

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 612. 111 + 547,582.3 + 612/648 + 771/74

А. В. Мелкумян

Особенности нарушений резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу как тяжелейшее осложнение гипоксий новорожденных и коррегирующее действие тиосульфата натрия на этом фоне

(Представлено академиком К.Г. Карагезяном 20/VI 2007)

Ключевые слова: *тиосульфат натрия, гипоксия, фосфолипиды, малоновый диальдегид*

Расстройства резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу (РЭПГ) при различных болезненных состояниях организма [1] и особенно при остром гипоксическом синдроме (ГС) у новорожденных является одним из тяжелейших осложнений при этой патологии, характеризующейся ярко выраженной интенсификацией реакций свободнорадикального окисления (СРО) липидов. Выявление и изучение особенностей изменений интенсивности течения процессов перекисеобразования представляет принципиальный интерес в плане формирования ГС различного происхождения, главным образом у новорожденных, что стало предметом настоящего исследования. При этом обращалось особое внимание на возможность целенаправленного лимитирования интенсивности течения реакций СРО липидов с помощью использования сверхнизких концентраций тиосульфата натрия (ТСН), от-рекомендовавшего себя как высокоэффективное физиологически активное соединение антиоксидантного действия [2-4].

Являясь сложным сочетанием тонких биохимических превращений, процесс СРО липидов в определенных, строго лимитированных пределах выступает в роли обязательно действующего в норме компонента в общей системе регуляторных механизмов клеточной активности в целом. Чрезмерное же активирование реакций СРО липидов, сопровождающееся выходом особо высоких концентраций конечного продукта - малонового диальдегида

(МДА), характеризуется стартированием, развитием и генерализацией ГС с проявлением различных осложнений со стороны органов и систем организма, в том числе в виде падения РЭПГ [5-9]. Одним из основных патогенетических проявлений последнего выступает критический дефицит кислорода, сопрягающийся с расстройствами функциональной активности эритроцитов, являющихся носителями гемоглобина и ответственных за кислородфиксирующую и кислородтранспортирующую функции организма, равно как и за катализ реакций СРО липидов.

Материал и методы исследования. В исследованиях были использованы 82 пробы крови новорожденных с ГС по 2 мл в каждой. Определение изменений интенсивности течения процесса СРО липидов проводили в обеих системах перекисеобразования - ферментативной (НАДФН₂-зависимой) и неферментативной (аскорбатзависимой). В задачи исследования не входило проведение сравнительной оценки степени выраженности выхода продуктов перекисления в каждой из отмеченных систем. Учитывая, что в обоих случаях констатировалось активирование процесса СРО липидов, мы ограничились усредненными данными, свидетельствующими о чувствительном возрастании количественного содержания МДА, определенного по интенсивности развития тиобарбитуратзависимой цветной реакции с МДА по данным спектрофотометрического анализа [10].

