

Ի Ի ԷՆՏՈՒՆՆԵՐԻ ԱՅ ԿՆԻ ԷՆ ԿՆ

УДК 547.241+612,952+771.74

Ի . Է. Ասիյի

Ի նի աի Ի Ի ու Ի աաաի ԷԷ-աի ԷԷ ծաճոճի Էի ոա Ծի ոի ԷԷ Էաի ա Ի ծԷ  
աԷ Ի ԷԷԷԷ Է-աի Է Ի Էի աճ Ի ա Ծ Ի Էի Էաճ ԷԷ աաճԷ Է Էի ծճաճԷ ծճ շա  
աաճոճԷ աաճճի ԷճԷԷ աի շ ծԷ Ի ոԷ ոաճ Ի աճճԷ Ի ծԷ յճ Ի

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

ԷԷ-աաճա նի ա: *гипогликемический синдром, фосфолипиды, лизофосфатидил-  
ХОЛИНЫ*

Согласно сообщениям ВОЗ за последние годы значительно участились случаи гипогликемий у малолетних в возрасте от 4-х месяцев до 3-х лет, что требует изыскания неотложных мер по предотвращению неизбежного развития при этом критических ситуаций, касающихся срывов в энергогенерирующей функции растущего организма, и необходимого стимулирования компенсаторных механизмов, ответственных за обеспечение требуемого энергозависимого метаболического потенциала клеточной активности.

Особого внимания заслуживает изучение специфики метаболических отклонений мембранно-связанных потенциальных источников энергии, главным образом фосфолипидов (ФЛ), в условиях развития гипогликемического синдрома (ГС) у малолетних, что и стало предметом данного исследования. При этом учитывалась роль ФЛ как соединений, играющих важную роль в структурно-функциональной организации и метаболической активности биологических систем организма различных уровней филогенетического развития и запрограммированности качественно-количественного постоянства указанных соединений, обуславливающих физиологический статус жизнедеятельности живых образований [1,2].

Исследования проводились на 91 пробе крови малолетних детей указанного возраста, стабилизированной оксалатом в объемных соотношениях 9:1 и фракционированной центрифугированием (6000 об/мин в течение 15 мин) с

получением жидкой части и эритроцитарной массы. Мембраны эритроцитов (МЭ) получали методом осмотического шока эритроцитов на холоду с последующим их отделением центрифугированием [3]. Экстракцию ФЛ из свежих МЭ производили по Фолчу [4] с последующим фракционированием методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля в системе растворителей хлороформ:метанол:аммиак в объемных соотношениях 65:35:5. Количество отдельных фракций ФЛ выражали в мкг липидного фосфора, образующегося в результате минерализации экстрагированных с хроматограмм ФЛ в среде концентрированной соляной и азотной кислот [5] с расчетом на мг белка исследуемого материала [6].

## Таблица 1

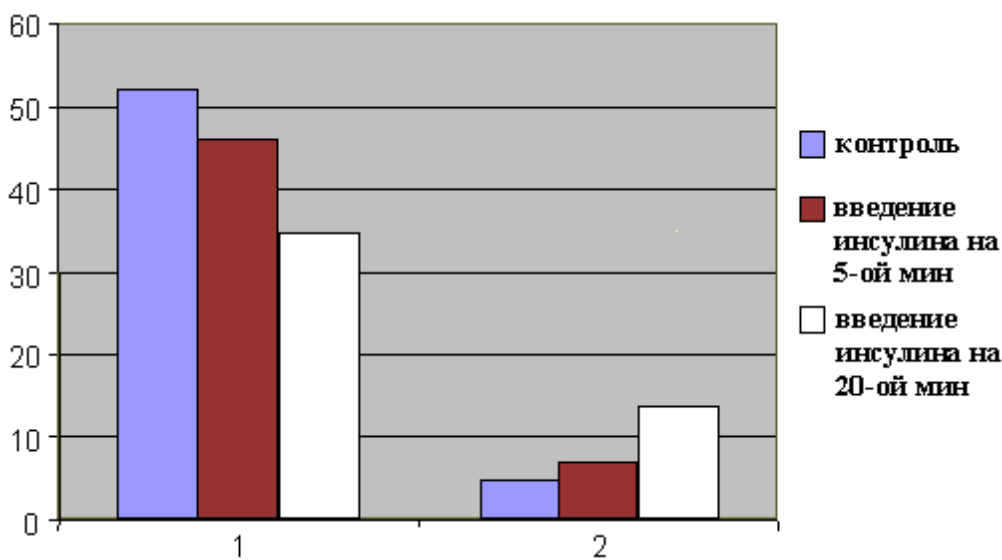
Средние значения содержания отдельных фракций ФЛ (в  $10^{-12}$  М) в цельной крови, ее эритроцитарной массе, так и МЭ по сравнению с таковыми у практически здоровых детей малолетнего возраста.

