

## ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ К ПЕРЕКИСНОМУ ГЕМОЛИЗУ В КЛИНИКЕ ОСТРОГО КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

*К.Г.Карагезян, А.В.Мелкумян, Д.М.Геворкян, С.С.Овакимян,  
М.К.Карагезян, А.Ю.Погосян, М.М.Эдилян, Г.А.Геворкян,  
Л.Л.Данилова, В.В.Ордян, Г.В.Элбакян*

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

**Ключевые слова:** фосфолипиды (ФЛ), свободнорадикальное окисление (СРО) липидов, малоновый диальдегид (МДА),  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -Т), аскорбиновая кислота (АК), эритроциты (Э), мембраны эритроцитов (МЭ), острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОКИМ), гипоксический синдром (ГС), резистентность эритроцитов к перекисному гемолизу (РЭПГ), поджелудочная железа (ПЖ)

Одним из наиболее информативных показателей нарушений антирадикальной сопротивляемости организма при ГС различного происхождения является понижение степени РЭПГ [1, 2].

В представленном сообщении отражены основные положения, свидетельствующие о функциональных срывах молекулярных механизмов, ответственных за формирование повышенного фона реакций СРО липидов, преимущественно за счет ненасыщенных ФЛ в клинике ОКИМ.

Среди сложного комплекса болезненных явлений патогенетическая роль нарушений липидного метаболизма, развивающихся на фоне генерализованного ГС, заслуживает особого внимания.

Целью настоящего исследования явилось выявление и изучение особенностей изменения процесса СРО липидов в Э и МЭ на фоне развитого ГС, а также изыскание путей лимитирования интенсивности его течения применением: 1) ординарного для ОКИМ лечения, 2) первого + парентеральные введения АК в количестве 150 мг в сутки, 3) первого + ежесуточная пероральная дача  $\alpha$ -Т в количестве 600 мг и 4) комбинированной антиоксидантотерапии в виде сочетаний первого с введениями  $\alpha$ -Т и АК.

Стабилизированную на оксалате кровь (1:9), забранную у 80 больных ОКИМ в количестве 5 мл из локтевой вены, центрифугировали при 3000-4000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость сливали, образовавшийся осадок после 2-3-кратного промывания охлажденным физиологическим раствором подвергали заключительному центрифугированию при 5000 об/мин в течение 15-20 мин. Уплотненный осадок Э использовали для получения МЭ [3], определения в них количества белка [4], степени РЭПГ цианметгемоглобиновым методом [5] и содержания МДА [6, 7]. Уровень эндогенного плазменного  $\alpha$ -Т определяли [8] на флюорометре "Хитачи" (Япония).

### Результаты и обсуждение

Процесс липидной пероксидации в определенных пределах интенсивности своего течения выступает в роли физиологически обязательного компонента в регуляции клеточной активности в целом. В случаях же его чрезмерного стимулирования [9-15], сопровождающегося выходом особо высоких концентраций токсических продуктов СРО липидов, имеет место развитие и генерализация патологических процессов, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 16-18]. Как результат формирующегося при этом ГС выступают поражения периферических органов, в частности ПЖ, отличающейся наибольшей степенью чувствительности к критическим дефицитам кислорода, при которых решающее значение придается физиологическому состоянию Э и МЭ [16] как важнейших образований, ответственных за фиксацию и транспорт кислорода, а также как носителей мощного катализатора реакций СРО липидов — гемоглобина [2].

Как явствует из данных табл.1, на фоне отчетливо проявляющейся клиники ОКИМ (на 20-25 дни) наблюдается картина ярко выраженного активирования процессов СРО липидов как в Э, так и особенно в МЭ. На основании полученных результатов можно заключить, что интенсификация реакций СРО липидов является своеобразным объяснением природы основных составляющих патогенетического комплекса изученного заболевания, выражающейся в основном в проявлении мембранотоксического, а в далеко зашедших случаях и мембранолитического действия липидных перекисей, а также характеризующейся развитием гемолиза, распадом мембран кардиомиоцитов с миграцией креатинкиназы в периферическую кровь, расстройствами экзокринной функции ПЖ и многими другими аналогичными нарушениями деятельности органов и систем организма.

