

УДК 616. 24-002. 5- 07: 616. 153. 915

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ И ФОРМИРОВАНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*К.Г.Карагезян, М.Д.Сафарян, А.В.Мелкумян,  
М.К.Карагезян, С.С.Овакимян, Л.М.Овсепян*

*/Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереванский  
государственный медицинский университет им. М.Гераци/*

**Ключевые слова:** фосфолипиды (ФЛ), гипоксический синдром (ГС), мембраны эритроцитов (МЭ), туберкулезное воспаление, легочная ткань.

Выявление природы молекулярно-биологических и биохимических механизмов развития воспалительных процессов является одной из неразрешенных проблем фундаментальной и прикладной биологии и медицины.

В легочной ткани, имеющей общее эктодермальное происхождение с мозговой, в отличие от последней, по сей день остаются неразгаданными регуляторные механизмы, обеспечивающие поддержание тканевой гидрофобности, ответственной за формирование необходимых физико-химических свойств для функционирования мембраносвязанных протеинов-ферментов и рецепторных белков. Благодаря бесперебойной активности последних осуществляется постоянно действующий ритм процессов трансмембранного переноса веществ по обе стороны поверхности раздела клетки и многочисленных реакций лиганд-рецепторных взаимоотношений.

Филогенетически стабилизированный в норме статус качественного и количественного содержания ФЛ биологических мембран [1, 2] лежит в основе формирования структурно-функциональных и метаболических особенностей клетки [3, 6]. Однако сведения об обменных особенностях липидов и главным образом ФЛ в легочной ткани, даже нормально функционирующей, продолжают оставаться малоинформативными, проблематичными и противоречивыми [7], особенно в плане изучения специфики вовлечения их в реакции свободнорадикального окисления (СРО) липидов как важного патогенетического фактора при пневмониях различного генезиса.

В настоящем сообщении обобщены результаты изучения особенностей нарушений ФЛ-ФЛ соотношений в легочной ткани, пораженной туберкулезным воспалением [8-11], проливающие свет на понимание роли ФЛ в молекулярных механизмах патогенеза деструкции и дисфункции легких при изученной патологии с развитием стойкого генерализованного гипоксического прототипа или ГС и вовлечением в болезненный процесс наиболее чувствительных к ГС периферических органов, главным образом поджелудочной железы.

### Материал и методы

Исследования проведены на 120 морских свинках 2-месячного возраста массой 250-300 г, зараженных культурой МБТ штамма Н<sub>37</sub> в дозе 0.0001 мг путем подкожных инъекций в паховую область. Эвтаназию животных производили спустя 30 дней под гексаналовым наркозом, изоляцию легких и их гомогенизацию в среде 0.27 М сахарозы и 0.1 мМ ЭДТА (1:1), получение ацетонового порошка легочной ткани осуществляли по методу К.Г.Карагезяна [7], выделение МЭ — по Limber [12], экстракцию ФЛ — по Folh J.[13], фракционирование их индивидуальных представителей — методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля в системе растворителей хлороформ-метанол-аммиак в соотношениях 65:35:5.

### Результаты и обсуждение

Согласно данным хроматографического анализа в составе кислот ФЛ (КФЛ) легочной ткани обнаруживаются монофосфоинозитиды (МФИ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидные кислоты (ФК) и кардиолипиды (КЛ), а в составе нейтральных ФЛ (НФЛ) — сфингомиелины (СФМ), фосфатидилхолины (ФХ) и фосфатидилэтанолламины (ФЭ). В составе НФЛ МЭ проявляется также фракция лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), отсутствующая в нормально метаболизирующей легочной ткани. Как следует из данных таблицы, пораженная туберкулезным воспалением легочная ткань и МЭ больных животных характеризуются статистически достоверным дисбалансом в картине ФЛ-ФЛ соотношений, обусловленным качественными и количественными отклонениями индивидуальных фракций ФЛ. В развитии последних в известной степени ответственно повышение активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, о чем, в частности, свидетельствует появление в патологически измененной легочной ткани фракции ЛФХ и многократное ее количественное увеличение в МЭ.

