-45.
6. Меерсон Ф. З., Малышев В. В., Каган В. Е. - Архив патологии. 1980. N2. С. 9-12.
7. Карагезян К. Г., Каган В. Е. - Кардиология. 1981. N12. С. 55-60.
8. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И. - ДАН СССР. 1978. Т. 241.
9. Бурлакова Е. Б., Архипова Г. В. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М. Наука. 1982. С. 774-783.
10. Farrel P. G., Sen. C. G. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci. 1978. V. 75. P. 893-897.
11. Han I. H., Johnson A. G. - J. Immunol. 1967. V. 117. P. 423-427.
12. Mathe G., Florentin I., Olsson L. - Ganser Treat. Rep. 1978. V. 62. P. 1613-1621.
13. Rather L., Wiegaund R. C. - Biochim and Biophys. Res. Commun. 1978. V. 81. P. 947-952.
14. Selye A. J., Bayers E. - Angiologie. 1960. V. 11. P. 398-405.

Գ. Ս. Ղազարյան, Ս. Ս. Հովակիմյան, ակադեմիկոս Կ. Գ. Ղարազյոզյան

Միոկարդի փորձարարական ինֆարկտի դեպքում երկշղթա ՌՆԹ-ի կարգավորիչ ազդեցությունը սրտամկանում և էրիթրոցիտների թաղանթներում չեզոք ճարպերի մետաբոլիզմի խանգարումների վրա

Ուսումնասիրվել է սուր միոկարդիալ ինֆարկտի (որն առաջացվել է ձախ պսակաձև անոթի վրա կապ դնելով) դեպքում երկշղթա ՌՆԹ-ի Ca^{2+} պրեցիպիտատի ներորովայնային ազդեցությունը սրտամկանում և էրիթրոցիտների թաղանթներում չեզոք ճարպերի, նրանց ճարպաթթվային մնացորդների մետաբոլիզմի խանգարման վրա:

Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ միոկարդիալ հյուսվածքում և էրիթրոցիտների թաղանթներում չեզոք ճարպերի քանակը (բացի տրիգլիցերիդներից) ուսումնասիրվող պաթոլոգիայի դեպքում նկատելիորեն աճում է և լիովին վերականգնվում երկշղթա ՌՆԹ-ի ներարկումից հետո: Ճարպաթթվային կազմի կարգավորումը նկատվում է ներարկումից հետո արդեն հինգերեքրոդ օրը, որն էլ վկայում է երկշղթա ՌՆԹ-ի կարևոր դերը հյուսվածքներում կենսասինթեզի կարգավորման պրոցեսում: