

Катосова Л. К. Цитология, 1973, 15, 4, 432—438. 12. Оганесян С. С. Автореф. доктор. дисс., 1967, 45. 13. Оганесян С. С. Кровообращение, 1985, 3—7. 14. Чечулин Ю. С. Автореф. доктор. дисс., М., 1969, 43. 15. Шереметьева Г. Д. Автореф. доктор. дисс., М., 1983, 30. 16. Abbott C. P., Lindsey E. C., Creech J. O., De Witt C. W. Arch. Surgery, 1964, 89, 645. 17. Eaily J. R. Biochem. Biophys. Acta, 1947, 506. 18. Klein J., Hog Ch. J. Clin. Invest., 1986, 77, 5, 1694—1698. 19. Koshkorian A. O., Demin J. M. J. of Mol. and Cell. Cardiology, 1980, 12, Suppl. 1, 79. 20. Lowery O. H., Rosenbrough N. et al. Biol. Chem. 1951, 193, 265.

УДК 577.152.2/3:616—005.8

Г. К. ПАРСАДЯН, Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН, Л. П. ТЕР-ТАТЕВОСЯН,
И. Г. АСЛАНЯН, Л. В. САРКИСЯН, Е. Л. ХОЕЦЯН

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ УГЛЕВОДНО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Ишемия миокарда сопровождается существенными нарушениями в различных звеньях энергетического обмена, в частности, в системе окислительного фосфорилирования, гликолиза и др. [4—6]. В то же время, сведения об активности гликогенфосфорилазы (ГФ) при ишемии противоречивы, а данные об активности ряда фосфатаз, ответственных за дефосфорилирование фосфопротеинов и многих низкомолекулярных фосфоэфиров, практически отсутствуют.

Настоящее исследование проведено с целью количественного измерения динамики активности ферментов, участвующих в дефосфорилировании ряда высоко- и низкомолекулярных фосфорных соединений, а также активности ГФ в сердце белых крыс при экспериментальной ишемии на фоне введения различных фармакологических антиангинальных препаратов.

Материал и методика. Опыты проводили на 50 беспородных белых крысах-самцах массой 170—200 г. Животных разделили на 6 групп: I—интактные, II—крысы с экспериментальной ишемией миокарда (ЭИМ) без лечения, III—животные с ЭИМ, получавшие лечение изоптином, в дозе 200 мг/кг, IV—животные с ЭИМ, получавшие лечение пирроксаном в дозе 1 мг/кг; V—животные с ЭИМ, получавшие лечение обзиданом в дозе 1 мг/кг; ; VI—животные с ЭИМ, получавшие лечение препаратом К-5 в дозе 5 мг/кг.

ЭИМ вызывали путем перевязки нисходящей ветви левожелудочковой коронарной артерии. Гомогенаты ткани получали путем измельчения ее в водной среде (1:10).

ГФ (2.4.1.1.) определяли в пробах методом Кори и Иллингворт [13], инкубация 10 мин при 30°C. Состав среды: 4% гликоген («Merk», ФРГ), 64 мМ глюкозо-1-Р, 4 мМ АМФ (оба «Reanal», ВНР), ТЭМ буфер pH 6,8 (40 мМ трис, 2 мМ ЭДТА, 10 мМ Меркаптоэтанол фирмы «Sigma», США).

Фосфопротеинфосфатазу (КФ 3.1.3.16) определяли по Файнштейну и Фольк [10], инкубируя пробы 1 час при 37°C. В качестве субстрата использовали 5% раствор казеина на боратном буфере, рН 6,2.

Активность ацетилфосфатазы (КФ 3.6.1.7) определяли согласно Шиокова и Нога [14] при 25°C в течение 10 мин. В качестве субстрата использовали 0,1 М ацетилфосфат («Serva», Швеция), приготовленный на 0,1 М ацетатном буфере, рН 5,0.

Триметафосфатазу (КФ 3.6.1.2) определяли по Бергу [8] при 37°C в течение 1 часа. Инкубационная смесь содержала: 8,1 мм триметафосфат, приготовленный на 0,1 М медианаловом буфере, рН 5,0.