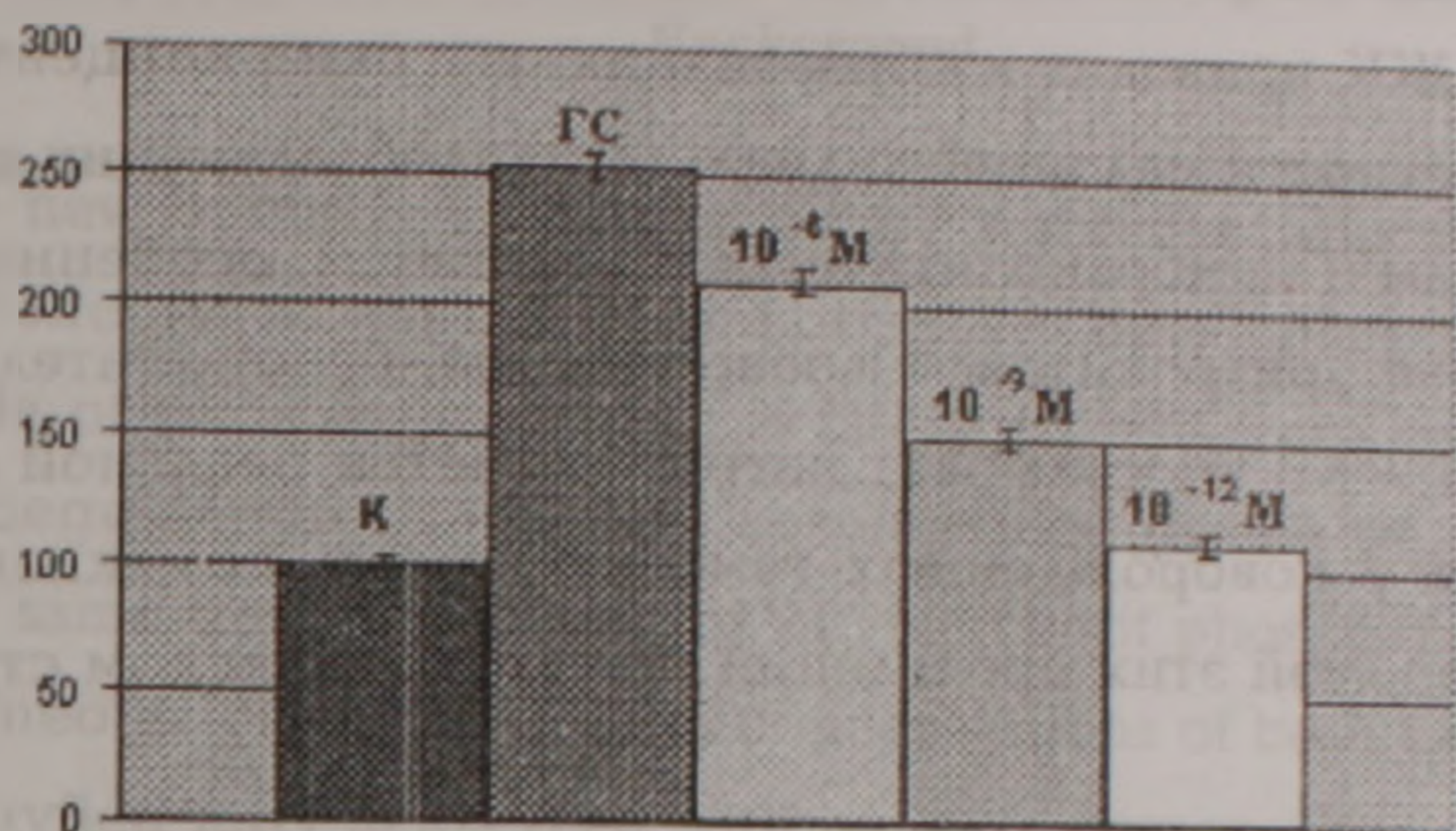
МЭ выделялись из эритроцитов крови новорожденных, предварительно стабилизированной оксалатом [11] методом осмотического шока и последующего отделения МЭ центрифугированием с использованием их в качестве объекта исследования.

Результаты и обсуждения. Результаты проведенных исследований (рисунок) свидетельствуют о чувствительном понижении РЭПГ крови новорожденных, индуцированной значительным возрастанием интенсивности течения процесса СРО липидов. ГС новорожденных характеризуется более чем дзукратным возрастанием содержания МДА в МЭ, что свидетельствует о существенном нарушении динамического равновесия между эндогенными системами про- и антиоксидантного действия в пользу первых. Перекисная резистентность эритроцитов крови новорожденных с ГС оказывается значительно пониженной по сравнению с таковой практически здоровых новорожденных.

Это выражается в более чем 2.5-кратном превалировании содержания МДА в МЭ новорожденных с ГС (250% против 100% в норме).