На основании данных табл.1 становится очевидной подверженность нарушений интенсивности течения реакций СРО липидов в МЭ корригирующему воздействию примененной нами антиоксидантотерапии, что быстрее и наиболее демонстративно проявляется в

ферментативной (а), нежели в неферментативной (б) системе перокисления липидов. Отмеченный факт мы склонны объяснить более высокой степенью чувствительности ферментных систем организма как к негативным воздействиям внутренней и внешней среды, так и к эффектам нормализующих факторов различной природы.

Согласно проведенным наблюдениям, суперактивное состояние процесса СРО липидов в Э и МЭ у больных ОКИМ сопровождается постепенным вовлечением в общий ГС организма наиболее чувствительных к дефициту кислорода периферических органов и в первую очередь ПЖ, метаболические и функциональные нарушения которой принимают свои отчетливые проявления.

Таблица 1

Динамика содержания МДА в Э (мкМ/мл массы Э) и МЭ (нМ/мг белка) больных ОКИМ в результате антиоксидантотерапии

Объект исследования	Здоровые лица (контроль-К)	Больные			
		до лечения	% разницы от К	после лечения	% разницы от К
Эритроциты	1) 107,0±3,50	191,7±3,90 <sup>x</sup>	+79,0	161,9±3,70 <sup>xx</sup>	+51,0
	2) 109,2±2,90	189,7±3,10 <sup>x</sup>	+74,0	149,8±3,10 <sup>xx</sup>	+37,0
	3) 111,0±2,10	199,3±3,70 <sup>x</sup>	+80,0	143,1±2,90 <sup>xx</sup>	+29,0
	4) 111,9±2,70	193,9±3,65 <sup>x</sup>	+73,0	119,7±1,80 <sup>xxx</sup>	+7,0
Мембраны эритроцитов	1. а) 4,2±0,21	9,8±0,99 <sup>x</sup>	+133,0	8,9±1,11 <sup>x</sup>	+112,0
	б) 2,1±0,33	6,5±0,65 <sup>x</sup>	+210,0	6,2±0,77 <sup>x</sup>	+195,0
	2. а) 4,6±0,41	9,9±0,89 <sup>x</sup>	+115,0	7,8±0,55 <sup>x</sup>	+70,0
	б) 2,6±0,37	6,9±0,71 <sup>x</sup>	+165,0	6,8±0,83 <sup>x</sup>	+162,0
	3. а) 4,7±0,69	10,8±0,99 <sup>x</sup>	+130,0	5,7±0,72 <sup>xxx</sup>	+21,0
	б) 2,4±0,71	6,0±0,71 <sup>x</sup>	+150,0	4,4±0,72 <sup>xx</sup>	+83,0
	4. а) 4,0±0,42	9,7±1,11 <sup>x</sup>	+142,0	4,8±0,81 <sup>xxx</sup>	+20,0
	б) 2,2±0,89	6,5±0,69 <sup>xx</sup>	+195,0	3,0±0,45 <sup>xxx</sup>	+36,0

*Примечание.* x – P<0,001, xx – P<0,01-0,05, xxx – P>0,5 по сравнению с контролем; n=20; возраст больных 30-40 лет.