Показатели	Здоровые	% от СФЛ	Больные	% от СФЛ	% разницы от контроля	ТСН ( $10^{-12}$ М)	% разницы от контроля
ЛФХ	4.63±0.21	3.32	7.89±0.26*	10.50	+ 70.41	6.98±0.25*	+ 50.76
МФИ	2.99±0.13	6.08	7.48±0.19*	15.00	+ 150.17	3.13±0.15	+ 4.68
СФМ	11.12±0.49	22.63	6.91±0.41*	14.78	-37.86	10.93±0.45	-1.71
ФХ	17.31±0.69	35.23	8.01±0.61*	17.13	-53.73	16.96±0.65	-2.02
ФС	8.99±0.27	18.29	6.89±0.29*	14.74	-23.36	8.33±0.29	-7.34
ФЭ	4.12±0.19	8.38	6.66±0.18*	14.25	+ 61.65	3.89±0.17	-5.58
ФК	1.19±0.14	2.42	2.98±0.16*	6.37	+ 150.42	1.15±0.15	-3.36
КЛ	1.79±0.17	3.64	2.93±0.19*	6.27	+ 63.69	1.71±0.16	-4.47
СНФЛ	37.18±1.01	69.65	29.47±1.59**	56.62	-20.74	38.76±1.09	+ 4.25
СКФЛ	14.96±0.61	30.44	20.28±0.55	43.38	+ 35.56	14.32±0.71	-4.28
СФЛ	52.14±0.99		49.75±0.91		-4.86	53.08±0.95	+ 1.80
К СНФЛ/ СКФЛ	2.49		1.45*		-41.77	2.71	+ 8.80

Согласно результатам, приведенным в табл. 1, у малолетних детей с выраженным ГС отмечаются значительные количественные отклонения отдельных фракций ФЛ, суммы их нейтральных и кислых представителей (СНФЛ и СКФЛ соответственно), а также тотального содержания всех ФЛ (СФЛ) как цельной крови, ее эритроцитарной массы, так и МЭ по сравнению с таковыми у практически здоровых детей малолетнего возраста.

Èà-àñòááííî-êîèè-àñòááííîé ñîñòàà òîñòîîèèèèáîâ (â ì èã èèèèáîîâî òîñòîîðà/ ì ä ááèèà) ì àì áðáì ýðèèðîèèèðîâ èðîâè ì àèîèáðîèèè ááðáè ñ àèîèèèè-áñèèè ñèîáðîèèè è ääèèòàèà ñááððîè àèöð áîç (10<sup>-12</sup>Ì ) ÒÑÍ íà ýðîè òîîá

Показатели	Здоровые	% от СФЛ	Больные	% от СФЛ	% разницы от котроля	ТСН (10 <sup>-12</sup> М)	% разницы от котроля
ЛФХ	1.91±0.22	4.80	6.87±0.21*	17.58	+ 259.69	5.55±0.23	+ 190.77
МФИ	1.97±0.14	4.95	6.12±0.15*	15.66	+ 210.66	1.81±0.13	-8.11
СФМ	9.31±0.41	23.39	4.69±0.39*	12.00	-49.62	9.09±0.39	-2.36
ФХ	14.53±0.52	36.50	6.91±0.51*	17.68	-52.44	14.08±0.48*	-3.10
ФС	6.12±0.21	15.37	4.00±0.20*	10.24	-34.64	6.01±0.19	-1.80
ФЭ	3.77±0.14	9.47	5.83±0.12*	14.92	+ 54.64	3.69±0.12	-2.18
ФК	1.09±0.11	2.74	2.27±0.13*	5.81	+ 151.38	1.01±0.13*	-7.34
КЛ	1.11±0.13	2.79	2.39±0.11*	6.12	+ 115.32	1.09±0.11	-8.81
СНФЛ	29.52±0.99	74.15	24.30±0.93**	62.18	-17.68	32.41±0.98	+ 9.79
СКФЛ	10.29±0.51	25.85	14.78±0.49	37.82	+ 43.63	9.92±0.53	-3.60
СФЛ	39.81±0.91		39.08±0.89			42.33±0.93	+ 6.33
К СНФЛ/СКФЛ	2.87		1.64		-42.86	3.26	+ 13.59



Динамика количественных изменений фосфатидилхолинов (1) и лизофосфатидилхолинов (2) (в мкг липидного фосфора/ мг сухого остатка) в мембранах эритроцитов белых крыс (n=20) на 5-й и 20-й мин развития у них инсулиновой гипогликемии.