Наиболее результативным средством антиоксидантного действия оказался ТСН, исходя из имеющегося у нас опыта работы с этим весьма эффективным физиологически активным соединением. Результаты исследо-

ваний, посвященных изучению особенностей действия ТСН при различных болезненных состояниях организма, характеризующихся явлениями токсикозов, демонстрируют исключительно высокую степень результативности сверхнизких доз указанного препарата (10^{-6} , 10^{-9} и 10^{-12} М) [12-15].



Согласно полученным данным 2-часовая инкубация МЭ в системе трис HCl буфера (37°C, pH 7.4) с тремя приведенными выше дозами конечных концентраций ТСН сопровождалась во всех случаях отчетливо проявляющейся тенденцией к упорядочению количественного содержания МДА в МЭ новорожденных с ГС, однако его уровень при дозах 10^{-6} М и 10^{-9} М продолжал статистически достоверно превосходить таковой в контроле. Лишь в присутствии 10^{-12} М ТСН достигалось восстановление нормы содержания МДА в МЭ, характерной для физиологически метаболизирующей биологической системы.

Полученные результаты свидетельствуют об опасных осложнениях в условиях ГС у новорожденных. Они в основном направлены на низелирование и коррекцию процессов перекисеобразования и нейтрализацию высоких концентраций МДА, обладающего мембранотоксическим и мембранолитическим действием.

Институт молекулярной биологии НАН РА

А. В. Мелкумян

**Особенности нарушений резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу как
тяжелейшее осложнение гипоксий новорожденных и корригирующее действие
тиосульфата натрия на этом фоне**

Гипоксия новорожденных характеризуется значительными нарушениями энергогенерирующей и энерготранспортирующей систем развивающегося организма. В отмеченных условиях фосфолипиды (ФЛ) играют роль важнейших компенсаторных

соединений, расщепление которых сопровождается выделением большого количества энергии. В то же время деацилирование ФЛ, в основном фосфатидилхолинов, характеризуется одновременным образованием как лизофосфатидилхолинов, так и незтерифицированных жирных кислот (ЖК) полиеновой природы. Свободнорадикальное окисление ЖК приводит к образованию высоких концентраций продуктов перекисления, в частности малонового диальдегида, обладающих ярко выраженным мембранотоксическим и мембранолитическим действием, особенно проявляющимся в отношении мембран эритроцитов. Своевременное, безотлагательное применение сверхнизких доз (10^{-12} М) тиосульфата натрия является реальной гарантией предотвращения развития у новорожденных гемолитических осложнений, являющихся наиболее тяжелой формой этих проявлений при гипоксическом стрессе у новорожденных.

Ա. Վ. Մելքումյան

Գերօքսիդանտային հեմոլիզի նկատմամբ էրիթրոցիտների դիմադրողականության խանգարումների առանձնահատկությունները և նապրիումի թիոսուլֆատի կանոնավորիչ ազդեցությունը նորածինների հիպոքսիայի բարդությունների պայմաններում

Նորածինների հիպոքսիկ վիճակների պայմաններում արձանագրվում է ազալու ռադիկալային պրոցեսների խիստ ակտիվացում: Վերջինս բնորոշվում է ֆոսֆոլիպիդների դեացիլացման պրոցեսների արագացմամբ, չհագեցած ճարպաթթուների քանակական ավելացմամբ և վերջիններիս՝ գերօքսիդառաջացման ռեակցիաների մեջ ինտենսիվորեն ներգրավմամբ: Վերը նշվածը փնդի է ունենում փարբեր կենսաբանական համակարգերի մակարդակով, այդ թվում և էրիթրոցիտների թաղանթներում, որոնք թաղանթային սիտաբանական և ֆիզիոլոգիական պրոցեսների ուսումնասիրման համար առավել հարմար մոդել են:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ նորածինների հիպոքսիկ պրոցեսների մեջ որպես էներգիայի լրացուցիչ աղբյուր հանդես են գալիս ֆիզիոլոգիապես ակտիվ գործոնները: Միաժամանակ գերօքսիդների հիմնական ներկայացուցչի՝ մալոնային դիալդեհիդի մեծ քանակների առաջացումը լուրջ բարդությունների առիթ է դառնում, որոնք պայմանավորված են նշված նյութի թաղանթափոքսիկ թաղանթալիպիկ, մասնավորապես հեմոլիտիկ հատկություններով: Նապրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակների 10^{-6} , 10^{-9} և 10^{-12} М օժտված են վառ արտահայտված հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ, առավել ևս ամենացածր կոնցենտրացիայի կիրառման ժամանակ:

Specificities of Erythrocytes Resistance to Peroxides-Caused Hemolysis as a Severe Complication of New-Borns Hypoxia and Normalizing Effect of Sodium Thiosulfate on this Background

Hypoxia of new-borns is characterized by significant disorders in formation and transformation of energy, which is very important for developing organism. Under these conditions the role of phospholipids (PL) is classified as a very important compensatory compounds, the degradation of which is accompanied by the providing high quantities of energy. At the same time deacilation of PL, mainly of phosphatidylcholines, is characterized by simultaneous formation of high concentrations of both lysophosphatidcholines (LPC) and unetheryfied fatty acids (FA) with polienic nature. Free radical peroxidation of FA leads to the formation of significant quantities of lipid peroxides, which have a membranetoxic and membranelytic action, especially on membranes of erythrocytes. Injection on this background (as soon as possible) of a super low concentration (10^{-12}M) of sodium thiosulfate is the real guarantee to prevent at new-borns the development of hemolysis, which is one of the most difficult complication under the conditions of severe hypoxic syndrome of new-borns.

Литература

1. Карагезян К.Г., Геворкян Д.М. - *Вопр. мед. химии*. 1989. Вып. 5. С. 27-30.
2. Казарян А.В. Особенности нарушений фосфолипидного обмена, процессов свободнорадикального окисления, свертываемости крови и эффективность механизмов их корригирования при моделированном аллоксаном сахарном диабете. Автореф. канд. дис. Ереван. 2006. 21 с.
3. Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.В. - *Доклады НАН Армении*. 2003. Т. 103. N 4. С. 336-341.
4. Едоян А.Р. Специфика корригирующего действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы при нарушениях метаболизма фосфолипидов у белых крыс с моделированным аллоксаном сахарным диабетом. Автореф. канд. дис. Ереван. 2003. 21 с.
5. Карагезян К.Г. - *Лаб. дело*. N 1. 1969. С. 3-6.
6. Карагезян К.Г., Вартамян Г.С., Паносян А.Г. - *Бюл. exper. биол. и мед.* 1981. N 8. С. 35-37.
7. Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Амагуни В.Г. - *Журн. exper. и клин. мед.* 1980. Т. 1. С. 61-68.
8. Карагезян К.Г., Овсепян Л.М, Адонц К.Г. - *Вопр. мед. химии*. 1982. N5. С. 58-59.

9. *Элбакян Г.В.* Симпато-адреналиновая система и некоторые показатели метаболизма при адаптации и лечении больных ишемической болезнью сердца в условиях высокогорья. Канд. дис. Ереван. 1984. 124 с.
10. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах (под ред. Г.М. Франка). М. Наука. 1972. 252 с.
11. *Limber G.R., Davie R.F., Haker A.M.S.* - Blood. 1970. V. 36, N 2. P. 111-118.
12. *Матинян Г.В.* - Биол. журн. Армении. 1969. Т. 22. N 9. С. 22-29.
13. *Карагезян М.К.* Изучение молекулярных механизмов токсических эффектов микотоксина зеараленона. Канд. дис. Ереван. 1997. 120 с.
14. *Бурлакова Е.Б., Джалябова М.И., Гвахария В.О., Глущенко Н.Н., Молочкина Е.М., Штолько В.Н.* В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М. Мир. 1982. С. 113-140.
15. *Бурлакова Е.Б.* - Рос. хим. журн. 1999. Т. 43. N 5. С. 63-71.