

ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОЛИЗА КАК ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ ИБС К БЕТА-БЛОКАТОРАМ И Са-АНТАГОНИСТАМ

А. Г. АГАМАДЖЯН, В. И. КАРПЕНКО, О. А. МКРТУМЯН

Институт кардиологии им. М. А. Оганесяна МЗ АрмССР, Ереван

Выявлены существенные индивидуальные различия в реакции эритроцитов крови больных ИБС (ишемической болезни сердца) к действию бета-блокаторов и Са-антагонистов *in vitro*. Обнаружена корреляция между исходными параметрами гемоллиза и эффектом обидана *in vitro*, а также между индивидуальными колебаниями в действии препаратов на кинетику гемоллиза больных ИБС и эффективностью их лечения в клинике этими препаратами.

Հայտնաբերված են անհատական եական տարբերություններ ՍԻՀ-ով (սրտի իշեմիկ հիվանդություն) իրական մարդկանց արյան էրիթրոցիտների վրա β -բլոկատորների և Са-անտագոնիստների *in vitro* ազդեցության նկատմամբ սկզբիցիում: Գտնվելու է սրտային կոնցրյուցիա նեմոլիզի սկզբնական պարամետրերի և օրդինատի *in vitro* ազդեցության միջև, ինչպես նաև ՍԻՀ-ով իրականների նեմոլիզի կինետիկայի վրա դեպոսիտների տատանումների և նույն իրականների այդ դեպոսիտներով բուժման էֆեկտիվության միջև:

An essential individual distinction in reaction of erythrocytes of patients with IHD (ischaemic heart disease) to the action of β -blockers and Са-antagonists *in vitro* was revealed. The correlation between initial meanings of the parameters of the hemolysis and of obsidan effect *in vitro* as well as individual fluctuations of the drugs action on the hemolysis kinetics of patients with IHD and efficiency of a medicamentous treatment of these patients by the same drugs was revealed.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кинетика гемоллиза, бета-блокаторы, Са-антагонисты.

Широкое применение в кардиологической практике бета-блокаторов и Са-антагонистов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) обуславливается из-за индивидуальных различий в чувствительности больных к этим соединениям [1]. В связи с этим большое значение приобретает изучение механизмов действия этих препаратов биофизическими и биохимическими методами. Установлено, что по ряду физико-химических характеристик мембраны эритроцитов являются аналогами мембран миокардиальных клеток [5, 6]. Результаты исследования действия бета-блокаторов на мембраны эритроцитов не позволяют судить о характере взаимодействия этих препаратов с различными компонентами плазматической мембраны [7, 8]. Ранее нами было показано, что бета-блокатор обидан в концентрации 10^{-5} — 10^{-3} M *in vitro* значительно замедляет процесс осмогемоллиза (т. е. повышает устойчивость мембран эритроцитов). Са-антагонист изоптин в тех же концентрациях ускоряет его. Причем эффект последнего проявляется лишь после 30-минутной преникубации с пробой крови при 37° [2].

В свете сказанного важное значение приобретают разработка методов предварительной оценки индивидуальной чувствительности боль-

ных ИБС к бета-блокаторам и Са-антагонистам и исследование их влияния на биофизические свойства крови. Нами была поставлена задача изучить индивидуальные колебания действия бета-блокаторов и Са-антагонистов на кинетику гемолиза эритроцитов больных ИБС, а также рассмотреть взаимосвязь этих колебаний с эффективностью медикаментозного лечения этими препаратами для определения значимости метода в качестве клинико-биофизического теста.

Материал и методика. Наблюдения проводились на 60-ти больных хронической ишемической болезнью сердца обоего пола. Пробу крови у больных брали в первые дни после госпитализации. Процесс осмотического гемолиза регистрировали методом автоматической записи кинетики гемолиза с последующим фазовым анализом полученных кривых [3].

Запись кинетики гемолиза проводили не позже чем через 1,5 ч после забора крови (0,1 мл из пальца в 1 мл физиологического раствора с добавлением 0,01 мл гепарина). Регистрации осмотического гемолиза в 15 мМ Трис HCl буфере с pH 7,4 при 22° проводили по ранее описанной методике [1]. Использовали ампульные препараты обзидана (VEB Arzneimittel-Neueberg, Dresden), изоптина (ЛЕК, Люблин) и филопина (Оррион Фармацевтика, Хельсинки).