Аналогичная закономерность в качественно-количественных изменениях фракционного состава ФЛ прослеживалась в более выраженной форме и в МЭ, особенно в отношении содержания лизофосфатидилхолинов (ЛФХ). Как явствует из результатов, отраженных в табл. 2, уровень ЛФХ в МЭ детей с ГС более чем в 2,5 раза доминировал над таковым у практически здоровых детей. Эти результаты нашли свое экспериментальное подтверждение на белых крысах с моделированной инсулином гипогликемией. Согласно данным, приведенным на рисунке, 5-я и особенно 20-я мин после развития ГС характеризуются однотипно проявляющимся деацилированием ФХ в МЭ, сопровождающимся параллельно развивающимся возрастанием в них содержания ЛФХ примерно в тех же пределах, что у малолетних детей. Уровень ЛФХ в сыворотке крови последних также возрастает, однако в значительно меньшей степени, чем в МЭ.

Примечательно, что применение на этом фоне сверхнизких доз ( $10^{-6}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-12}$ М) тиосульфата натрия (ТСН), особенно последней, выявляет отчетливо выраженную тенденцию к упорядочению качественно-количественного состава всех категорий ФЛ как цельной крови, так и МЭ, за исключением содержания ЛФХ, которое, хоть и явно стремится к нормализации, однако тем не менее статистически достоверно превалирует над одноименным показателем в контроле. Анализ полученных результатов свидетельствует о существенной роли лизопродуктов ФЛ, в том числе и ЛФХ, в формировании молекулярно-биологических механизмов стимуляции систем, ответственных за обеспечение норм физиологической активности клетки, в частности ее иммунологического статуса [8-14], и об их важном значении в отражении своеобразных проявлений компенсаторно-приспособительной реакции организма в необычных для него экстремальных и патологических состояниях.

Институт молекулярной биологии РАН РА

И . Е. Ааі үі

Í ñí ááí íîðè ì áðàáí èè-áñèèð ðáññòðîí èñðâ Òí ñòí èèí èáí â ì ðè àèí í ãèèèáì è-áñèí ì ñèí äðí ì á ó ì àèí èáðí èð ááðáé è èí ððááèèð ð ÷ àá ááèñòáèá ñááððí èçèèè áí ç ðèí ñòèöòáðà í àððèÿ ì ðè ÿòí ì

Полученные результаты свидетельствуют, что гипогликемия у малолетних детей характеризуется значительными расстройствами метаболизма фосфолипидов (ФЛ) в

различных функционирующих системах организма. Эти изменения сопровождаются значительными расстройствами в ФЛ-ФЛ соотношениях как в цельной крови, так и в мембранах эритроцитов. В основном они обусловлены повышением активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, что приводит к интенсификации процесса деацилирования фосфатидилхолинов, сопровождающегося выделением значительного количества энергии, образованием высоких концентраций лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) и неэтерифицированных жирных кислот полиенового ряда. Интенсивное вовлечение последних в реакции свободнорадикального окисления приводит к образованию больших количеств перекисей липидов, обладающих ярко выраженным мембранотоксическим и мембранолитическим действием. Сверхнизкие дозы ( $10^{-12}$ М) тиосульфата натрия играют важную роль в нормализации нарушений метаболизма ФЛ, за исключением содержания ЛФХ.

#### Ն. Կ. Բղոյան

### **Ֆոսֆոլիպիդների մեմբարոլիզմի խանգարումների առանձնահատկությունները հիպոգլիկեմիկ ախտանիշի ժամանակ և նապրիումի թիոսուլֆատի կանոնավորող ազդեցությունը այս պարագայում**