Таким образом, установленный нами факт повышенного катализа реакций деацилирования ФЛ-глицеридов, преимущественно ФХ, свидетельствует о патогенетической роли этих превращений, сопровождающихся уменьшением содержания указанных ФЛ в легочной ткани и МЭ, в возникновении, развитии и генерализации туберкулезного воспаления. Описанные сдвиги в известной степени отражают характер ответной реакции организма на гамму патогенетических сигналов, поступающих из очага поражения. Следовательно,

развивающаяся на этом фоне картина противоположной направленности количественных изменений НФЛ и КФЛ в исследованных биологических системах может быть интерпретирована как адекватная для данной патологии специфическая ответная реакция организма.

Таблица

Качественный спектр и количественное содержание ФЛ (в мкг липидного фосфора/г влажной легочной ткани или влажных МЭ) в легочной ткани (1) и МЭ (2) морской свинки в контроле (К,  $n=20$ ) и при туберкулезе легких (ТБС,  $n=30$ ) в эксперименте

Показатели	Контроль	% от СФЛ	ТБС	% разницы от К	% от СФЛ
Л Ф Х	1. —	—	28.3±11.1	—	5.4
	2. 1.7±0.2	3.6	5.1±0.9	+200.0	12.3
М Ф И	1. 51.7±2.1	7.7	98.3±2.1	+90.0	18.9
	2. 3.1±0.1	6.5	10.0±1.2	+222.6	24.1
С Ф М	1. 145.3±2.8	21.6	99.8±1.4	-31.3	19.2
	2. 10.1±0.5	21.1	6.0±1.3	-40.6	14.5
Ф Х	1. 223.2±3.1	33.0	90.1±2.1	-59.6	17.3
	2. 16.9±0.7	35.4	9.0±1.2	-46.7	21.7
Ф С	1. 60.2±6.3	9.0	80.5±2.3	+33.7	15.5
	2. 8.7±0.3	18.2	4.2±0.4	-51.7	10.1
Ф Э	1. 164.3±4.3	24.4	75.1±2.3	-54.3	14.5
	2. 4.3±0.3	9.0	2.1±0.3	-51.2	5.1
Ф К	1. 11.3±2.1	1.7	20.3±3.1	+79.6	3.9
	2. 1.1±0.1	2.3	1.9±0.2	+72.7	4.6
К Л	1. 17.9±1.9	2.7	27.3±0.9	+52.5	5.3
	2. 1.9±0.2	4.0	3.2±0.3	+68.4	7.7
С Н Ф Л	1. 532.8±10.3	79.0	293.3±6.9	-45.0	56.4
	2. 33.0±1.3	69.0	22.2±2.0	-32.7	53.5
С К Ф Л	1. 141.1±12.4	21.0	226.4±8.4	+60.5	43.6
	2. 14.8±0.7	31.0	19.3±1.7	+30.0	45.8
С Ф Л	1. 673.9±15.7		519.7±11.8	-23.0	
	2. 47.8±1.0		41.5±1.2	-13.2	
К СНФЛ/СКФЛ	1. 3.7±0.03		1.3±0.02	-65.0	
	2. 2.2±0.1		1.2±0.2	-45.4	

Примечание.

Отклонения в величине показателей статистически достоверны; Р колеблется в пределах < 0.001-0.01

В формировании последней, слагающейся из многочисленных составляющих, принимает участие ряд факторов химической и физической природы, среди которых значение физиологически активных соединений едва ли можно переоценить, учитывая в первую очередь их функциональное назначение как важнейших адаптогенов и иммунитетстимулирующих соединений [14,15]. В условиях изученной патологии отмечено неслучайное заметное уменьшение коэффициента (К) отношения суммы НФЛ (СНФЛ) к сумме КФЛ (СКФЛ) ( $K \text{ СНФЛ/СКФЛ}$ ), подчеркивающее возрастание "удельного веса" КФЛ в сумме всех ФЛ (СФЛ) как соединений, выступающих в роли регуляторов респираторной функции митохондрий. Не исключено, что повышенный уровень НФЛ в пораженной туберкулезным воспалением легочной ткани в определенной степени обусловлен вовлечением их в процессы репарации разрушенных очагов легочной ткани. Поэтому на основании фактического материала становится очевидной необходимость поиска наиболее эффективных стимуляторов процессов нормализации тканевых систем фосфатидогенеза.

Согласно имеющимся предварительным наблюдениям в достижении отмеченной цели немаловажное место будет отведено разработанным нами методам комбинированной антиоксидантотерапии, что станет предметом наших последующих специальных исследований.