Пирофосфатазную активность (КФ 3.6.1.1) определяли по Хеппель [12] при 37° С в течение 1 часа. Состав инкубационной среды: 10 мМ пирофосфат натрия, 5 мМ MgCl_2 , 20 мМ медианаловый буфер, рН 7,2.

Щелочную (КФ 3.1.3.1) и кислую (КФ 3.1.3.2) фосфатазы определяли по методу Бодански [9] при 37°C в течение 1 часа. Инкубационная среда: 16 мМ β -глицерофосфат натрия («Merck», ФРГ), 20 мМ медианаловый буфер рН 9,6 и 4,6.

Активность всех изученных ферментов выражали в нмФ_n в 1 мин/г ткани.

Результаты исследований и их обсуждение. ГФ сыворотки крови является чувствительным индикатором острого инфаркта миокарда. Источником ее, очевидно, является поврежденный миокард [1]. Сведения об активности этого фермента и интенсивности гликогенолиза в сердце при инфаркте весьма противоречивы [1, 5, 7]. По нашим данным (табл. 1) активность ГФ в сердце крыс с ЭИМ повышалась на 5-й день на 20—50% (в разных сериях опытов). Это хорошо коррелирует со сведениями о снижении содержания гликогена и его биосинтеза в левом желудочке сердца крыс при экспериментальном инфаркте миокарда и некрозе после воздействия стресса [5, 7].

На фоне ЭИМ испытывалось действие медикаментозных средств с различным механизмом действия: и адrenoблокаторов (пирроксан, обзидан), блокатора кальциевых каналов (изоптин), а также находящегося на испытании (аминокислотное производное никотиновой кислоты) препарата К-5, оказывающего положительный инотропный эффект на активность ГФ. Лечение пирроксаном, обзиданом и изоптином не только не привело к нормализации активности ГФ на 5-й день лечения, но и способствовало увеличению этой активности даже на фоне ЭИМ. Лишь более длительное лечение изоптином приводило к снижению активности ГФ. Противоположная картина наблюдалась при введении препарата К-5. В этом случае активность ГФ не только нормализовалась, но и снижалась на 20% по сравнению с нитактными животными.

Чтобы выяснить, не является ли увеличение активности ГФ следствием изменения статуса ее фосфорилированности, была изучена динамика ФПФазной активности при ЭИМ и лечении указанными выше препаратами. Обнаружено определенное понижение активности ФПФазы на 17—35% через 5 дней после операции перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии (табл. 1). Из результатов экспериментальных исследований известно [15], что на ранних этапах активность аденилатциклазы несколько снижается (защитная реакция на выброс катехоламинов при острой ишемии миокарда), тогда как в бо-

лее поздние сроки нарастает уровень АМР и регулируемых им процессов [5, 2]. По-видимому, при ЭИМ равновесие в степени фосфорилированности фосфопротеинов сдвигается в сторону их фосфоформ. По эффективности активирования ФПФазы животных с ЭИМ использованные лекарственные препараты (на 5-й день лечения) располагались в следующем порядке: пирроксан, изоптин, обзидан, К-5. Эффект изоптина ослабевал на 8-й день.

Таблица 1

Сдвиги в активности ферментов при лечении ишемической болезни различными препаратами (% от нормы)

Ферменты	К-5		Изоптин			Пирроксан		Обзидан	
	ин-фаркт	5-й день	ин-фаркт	5-й день	8-й день	ин-фаркт	5-й день	ин-фаркт	5-й день
Фосфорилаза	122	80	120	155	124	120	196	135	135
	6	7	11	12	12	8	15	6	6
ФПФаза	65	140	83	90	75	83	89	81	95
	3	9	4	6	5	4	6	3	3
Ацетилфосфатаза	84	108	60	106	82	60	99	110	96
	6	10	7	10	6	6	7	8	3
Триметафосфатаза	140	140	135	148	228	135	111	143	219
	6	8	8	7	10	4	6	9	15
Пирофосфатаза	88	93	90	66	107	91	108	92	85
	7	10	5	4	6	3	4	6	5
Щелочная фосфатаза	314	183	150	157	167	150	157	310	72
	12	14	10	13	11	10	12	15	7
Кислая фосфатаза	116	90	110	130	157	131	295	109	70
	9	5	6	11	15	10	17	10	7

Активность ФПФазы ишемического миокарда при лечении препаратом К-5 была в 2,5 раза выше, чем нелеченных животных и в 1,4 раза выше по сравнению с интактными крысами. Восстановление и значительный прирост ФПФазной активности при лечении животных препаратом К-5, свидетельствует об его анаболическом эффекте и стимулировании репарационных процессов в миокарде, поскольку известно, что дефосфорилирование ферментов фосфопротеинов способствует усилению биосинтетических процессов в организме [11].

