

**ЭФФЕКТЫ ТИОСУЛЬФАТА НАТРИЯ В ФОРМИРОВАНИИ
МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НИВЕЛИРОВАНИЯ
РАССТРОЙСТВ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА В МИОКАРДЕ
БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО
КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

К.Г.Карагезян, А.А.Енгибарян, Ж.И.Акопян, Л.М.Овсепян,
С.С.Овакимян, Е.Г.Джанполадян, Э.С.Секоян, М.К.Карагезян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА; Ереванский государственный
медицинский университет им. М.Гераци/
375025 Ереван, Корюна, 2*

Ключевые слова: тиосульфат натрия (ТСН), инфаркт миокарда,
фосфолипиды, липидная пероксидация

Значение филогенетически запрограммированного постоянства качественного спектра и количественного содержания фосфолипидов (ФЛ), а также ФЛ-ФЛ соотношений в различных биологических системах клетки, в том числе кардиомиоцитах, едва ли можно переоценить. Оно обусловлено важностью регуляторной роли ФЛ в структурно-функциональной и метаболической активности клетки, в частности ее мембранных образований [4,5]. Подобная постановка вопроса обретает особое звучание при экстремальных ситуациях ишемического профиля, среди которых наибольшего внимания заслуживает инфаркт миокарда.

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей количественных изменений ФЛ в перифокальных регионах миокардиальной ткани белых крыс с моделированным острым крупноочаговым инфарктом миокарда (МОКИМ).

Материал и методы

Исследования проводились на 90 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г, разделенных на 6 экспериментальных групп:

- 1) контрольная — интактная;
- 2) контрольная с МОКИМ на 1–3-й дни без введения ТСН;
- 3) контрольная с МОКИМ на 7-й день без введения ТСН;
- 4, 5, 6) основные с МОКИМ с ежедневными однократными внутриперитонеальными инъекциями (на протяжении 7 дней) 1 мл ТСН в кон-

центрации 10, 20, 30% раствора соответственно группам экспериментальных животных в отмеченной последовательности.

Учитывая терапевтическую эффективность этого лечебного средства, мы исходили из способности ТСН выступать в роли донатора свободной серы [1,6] как необходимого активатора многочисленных мембраносвязанных ферментов антирадикальной защиты клетки [7].

Исследования базировались на выявлении в период развития МОКИМ закономерностей в отклонениях уровней индивидуальных представителей нейтральных ФЛ (НФЛ) — лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилхолинов (ФХ), сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ); кислых ФЛ (КФЛ) — монофосфоинозитидов (МФИ), фосфатидилсеринов (ФС), кардиолипинов (КЛ), а также суммарных ФЛ (СФЛ). Вместе с тем учитывались также отклонения в картине ФЛ-ФЛ соотношений по изменению величины коэффициента (К) НФЛ/КФЛ и сдвиги в содержании малонового диальдегида (МДА) как показателя степени интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов [2].

После многократной экстракции ФЛ хлороформ-метаноловой смесью [8] из заранее приготовленных ацетоновых порошков [3] миокардиальной ткани производили их фракционирование в тонком слое силикагеля на пластинах фирмы «Мерк» (ФРГ) с использованием стандарта ФЛ фирмы «Сигма» (США).

Результаты и обсуждение

Как вытекает из данных, приведенных в табл. 1, МОКИМ у белых крыс сопровождается развитием в сердечной мышце ярко выраженных отклонений в количественном содержании СФЛ, НФЛ и КФЛ, а также их индивидуальных представителей, выражающихся статистически достоверным снижением их уровня в течение 1–3 дней после МОКИМ и заметным возрастанием к 7-му дню заболевания.

Наблюдающиеся изменения в картине ФЛ-ФЛ соотношений в инфарктированном миокарде являются свидетельством быстро развивающегося возрастания активности фосфолипазы A_2 и, как результат, чувствительной интенсификации процессов деацилирования ФХ с выходом значительного количества ЛФХ и образованием высокого пула незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), о чем, в частности, свидетельствует параллельно развивающаяся интенсификация реакций СРО этих соединений, выступающих в качестве субстратов окисления до образования конечного продукта — МДА. Снижение содержания ФХ, сопровождающееся одновременно наступающим возрастанием количества ЛФХ, характеризуется также параллельно развивающимся повышением количества ФС. Значение последних в катализе реакций окисления и поддержании дыхательной функции митохондрий, что особенно важно для поврежденного миокарда, едва ли можно переоценить. Правомерность выдвигаемых предположений относительно обратимого взаимо-