Для анализа полученных данных были использованы два параметра кинетики осмогомолиза: длительность процесса t и скорость в начальной прямолинейной кооперативной фазе кривой гемолиза v .

Результаты и обсуждение. При оценке действия обзидана была выявлена большая разнота в эффекте препарата на кинетику гемолиза (от 0 до 100,4% по длительности процесса), обусловленная индивидуальными различиями. Индивидуальные колебания эффекта изоптина были менее выраженными (от 0 до 40,7%).

Больные были разделены на две группы: с высокой и низкой чувствительностью процесса осмогомолиза к действию данного средства. В табл. 1 приведены усредненные значения изменения длительности и скорости кооперативной фазы по группам в процентах по отношению к начальным значениям этих параметров без добавления препаратов (эти значения также приведены в таблице).

Группы больных с высокой и низкой чувствительностью к обзидану и изоптину достоверно различаются между собой по этим параметрам. При высокой чувствительности к обзидану наблюдается также исходная высокая скорость гемолиза и, соответственно, меньшая продолжительность его, чем при низкой чувствительности к препарату (различия статистически достоверны). Выявление этого факта представляется несомненно важным, так как позволяет по исходным параметрам кинетики гемолиза судить о той или иной тенденции в чувствительности мембран эритроцитов к препарату.

На втором этапе исследований (табл. 2) из числа обследованных больных на основании данных истории болезни были выделены лица, получавшие в ходе лечения преимущественно либо бета-блокаторы, либо кальций антагонисты (изантин или филоптин). Каждая из этих групп в свою очередь была разделена на две подгруппы с выраженным и невыраженным изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений в результате лечения.

В группе больных, получавших преимущественно бета-блокатор, можно проследить взаимосвязь между изменением клинических показателей и эффектом обзидана и изоптина на кинетику гемолиза эритро-

Таблица 1. Кинетика осмотического гемолиза эритроцитов больных ИБС под действием обзидана и изоптина in vitro (M ± m, 30 больных в каждой группе)

Показатели	Обзидан		P	Изоптин		P
	больные с высокой чувствительностью к обзидану	больные с низкой чувствительностью к обзидану		больные с высокой чувствительностью к изоптину	больные с низкой чувствительностью к изоптину	
Изменение t (%) в присутствии препарата	34.79±3.81	10.94±1.10	<0.001	20.47±1.73	6.97±0.99	<0.001
Изменение v (%) в присутствии препарата (сек) исходно	20.47±1.58	8.96±1.15	<0.001	25.26±4.80	6.78±1.03	<0.001
t (% светопропуск) исходная сек	117.36±5.26	139.06±5.42	<0.01	126.57±5.98	123.76±4.25	>0.5
	2.74±0.12	2.35±0.195	0.02	2.69±0.12	2.51±0.11	>0.2

Таблица 2. Действие обидана и изоптина на кинетику осмогемоллиза эритроцитов больных ИБС, получавших бета-блокаторы или изоптин (М±ш. Всего 26 больных)

Показатели	Лечение бета-блокаторами				Лечение изоптином			
	выраженное снижение значений клинических показателей	P	невыраженное изменение клинических показателей	P	выраженное снижение значений клинических показателей	P	невыраженное изменение клинических показателей	P
А Д сист. $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	171.11 ± 6.23 136.66 ± 4.05	<0.01	126.66 ± 9.66 121.83 ± 5.11	>0.6	123.0 ± 3.35 114.0 ± 3.25	<0.05	130.83 ± 12.52 136.66 ± 10.73	>0.7
А Д диаст. $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	94.44 ± 2.9 81.11 ± 2.12	<0.01	73.33 ± 2.3 71.16 ± 2.19	0.7	76.0 ± 2.73 69.0 ± 2.73	<0.1	85.16 ± 7.67 82.5 ± 5.95	>0.8
ЧСС $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	91.44 ± 2.65 74.66 ± 2.47	<0.01	88.16 ± 5.32 81.5 ± 1.91	>0.2	88.0 ± 8.34 78.0 ± 0.70	>0.1	90.33 ± 4.64 83.0 ± 1.85	>0.1
Время гемоллиза при действии обидана	118.44 ± 5.76 156.0 ± 4.71	<0.01	137.33 ± 6.76 146.0 ± 7.93	>0.4	114.4 ± 18.07 133.2 ± 14.13	>0.4	110.4 ± 8.67 126.0 ± 11.26	>0.2
Время гемоллиза при действии изоптина	120.88 ± 5.32 104.77 ± 5.04	<0.1	131.0 ± 5.97 118.5 ± 5.62	>0.2	120.0 ± 6.85 90.0 ± 8.29	<0.05	108.8 ± 7.79 101.4 ± 7.61	>0.4