Количественные колебания МДА в Э и МЭ к 20-25 дням развития ОКИМ представляются далеко неоднотипными. Так, например, в серии исследований с применением только ординарного комплекса терапевтических мероприятий уровень МДА оказывается достаточно высоким. Предложенные нами варианты антиоксидантотерапии [16, 17] в виде как изолированного, так и сочетанного применения α-Т- и АК характеризуются картиной заметного сокращения разрыва между уровнями МДА в Э у больных и практически здоровых лиц. Этот эффект наиболее выражен при введении в комплекс терапевтических мероприятий взамен АК α-Т. Поиск наиболее ре-

результативных мер по лимитированию интенсивности течения реакций СРО липидов в пределах физиологически допустимых границ привел нас к идее целесообразности сочетания  $\alpha$ -Т с АК, основывающейся на появившихся в последнее время данных [19, 20] о важной синергической роли АК в стабилизации и поддержании гидроксиформы  $\alpha$ -Т как единственно активной разновидности  $\alpha$ -Т, наделенной антиоксидантными свойствами. Результаты проведенных исследований по сочетанному применению отмеченных выше двух витаминов, наделенных свойствами ярко выраженного антиоксидантного действия, оказались предельно эффективными, приведя к отчетливому ингибированию процесса перекисеобразования в Э и МЭ при ОКИМ. Мы полагаем, что предлагаемый метод комбинированной антиоксидантотерапии может оказаться результативным и в снятии общего фона ГС и тем самым способствовать повышению терапевтической эффективности обычно используемых при ОКИМ лечебных средств. Это в равной мере касается и очевидности обратного развития дегенеративно-воспалительных изменений ПЖ, нередко проявляющихся, как отмечалось, на фоне генерализованного ГС [21-28].

Логическим развитием проведенных исследований явилось изучение в крови больных ОКИМ динамики количественных изменений  $\alpha$ -Т — главного представителя системы антирадикальной защиты клетки, оказывающего также активирующее влияние на ферментные системы, катализирующие тканевые реакции фосфатидогенеза [17] и процессы катаболизма ФЛ в МЭ [29-31]. Следовательно, изучение особенностей количественных сдвигов  $\alpha$ -Т в плазме крови больных ОКИМ имеет принципиально важное значение в формировании объективного суждения о состоянии РЭПГ, что по существу является одним из главных информативных прогностических показателей.

Как явствует из данных табл.2, РЭПГ в условиях ОКИМ оказывается значительно пониженной, выход гемоглобина из Э с высоким потенциалом перекисеобразования демонстрирует существенные процентные расхождения по сравнению с контролем. Примечательно, что применяемое при ОКИМ ординарное лечение в известной степени характеризуется своим ингибирующим влиянием на уровень выхода гемоглобина из Э, что определенным образом свидетельствует об имеющем место некотором повышении РЭПГ, не оказывающем, однако, решающего воздействия в качестве стимулирующего фактора на восстановление изученного показателя до контрольных величин. Сочетанное применение при этом одной лишь АК, хотя и характеризуется заметным процентным повышением степени РЭПГ, тем не менее не оказывается достаточным для нивелирования отставания ее от нормального уровня.

Динамика содержания  $\alpha$ -Т (мг%) в плазме крови и РЭПГ (%) у больных ОКИМ в результате антиоксидантотерапии

Показатели	Здоровые лица (контроль-К)	Больные			
		до лечения	% раз- ницы от К	после лече- ния	% раз- ницы от К
Перекисная резистент- ность эрит- роцитов	1) 12,8±0,95	35,8±1,11 <sup>x</sup>	+179,0	30,0±1,00 <sup>x</sup>	+134,0
	2) 11,4±0,91	34,3±0,99 <sup>x</sup>	+201,0	21,4±1,13 <sup>x</sup>	+ 88,0
	3) 12,4±0,93	31,8±1,09 <sup>x</sup>	+156,0	18,1±1,12 <sup>xx</sup>	+ 46,0
	4) 11,7±0,97	33,7±1,16 <sup>x</sup>	+188,0	14,1±1,13 <sup>xxx</sup>	+ 20,5
$\alpha$ -токоферол	1) 1,4±0,04	0,6±0,05 <sup>x</sup>	-57,0	0,8±0,09 <sup>x</sup>	-43,0
	2) 1,1±0,03	0,5±0,06 <sup>x</sup>	-55,0	0,4±0,12 <sup>x</sup>	-27,0
	3) 1,3±0,07	0,8±0,06 <sup>x</sup>	-38,0	1,2±0,13 <sup>x</sup>	- 8,0
	4) 1,3±0,09	0,9±0,09 <sup>x</sup>	-31,0	1,5±0,11 <sup>x</sup>	+15,0