превращения вышеупомянутых соединений по схеме ФС—ФЭ—ФС и в обратном направлении найдет свое подтверждение в наших последующих исследованиях по изучению закономерностей в сдвигах активностей ферментных систем декарбоксилирования ФС в ФЭ и метилирования последних в ФХ. Ответы на эти вопросы представят принципиальный интерес для понимания роли специфики метаболических нарушений изученных категорий ФЛ в миокарде в различные периоды развития в нем ишемического процесса. Настораживающим при МОКИМ является и наблюдающееся уменьшение в миокардиальной ткани таких относительно медленно обменивающихся ФЛ, каковыми являются СФМ — главные липидные компоненты миелиновой фракции. Эти данные являются отчетливым показателем глубины деструктивных нарушений, охватывающих, в частности, мембранные образования кардиомиоцитов и субклеточные образования этих и других клеток организма. С отмеченной точки зрения, настораживающим является также чувствительное снижение содержания МФИ и КЛ, которые вкупе с ФС обеспечивают необходимый уровень гидрофобности, а следовательно, и липидзависимости ряда митохондриальных ферментов, катализирующих реакции электронтранспортирующей цепи в отмеченных субфракциях клетки и ее дыхательной функции в целом.

Таблица 1

Количественные изменения фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/г влажной ткани) и интенсивность реакций СРО липидов (по выходу малонового диальдегида в нМ/г влажной ткани) в миокардиальной ткани крыс на 1–3 и 7-й дни после моделирования ОКИМ

Показатели	Контроль (К)	Дни после моделирования инфаркта миокарда			
		1–3	% разницы от К	7	% разницы от К
ЛФХ	69,0±1,19	99,1±1,12 ^x	+43,6	103,2±1,81 ^x	+49,3
МФИ	64,4±1,07	42,3±1,03 ^x	-34,4	39,9±1,12 ^x	-38,0
СФМ	106,0±1,19	56,1±2,20 ^x	-47,1	45,3±1,90 ^x	-57,0
ФХ	153,0±2,10	125,8±2,09 ^x	-19,0	109,3±2,01 ^x	-29,0
ФС	43,3±0,91	60,1±1,01 ^x	+38,8	143,1±2,03 ^x	+230,0
ФЭ	90,0±1,09	43,1±1,00 ^x	-52,1	162,1±2,22 ^x	+80,0
КЛ	78,5±1,01	66,3±0,89 ^x	-15,5	47,3±0,91 ^x	-40,0
СФЛ	604,2±3,20	492,8±5,70 ^{xx}	-18,4	650,2±3,10 ^{xx}	+7,6
НФЛ	418,0±3,88	324,1±2,31 ^{xxx}	-6,0	419,9±3,90 ^{xxx}	0
КФЛ	186,2±1,39	168,7±2,10 ^{xx}	-9,0	230,3±2,07 ^x	+23,7
НФЛ/КФЛ	2,2±0,10	1,9±0,10 ^x	-15,0	1,8±0,10 ^x	-18,2
МДА	0,3±0,01	0,7±0,03 ^x	+124,0	0,9±0,04 ^x	+220,0

Примечание. x — $P < 0,001$; xx — $0,02 < P < 0,05$; xxx — $P > 0,5$

Таблица 2

Количественные изменения фосфолипидов (в $\mu\text{кг}$ липидного фосфора/ г влажной ткани) и интенсивность течения реакций СРО липидов (по выходу малонового диальдегида в $\text{нМ}/\text{г}$ влажной ткани) в миокардиальной ткани крыс на 7-й день после ОКИМ без ТСН и на фоне ежедневных инъекций ТСН