Примечание: В числителе представлены значения артериальной давления и частоты сердечных сокращений в первый день госпитализации, а в знаменателе—на 20-й день лечения (в соседней графе приводятся достоверности их различия). В нижней части таблицы приведены числовые значения длительности осмогемоллиза до (в числителе) и после введения препарата (в знаменателе) и концентрации ИВ-М.

цитов. В подгруппе больных с выраженно сниженным систолическим и диастолическим артериальным давлением и сниженной частотой сердечных сокращений усредненное значение времени гемолиза под действием обидана изменяется также статистически достоверно, чего нельзя сказать о подгруппе с невыраженным эффектом медикаментозного лечения. Такая же взаимосвязь обнаруживается при лечении кальциантами (изонитином или физиоптином).

Таким образом, применение метода фазового анализа процесса гемолиза позволило получить новую информацию об индивидуальной чувствительности больных к данным группам препаратов. Особой вариабельностью характеризуются скорость кооперативной фазы и длительность процесса, в то время как классически определяемая величина гемолиза практически не изменяется. Мембрана эритроцитов человека лишена аденилатциклазы, так что мы имеем дело с неспецифическим действием бета-блокаторов на белки и липиды биомембраны. Причем эффект бета-блокатора проявляется только в процессе гемолиза, что, вероятно, связано с его проникновением в клетку в результате образовавшихся дефектов в мембранах. Действие Са-антагонистов выявляется лишь при предварительной инкубации, что дает дополнительную информацию для расшифровки механизма блокады входа ионов кальция в клетку.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голощанко О. А.* Клиническая медицина, 8, 114—118, 1985.
2. *Агамалян А. Г., Мкртумян О. А.*, Тез. докл. 11-го съезда кардиологов Армении, 232—233, Ереван, 1986.
3. *Агамалян А. Г., Оганесян С. С.* Космическая биология, 6, 60—62, 1983.
4. *Агамалян А. Г., Оганесян О. С., Агамалян А. Г., Саркисян М. А.* Определение кинетических параметров гемолиза крови и эритроцитов у больных методом непрерывной автоматической регистрации (методические рекомендации). Ереван, 1981.
5. *Godin D. V., Au T., Garnett M. E. J.* Molec. Cel. Cardiol., 11, 261—271, 1979.
6. *Seeman P.* Pharmac. Rev., 29, 583—655, 1972.
7. *Surewiż K. W., Fijałkowska I., Leyko W. J.* Biochem. Pharmacol., 30, № 8, 838—842, 1981.
8. *Dhalla N. S., Len S. L.* Br. J. Pharmacol., 57, 211—221, 1976.

Поступило 10.IV 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 1, 50—56, 1988

УДК 576.829:611.24:616—076.4

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТОКСИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ И СУХУЮ МАССУ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ КЛЕТОК КРЫС

Н. Г. ХАРЛАНОВА, Э. А. БАРДАХУБЯН

Ростовский государственный медицинский институт

В начальном периоде эндотоксического шока установлены два типа реакций пневмоцитов II типа, ответственных за выработку сурфактанта. В промежуточном периоде преобладающими являются выход ламеллярных телец в альвеолярное пространство и дистрофические изменения в пневмоцитах II типа. В пневмоцитах I типа развивается отек. По мере увеличения сроков эндотоксемии сухая масса сурфактантпродуцирующих кле-