*Примечание.* Обозначения те же, что и в табл.1

Изолированное применение  $\alpha$ -Т в комплексе с ординарными методами лечения оказывается более результативным и характеризуется резким повышением РЭПГ, еще более возрастающим при сочетанном применении  $\alpha$ -Т с АК, являющейся, как отмечалось, достаточно мощным синергистом  $\alpha$ -Т. Не менее демонстративным является и факт постепенно развивающегося на этом фоне упорядочения уровня  $\alpha$ -Т в плазме крови как важного показателя состояния реакций СРО липидов в Э и МЭ. Вышеотмеченное является красноречивым подтверждением эффективности предложенного метода в обратном развитии клинических проявлений ОКИМ и патологических нарушений ПЖ.

Поступила 20.04.95

ՀԻՊՈՔՍԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԸ ՈՐՊԵՍ  
ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՀԵՄՈԼԻՉԻ ՆԿԱՏԱՄԱՐ  
ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԴԻՍԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՔՈՒՄ  
ԸՆԿԱԾ ԳՈՐԾՈՆ ՍՐՏԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՆԵՐԻ  
ԺԱՄԱՆԱԿ

Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Հ.Վ. Մելքոնյան, Դ.Մ. Գեվորգյան, Ս.Ս. Հովսեփյան,  
Մ.Կ. Ղարազյոզյան, Ա.Յ. Պողոսյան, Մ.Մ. Էղիշյան, Գ.Ա. Գեվորգյան,  
Լ.Լ. Դանիլովա, Վ.Վ. Օրդյան, Գ.Վ. Էլրակյան

Մեր կողմից մատնանշվել է, որ սրտի սուր ինֆարկտի ժամանակ էրիթրոցիտներում և նրանց թաղանթներում տեղի է ունենում ազատ ռադիկալային

բայրացիների ընթացքի արագացում: Բացահայտվել է, որ էրիթրոցիտներում առտունձնապես էրիթրոցիտների թաղանթներում մալոնային դիալդեհիդի բարձր միասությունների առկայությունը զուգորդվում է արյան էնդոզեն  $\alpha$ -տոկոֆերոլի պահպանման զգալի նվազումով: Պրո- և հակաօքսիդային համակարգերի միջև արգարգացող անհավասարակշռվածությունը ուսումնասիրված վիճակների պայմաններում կանոնավորվում է մեր կողմից առաջարկված այսպես կոչված զուգորդված հակաօքսիդանտաթերապիայի մեթոդի կիրառման շնորհիվ: Վերջինս հիմնված է ասկորբինաթթվի ներմկանային և  $\alpha$ -տոկոֆերոլի պերորալ ներմուծման համակարգի զուգորդված ներմուծումների վրա: Նշված մեթոդի կիրառման շնորհիվ հստակվում է կարգավորել էրիթրոցիտներում և նրանց թաղանթներում միաստանն ենթարկված ֆոսֆոլիպիդ-ֆոսֆոլիպիդային հարաբերությունը, ինչպես նաև լիմֆոպլորել ազատ ռադիկալային ռեակցիաների ինտենսիվության նստահիմունը, հասցնելով այն ֆիզիոլոգիական նորմերի:

## HYPOXIC SYNDROME AS PATHOGENETIC COMPONENT IN DISORDERS OF ERYTHROCYTE RESISTANCE TO PEROXIDIC HAEMOLYSIS IN ACUTE CARDIAC INFARCTION CLINIC

*K.G.Karageuzyan, H.V.Melkoumyan, D.M.Gevorkyan,  
S.S.Hovakimian, M.K.Karageuzyan, A.Y.Poghossian, M.M.Edilyan,  
G.A.Gevorkian, L.L.Danilova, V.V.Ordyan, G.V.Elbakian*