Показатели	Контроль (К)	7-й день без ТСН	% разницы от К	ТСН 1 мл 10% р-ра	% разницы от К	ТСН 1 мл 20% р-ра	% разницы от К	ТСН 1 мл 30% р-ра	% разницы от К
ЛФХ	69,0 $\pm$ 1,19	103,2 $\pm$ 1,81 ^x	+49,3	82,0 $\pm$ 1,07 ^{xx}	+18,8	79,0 $\pm$ 1,00 ^x	+14,5	71,1 $\pm$ 1,07 ^{xxx}	+3,0
МФИ	64,4 $\pm$ 1,07	39,9 $\pm$ 1,12 ^x	-38,0	59,0 $\pm$ 1,01 ^{xx}	-8,4	68,9 $\pm$ 1,03 ^{xxx}	+7,0	65,6 $\pm$ 1,01 ^{xxx}	+1,7
СФИ	106,0 $\pm$ 1,19	45,3 $\pm$ 1,90 ^x	-57,0	69,0 $\pm$ 1,20 ^x	-35,0	83,3 $\pm$ 1,07 ^x	-21,4	109,0 $\pm$ 1,20 ^{xxx}	+2,8
ФХ	153,0 $\pm$ 2,10	109,3 $\pm$ 2,09 ^x	-29,0	121,0 $\pm$ 1,93 ^x	-21,0	128,0 $\pm$ 1,19 ^x	-16,4	148,0 $\pm$ 2,16 ^{xxx}	-3,3
ФС	43,3 $\pm$ 0,91	143,1 $\pm$ 2,03 ^x	+230,0	100,0 $\pm$ 1,97 ^x	+131,0	71,0 $\pm$ 0,99 ^x	+64,0	46,0 $\pm$ 0,87 ^{xxx}	+6,2
ФЭ	90,0 $\pm$ 1,09	162,1 $\pm$ 2,22 ^x	+80,0	129,0 $\pm$ 1,11 ^x	+43,3	98,1 $\pm$ 1,21 ^{xx}	+9,0	89,0 $\pm$ 1,01 ^{xxx}	-1,2
КЛ	78,5 $\pm$ 1,01	47,3 $\pm$ 0,91 ^x	-40,0	59,2 $\pm$ 0,93 ^x	-24,6	68,0 $\pm$ 0,91 ^x	-13,4	75,9 $\pm$ 1,09 ^{xxx}	-3,3
СФЛ	604,2 $\pm$ 3,20	650,2 $\pm$ 3,10 ^{xx}	+7,6	619,2 $\pm$ 3,01 ^{xxx}	+2,5	596,3 $\pm$ 2,90 ^{xxx}	-1,3	597,1 $\pm$ 2,12 ^{xxx}	-1,2
НФЛ	418,0 $\pm$ 3,88	419,9 $\pm$ 3,90 ^{xxx}	0	401,0 $\pm$ 2,17 ^{xx}	-4,0	388,4 $\pm$ 2,28 ^{xxx}	-7,1	417,1 $\pm$ 2,91 ^{xxx}	0
КФЛ	186,2 $\pm$ 1,39	230,3 $\pm$ 2,07 ^x	+23,7	218,2 $\pm$ 1,69 ^x	+17,2	207,9 $\pm$ 1,99 ^{xx}	+11,7	180,0 $\pm$ 1,27 ^{xxx}	-3,2
НФЛ/КФЛ	2,2 $\pm$ 0,10	1,8 $\pm$ 0,10 ^x	-18,2	1,8 $\pm$ 0,09 ^x	-18,2	1,9 $\pm$ 1,08 ^x	-15,0	2,3 $\pm$ 0,16 ^{xxx}	+4,5
МДА	0,3-0,01	0,9-0,04 ^x	+220,0	0,7-0,01 ^x	+144,8	0,6-0,01 ^x	-80,0	0,3-0,04 ^{xxx}	0

Примечание. Значения достоверности те же, что и в табл. 1

Констатация столь демонстративных расстройств в качественном составе и количественном содержании ФЛ в миокардиальной ткани белых крыс с МОКИМ послужила поводом к изучению эффектов различных концентраций ТСН как признанного соединения антиоксидантного действия.

Как вытекает из данных табл. 2, ежедневное однократное внутривентрикулярное введение животным на протяжении 7 дней 1 мл 10% раствора ТСН сопровождается заметным нивелированием расстройств, разыгрывающихся в количественном содержании всех исследованных категорий ФЛ пораженного миокарда. Это выражается, в частности, в уменьшении процентных расхождений изученных показателей от контрольных величин, хотя и в подавляющем большинстве случаев они продолжают оставаться статистически достоверными по сравнению с контролем.