Работы, посвященные фосфорному обмену в миокарде при ишемии миокарда, ограничиваются освещением процессов окислительного фосфорилирования, синтеза, креатинфосфата и т. п. Очевидно, что для понимания механизмов повреждения и восстановления клеток сердца при ЭИМ следовало изучить в динамике активность ряда фосфатаз. При этом обнаружилось, что активность пирофосфатазы и ацетилфосфатазы проявляет тенденцию к понижению (на 10—40 и 4—12% соответственно), а триметафосфатазы, щелочной и кислой фосфатазы несколько увеличивается (на 12—43, 120—214 и 9—31% соответственно).

У животных с ЭИМ все указанные выше препараты способствовали нормализации ацетилфосфатазной активности к 5-му дню лечения (табл. 1).

Пирофосфатазная активность у крыс с ЭИМ восстанавливалась на 5-й день при лечении К-5 и пирроксаном. Похожий эффект изоптин-ном наблюдался позднее (на 8-й день лечения), а применение про-праналола не вызывало каких-либо сдвигов в активности этого фер-мента. Ни один из перечисленных препаратов не вызывал снижения до-нормы возросшей в условиях ЭИМ активности триметафосфатазы.

Наблюдаемое при острой ишемии повышение активности щелоч-ной фосфатазы удалось в известной мере нормализовать при 5-днев-ном введении крысам препарата К-5 (см. табл. 1). Аналогичный эф-фект верапамила отмечался позднее (на 8-й день), а нагрузка обзидан-ном приводила к резкому подавлению фермента, активность которого доходила до 70% от уровня интактных крыс.

Препарат К-5 нормализовал, а пропранолол существенно подав-лял активность кислой фосфатазы, тогда как изоптин и пирроксан способствовали дальнейшему нарастанию активности фермента, на-блюдаемому при ЭИМ.

Таким образом, являющийся производным никотиновой кислоты препарат К-5, в отличие от применяемых уже в клинике ИБС препара-тов (изоптина, обзидана и пирроксана) способствовал нормализации активности большинства изученных ферментов фосфорного обмена (кроме триметафосфатазы), компенсируя сдвиги в их активности, воз-никающие при ЭИМ.

Институт биохимии АН Арм. ССР

Поступила 4/VI 1987 г.

Հ. Կ. ՓԱՐՍԱԴԱՆՅԱՆ, Ե. Գ. ԶԱՄՓՈԼԱԴՅԱՆ, Լ. Պ. ՏԵՐ-ԹԱԵՎՈՍՅԱՆ,
Ի. Զ. ԱՍԼԱՆՅԱՆ, Լ. Վ. ՍԱՐԿՍՅԱՆ, Ե. Լ. ԽՈՅԵՏՅԱՆ

ՄՐՏՄԿԱՆԻ ԱԾԽԱԾՆԱ-ՖՈՍՖՈՐԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ԴԵՊԵՆՏ

Ա մ փ ո լ ի ո լ

Պարզվել է, որ զարգացող նեկրոզի դեպքում К-5 դեղամիջոցը ուսումնասիրված ֆերմենտ-ների մեծամասնության մոտ բերում է ակտիվության նորմալացման: Կատարված է սրտամկա-նի կծկողական կառուցվածքի հեմոդինամիկ փոփոխության հետազոտությունը 2 տենզոմետրիկ տվյալների օգնությամբ, որը շափում է էպիկարդի երկարության փոփոխությունը փորոքների երկար և կարճ առանցքներով ադրենալինի ազդեցության տակ առողջ շների մոտ: Ադրենալինի ներմուծումը բերում է արյան շրջանառության և արտամկանի կծկողականու-թյան ցուցանիշների արտահայտված փոփոխության:

G. K. Parsadonian, Ye. G. Janpoladian, L. P. Ter-Tatevossian,
I. G. Aslanian, L. V. Sarkissian, Ye. L. Khoyetsian

The Activity of Ferments of Carbohydrate-Phosphoric Exchange of Cardiac Muscle in Myocardial Ischemia

S u m m a r y

It is established that on the background of the developing necrosis, К-5 can normalize the activity of most of the studied ferments of phosphoric metabolism.