It was demonstrated that acute cardiac infarction was accompanied by significant activation of free radical peroxidation processes both in erythrocytes (E) and erythrocyte membranes (EM). The results obtained have shown that high concentrations of malonic dialdehyde cause in E and especially in EM a pronounced decrease of endogenous  $\alpha$ -tocopherol content in the blood plasma. Disbalance appearing in the ratio between pro- and antioxidant compounds was normalized using the method of combined antioxidantotherapy suggested by us. The main essence of the method is in combination of intramuscular administrations of ascorbic acid with peroral introduction of  $\alpha$ -tocopherol. This method of treatment leads to normalization of phospholipid-phospholipid interrelations both in E and EM, as well as to the limitation of peroxide forming reactions intensity.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Карагезян К.Г., Геворкян Д.М.* Вопр. мед. химии, 1989, 5, с. 27.
2. *Погосян Н.Р.* Дис. канд. Ереван, 1981.
3. *Limber G., Davis R.T. et al.* Blood, 1970, 36, 1, p. 111.
4. *Lowry D.H., Rosenrough N.I., Farr A.L. et al.* J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 2555.
5. *Бенисович В.И., Идельсон Л.И.* Вопр. мед. химии, 1973, XIX, 6, с. 597.
6. *Владимиров Ю.А.* Биохимия, 1966, 31, 5, с.507.
7. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
8. *Duggan D.D.* Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, p. 116.
9. *Карагезян К.Г.* Лаб. дело, 1969, 1, с.3.

10. *Карагезян К.Г., Вартанян Г.С., Паносян А.Г.* Бюлл. экспер. биол. и мед., 1981, 8, с. 35.
11. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Амадуни В.Г.* Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1980, 1, с. 61.
12. *Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Адоңц К.Г. и др.* Вопр. мед. химии, 1982, 5, с. 58.
13. *Карагезян К.Г., Бадалян Г.О., Данилова Л.Л. и др.* Кровообращение АН АрмССР, 1985, 3, с. 24.
14. *Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Геворкян Э.М. и др.* В кн.: Биоантиоксидант. Черноголовка, 1986, 2, с. 24.
15. *Мхитарян В.Г., Геворкян Д.М.* Биол. ж. Армении, 1980, 33, 6, с.611.
16. *Данилова Л.Л.* Дис. канд. Ереван, 1985.
17. *Ордян В.В.* Дис. канд. Ереван, 1986.
18. *Элбакян Г.В.* Дис. канд. Сочи, 1984.
19. *Ерин А. И.* ДАН СССР, 1983, 273, 2, с. 489.
20. *Ерин А.И.* Биохимия, 1983, 48, 11, с. 1855.
21. *Boyd E.J.S., Wormsley K.G.* Int. J. Pancreatology, 1988, 3, 2-3, p. 111.
22. *Jutley J.K., Kelleher J., Bremman T.G. et al.* Gut., 1988, 29, 8, p.1093.
23. *Tnoue K., Hosotani R., Tatemoto K. et al.* Dis. Sci., 1988, 33, 7, p.929.
24. *Keleman D.* Török Sebeszet, 1988, 41, p.73.
25. *Lesi G., Merli D'Eril G.V., Scotta M.S. et al.* Int. J. Pancreatology, 1988, 3, p. 201.
26. *Neiderau G., Grass K.A., Silver G. et al.* Gastroenterology, 1988, 15, 6, p. 1648
27. *Robert J.N., Toledano A.E., Huang G. et al.* J.Med., 1988, 55, 5, p.365.
28. *Schultz I., Ullrich K., Fromter E. et al.* Pbl. Arch. Ges. Physiol., 1965, 284, p. 360.
29. Актуальные проблемы муковисцидоза (под ред. М.Я.Студенникина и В.Чупича). М., 1977.
30. *Крепс Е.М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. В кн.: XXII Баховские чтения. Л., 1967.
31. *Крепс Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л., 1981.