Նամաձայն Նամաշխարհային առողջապահական միության րվյալների, բավական հաճախացել են փոքրահասակ երեխաների մոտ հիպոգլիկեմիայի երևույթներից առաջացող բարդությունները: Այս առումով հատուկ ուշադրության են արժանի թաղանթներում րեղաբաշխված էներգիայի պոպենցիալ աղբյուրները, գլխավորապես ֆոսֆոլիպիդների բազմաթիվ րարաբեսակները, որոնց նյութափոխանակության խանգարումները նշված հիվանդագին վիճակների պարզեցնելի հիմքում ընկած հիմնական գործոններն են: Վերջիններիս կարգավորման ուղիները, հիպոգլիկեմիկ սինդրոմի պարագայում, փոքրահասակ երեխաների մոտ բախտորոշ նշանակություն ունեցող մոլեցումներից գլխավորն է: Նամաձայն սրացված րվյալների, փոքրահասակ երեխաների մոտ հիպոգլիկեմիկ սինդրոմը բնորոշվում է ֆոսֆոլիպիդների առանձին բաղադրիչների որակաբանակական խախտումներով, որն արտահայտվում է ինչպես չեզոք, այնպես էլ թթու ֆոսֆոլիպիդների առանձին ներկայացուցիչների մոտ վառ արտահայտված րեղաշարժերով ինչպես արյան սիճուկում, այնպես էլ առավել ևս էրիթրոցիտների թաղանթներում: Նապրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակները ( $10^{-6}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-12}$ М) դրսևորում են կանոնավորող ազդեցություն ֆոսֆոլիպիդների գրեթե բոլոր ներկայացուցիչների քանակական բաղադրության վրա, բացառությամբ լիզոֆոսֆատիդիլիտոլինների, որոնք համատորեն շարունակում են մնալ հավասարիորեն բարձր ցուցանիշների սահմաններում:

H. K. Bdoyan

**Peculiarities of Phospholipids Metabolism Disorders at Hypoglycemic Syndrome of Small Children and Normalizing Action of Super Low Doses of Sodium Thiosulfate on this Background**

Our data obtained have shown that hypoglycemia of small children is characterized by the significant disorders of phospholipids (PL) metabolism in different living systems of the organism. These changes are accompanied with abnormalities in PL-PL interrelations both in blood and in erythrocyte membranes. They are conditioned by increase of phospholipase A2 activity, which leads to the intensification of phosphatidylcholines deacylation process with the simultaneous liberation of energy of high concentrations of lysophosphatidylcholines and unetherified unsaturated fatty acids. The intensive incorporation of latters into the free radical peroxidation reactions is accompanied by formation of high quantities of lipid peroxides, which have very negative membranotoxic and membranelytic activity. Super low concentrations (10-12M) of sodium thiosulfate play an important role in the normalization of abnormalities in PL metabolism with the exception of LPS quantities.

**Եօօձօօձօ**

1. *Крепс Е.М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XXII Баховские чтения. Л. Наука. 1967. 74 с.
2. *Крепс Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л. Наука. 1981. 330 с.
3. *Limber G.R., Davie R.F., Haker A.M.S.* - Blood. 1970. V. 36. N 2. P. 111-118.
4. *Folch J., Lees M., Sloane-Stane G.* - J. Biol. Chem. 1957. V. 226. P. 497-509.
5. *Кейтс М.* Техника липидологии. М. Мир. 1975. С. 72-76.
6. *Lowry D.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Rahdall R.J.* - J. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265-269.
7. *Бурлакова Е.Б.* - Российский хим. журн. 1999. Т. 43. N 5. С. 63-71.
8. *Агабян А.С., Агавелян А.М., Казарян А.В.* - Сб. научных трудов, посв. 70-летию ЕрГМУ. Ереван. 2000. С. 59-61.
9. *Агабян А.С., Аветисян И.В., Карагезян К.Г.* - Нейрохимия. 1998. Т.15. Вып. 2. С. 207-208.
10. *Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В.* - Итоги науки и техники. Серия "Иммунология" . М. ВИНТИ. 1988. Т. 22. С. 6-21.
11. *Дятловицкая Э.В., Андреасян Г.О., Малых Я.Н., Рылова С.Н.* - Биохимия. 1997. Т. 62. С. 651-656.
12. *Дятловицкая Э.В.* - Иммунология. 1990. Т. 14. N 1. С. 27-79.
13. *Karagezyan K.G.* - Current Drug Targets. 2005. V. 4. P. 85-99.

14. *Казарян А.В.* Особенности нарушений фосфолипидного обмена, процессов свободнорадикального окисления, свертываемости крови и эффективность механизмов их корригирования при моделированном аллоксаном сахарном диабете. Канд. дис. Ереван. 2006. 134 с.

15. *Goetzl E.J., Lynch K.R.* - Annals of the New York Academy of Sciences. 2002. V. 905. P. 357.