1. Бем М., Госх, Краузе Е. С. и др. *Вопр. мед. химии*, 1980, 26, 1, 37.
2. Кожемякин А. А., Коровкин Б. Ф., Лисовский В. А. и др. *Циклич. нуклеотиды*, 1980, Киев, 54.
3. Северин С. Е., Цейтлин Л. А. *Вопр. мед. химии*, 1967, 5, 498.
4. Фетисова Т. В., Фролькис Р. А. *Биохимия инфаркта миокарда*, Киев, 1976.
5. Фуркало Н. К., Братусь В. В., Фролькис Р. А. *Коронарная недостаточность: кровоснабжение, функция и метаболизм миокарда*, Киев, 1986.
6. Чернух А. М., Колтева Л. А. В кн.: «Метаболизм миокарда». М., 1979, 333.
7. Якушев В. С., Жетта В. В. *Укр. биох. журнал*, 1984, 56, 5, 536.
8. Berg G. L. *Cell Comparat physiol.*, 1955, 45/3, 435.
9. Bodansky P. *J. Biol. Chem.*, 1933, 101, 93.
10. Feinsteln R. N., Folk M. E. *J. Biol. Chem.*, 1949, 177, 339.
11. Grengard P. *Science*, 1978, 193, 146.
12. Heppel L. A. *Methods in Enzimology*, 1955, 2, 570.
13. Illingworth B., Copt C. J. Willey et Sons, Inc. New York, 1953, 3, 1.
14. Shikawa H., Noga J. *Biol. Chem.*, 1970, 245, 4.
15. Will-Shahab L., Kuttner J. *Abh. Acad. Wiss. Abt. Math Naturwiss. Techn.*, 1984, N1, p. 227.

УДК 616.13—008.331.1—086

В. Ф. ЯКОВЛЕВ, В. А. САНДРИКОВ, Н. Г. АГАДЖАНОВА

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СОКРАЩЕНИЯ МИОКАРДА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АДРЕНАЛИНА У ИНТАКТНЫХ СОБАК

Одним из малоизученных вопросов кардиологии является динамика структуры сокращения миокарда: соотношения амплитудных и фазовых характеристик продольного и поперечного компонентов сокращения стенки желудочка в течение сердечного цикла под влиянием экзо- и эндогенных воздействий. Предметом настоящего исследования явилось изучение структуры сокращения миокарда левого желудочка на фоне введения адреналина, как одного из факторов внутренней среды организма.

Материал и методы исследования. Острые эксперименты на 6 беспородных собаках массой 20—25 кг проведены в условиях обезболивания тиопенталом натрия (35 мг/кг массы), искусственной вентиляции легких и открытой грудной клетки. После торакотомии в 4 межреберье слева на эпикард левого желудочка сердца в экваториальной области помещали 2 тензометрических датчика изменений длины вдоль короткой и длинной осей желудочка [2]. В левый желудочек вводили катетер для измерения давления, на аорту одевали датчик от электромагнитного расходомера крови РКЭ-2 для регистрации ударного выброса. Одновременно регистрировали ЭКГ в одном из стандартных отведений, запись кривых ЭКГ, расхода крови, давления и экскурсий миокарда осуществляли на «Мингограф-82».

После регистрации исходного состояния вводили адреналин внутривенно медленно струйно в 20 мл физраствора из расчета 0,0035 мг/кг массы. По показаниям датчиков длины рассчитывали относительное значение экскурсии миокарда в продольном и поперечном направлении по общей формуле: $e = \Delta l / l$, где e — относительное значение экскурсии миокарда (величина безразмерная), Δl — абсолютное значение экскурсии (мм), l — база датчика (мм). В общей экскурсии миокарда выделяли пресистоличес-