*Поступила 12.07.95*

**ՅՈՍՅՈՒԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՄԵՏԱԲՈՒԶՄԻ ՄՈԼԵԿՈՒԼՅԱՐ-  
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԽԱՆՏՈՒՄՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԹՈՔԵՐԻ  
ՏՈՒՔԵՐԿՈՒԼՈՉԱՅԻՆ ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԻ  
ԵՎ ՀԻՊՈՔՍԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՉԵՎԱՎՈՐՄԱՆ  
ԺԱՄԱՆԱԿ**

*Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Մ. Դ. Սահարյան, Ա. Վ. Մելքունյան,  
Մ. Կ. Ղարազյոզյան, Ս. Ս. Հովակիմյան, Լ. Մ. Հովակիմյան*

Ծովախոտուկների թրթրի փորձարարական տուբերկուլոզի ժամանակ քրային հյուսվածքում էլ էրիթրոցիտների քաղանքում հայտնաբերվում են զգալի տեղաշարժեր ֆոսֆոլիպիդների չեզոք եւ թթու ներկայացուցիչների որակական կազմի եւ քանակի միջեւ: Թորային հյուսվածքում աչքի է ընկնում զլիցերիդային ֆոսֆոլիպիդների, գլխավորապես՝ ֆոսֆատիդիլսոլինների, քանակի անկում, որը զուգորդվում է լիզոֆոսֆատիդիլսոլինների առաջացմամբ. մի քան, որ չի նկատվում քորային նորմալ հյուսվածքում: Դրան զուգահեռ տեղի է ունենում թթու ֆոսֆոլիպիդների քանակի ավելացում, որը վկայում է նշված նյութերի կարեւորությունը հիվանդ հյուսվածքի վերականգնողական պրոցեսներում:

# THE ROLE OF MOLECULAR-BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS IN PHOSPHOLIPID METABOLISM IN PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF LUNGS AND IN FORMATION OF GENERALIZED SYNDROME OF HYPOXIA

*K.G.Karageuzyan, M.D.Safaryan, H.V.Melkoumyan, M.K.Karageuzyan, S.S.Hovakimian, L.M.Hovsepiyan*

The results obtained have shown that experimental tuberculosis of lungs in guinea pigs is characterized by significant changes in phospholipid metabolism both in lung tissue and in erythrocyte membranes. The disorders mentioned were conditioned by decrease of quantity of neutral phospholipids in system studied, while the level of acidic phospholipids was increased. This fact allows to conclude that acidic phospholipids play the role of factors participating in reparation processes of lung tissue, affected by tuberculosis inflammation. We state this idea because it is well known that these compounds, and especially phosphatidylserines, participate in respiratory reactions of mitochondria, which is very important in mobilization of recovery processes. The specific role of phospholipid-phospholipid interrelations under the conditions studied is discussed.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Кренис Е.М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XXII Баховские чтения. Л., 1967.
2. *Кренис Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
3. *Карагезян К.Г.* Дис. докт. Ереван, 1968.
4. *Карагезян К.Г.* Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
5. *Карагезян К.Г., Погосян А.Ю., Овсепян Л.М.* Докл. РАН, 1994, 334, I, с. 106.
6. *Лепоян А.З., Кцоян Ж.А., Шагинян А.А., Овсепян Л.М., Карагезян К.Г.* Биофизика, 1991, 36, 3, с. 475.
7. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Карапетян Э.Т.* Вопр. мед. химии, 1989, 4, с. 11.
8. *Наравлянская С.Е., Елистратова Н.А.* Пробл. туб., 1985, 8, с. 59.
9. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д.* Пробл. туб., 1990, 8, с. 22.
10. *Сафарян М.Д., Карагезян К.Г.* Клин. мед., 1991, 7, с. 31.
11. *Сафарян М.Д.* Дис. докт. М., 1992.
12. *Limber C.R., Davie R.P., Bakar A.M.* J. Blood, 1970, 36, 2, p. 111.
13. *Folch J., Lees M., Sloane-Stenley J.H.* J. Biol. Chem., 1957, 226, p. 407.
14. *Бурлакова Е.Б.* Вест. РАН, 1994, 64, 5, с. 425.
15. *Burlakova E.B., Goloschapov A.N., Zhizhina C.P.* et al. Abstr. of 25th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 1993, Stockholm, Sweden.