Введение животным 20% раствора ТСН сопровождается более выраженными положительными сдвигами в нормализации изученных сторон метаболизма ФЛ, что проявилось, в частности, в отношении количественных сдвигов МФИ, ФЭ, СФЛ, НФЛ и КФЛ, расхождения уровней которых с контрольными оказались статистически недостоверными. Величины же остальных показателей, несмотря на отчетливо проявляющуюся тенденцию к нормализации, о чем свидетельствует уменьшение процента разницы их от контроля, тем не менее демонстрируют картину статистически достоверных расхождений от исходных показателей.

Применение 30% раствора ТСН позволило выявить ряд закономерностей, имеющих важное прикладное значение. Согласно полученным результатам, 30% раствор ТСН, примененный на протяжении 7 дней с момента МОКИМ, приводит к полному нивелированию отмеченных нарушений в количественном содержании всех изученных категорий ФЛ, ФЛ-ФЛ соотношений и лимитированию интенсивности течения процессов СРО липидов в пределах нормы. Полученные результаты свидетельствуют об исключительной эффективности применения 30% раствора ТСН в виде ежедневных внутривентрикулярных однократных инъекций в дозе 1 мл при МОКИМ.

Поступила 15.03.98

ՄՐՏԱՍՎԱՆԻ ՍՈՒՐ ԽՈՇՈՐՈՋԱԽԱՅԻՆ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ
ՆԱՏՐԻՈՒՄ ԹԻՈՍՈՒԼՖԱՏԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ
ՄՐՏԱՍՎԱՆԻ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՎՐԱ

Կ.Գ.Կարազյոզյան, Ա.Ա.Ենգիբարյան, Ժ.Ի.Հակոբյան, Լ.Մ.Հովսեփյան,
Ս.Ս.Հովակիմյան, Ե.Գ.Ջանփոլադյան, Է.Ս.Սեկոյան, Մ.Կ.Կարազյոզյան

Ուսումնասիրվել են 90 սպիտակ առնետների հարինֆարկտային տեղամասերում ֆոսֆոլիպիդների որակական և քանակական փոփոխությունների առանձնահատկությունները: Ցույց է տրված, որ խոշոր օջախային ինֆարկտի մոդելավորումից հետո 1մլ 30%-ոց նատրիում թիոսուլֆատի ամենօրյա ներորովայնային ներարկումները առաջին 7 օրվա ընթացքում բերում են անհատական ֆոսֆոլիպիդների քանակական և լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացման ուժգնության նորմալացման:

EFFECTS OF SODIUM THIOSULFATE ON NORMALISATION OF SHIFTS IN PHOSPHOLIPID CONTENTS IN WHITE RATS MYOCARDIUM IN CONDITION OF ACUTE VAST FOCAL MYOCARDIAL INFARCTION

K.G.Karageozyan, A.A.Yengibarian, Zh.I.Hakopian, L.M.Hovsepiyan,
S.S.Hovakimian, Ye.G.Djanpoladian, E.S.Sekoyan, M.K.Karageozyan

The peculiarities of qualitative and quantitative changes of phospholipids have been studied in perinfarction zones of myocardial tissue in 90 white rats with simulated acute vast focal myocardial infarction. It is demonstrated that the use of 30% solution of sodium thiosulfate in 1 ml dose by single intraperitoneal daily injection during 7 days after simulation of coronarocclusive myocardial infarction results in significant normalisation of disorders in quantitative contents of individual phospholipids and limitation of the intensity of processes of free radical lipid peroxidation within the norm limits.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян А.Г. Диагностическая ценность показателей инсулярной, контринсулярной систем, активности органоспецифических ферментов и лечебная эффективность тиосульфата при хронических заболеваниях печени. Дис. канд. Ереван, 1995.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Карагезян К.Г. Лаб. дело., 1969, I, с. 3.
4. Крепс Е.М. XXII Баховские чтения. Л., 1967, с. 74.
5. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
6. Матинян Г.В. Изменения ферментных систем белкового обмена и функции некоторых органов при хлоропроновом отравлении и противохлоропроновое действие тиосульфата. Дис. докт. Ереван, 1970.
7. Мелконян М.М. Перекисное окисление липидов и применение антиоксидантов при акустическом стрессе. Дис. докт. Ереван, 1988.
8. Смирнов А.А., Чирковская Е.В., Манукян К.Г. Биохимия, 1961, 26, 6, с. 1027.