

е может рассматриваться как марковская цепь чередования индексов подсистем нижнего (нулевого) уровня со скачкообразно изменяющейся матрицей переходных вероятностей $q(h_i^0, h_{i-1}^1, h_i^1, u)$. Каждое значение этой матрицы соответствует определенной подсистеме первого уровня, а последовательность этих значений, в свою очередь, есть марковская цепь со скачкообразно изменяющимися переходными вероятностями и т. д. Такие случайные процессы названы многоуровневыми структурными случайными процессами. Алгоритмы их анализа могут быть приняты в качестве основы для разработки алгоритмов идентификации стохастического автомата функциональных подсистем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаян Г. Ц. Автореф. докт. дисс., М., 1981.
2. Агаян Г. Ц. Вест. АМН СССР, 2, 53—60, 1985.
3. Бокс Дж., Дженкинс Г. Анализ временных рядов. Прогноз и управление, 1, 2, М., 1974.
4. Воробьев С. А. Автоматика и телемеханика, 8, 89—93, 1985.
5. Моттль В. В. Автоматика и телемеханика, 4, 92—100, 1985.
6. Моттль В. В., Мунчик Н. Б., Яковлев В. Г. Автоматика и телемеханика, 8, 84—95, 1983.
7. Моттль В. В., Яковлев В. Г. В сб.: Статистические проблемы управления, 65, 135—144, Вильнюс, 1984.
8. Современныe методы идентификации систем (под ред. П. Эйкхоффа). М., 1983.
9. Судяков К. В. Вест. АМН СССР, 2, 3—11, 1985.
10. Яковлев В. Г. Автореф. канд. дисс., М., 1983.

Поступило 22.XI 1987 г.

Биол. ж. Армении, т. 41, № 3, 1988

УДК 121.615.127.015+616.005.8

ВЛИЯНИЕ ЭТПЕНАЛА НА НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА

Е. Г. ДЖАНПОЛЯДЯН, К. Г. КАРАГЕЗЯН, В. М. САМВЕЛЯН,
Л. М. ОВСЕЯН

Институт кардиологии МЗ АрмССР, Ереван

Изучали действие этпенала в дозе 2 мг/кг на некоторые показатели метаболизма сердечной мышцы и динамику экспериментального инфаркта миокарда. Получены данные, свидетельствующие о восстановлении тканевого дыхания с упорядочением коэффициента P/O , нормализации уровня суммарных и индивидуальных фосфолипидов, лимитировании интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления липидов с максимальным приближением к исходным показателям на 3-й неделе эксперимента.

Բնութագրվել է 2 մգ/կգ դոզայով էթփենալի ազդեցությունը սրտամկանի էներգետիկ և փոփոխականության որոշ ցուցանիշների վրա օրգանիզմի փորձարարական ինֆարկտի զինամրկությունից:



Ստացված դրական արդյունքը վերաբերում էն, որ $P:O$ (1.69 ± 0.12) գործակցի կարգավորման հետ մեկտեղ վերականգնվում է էնթալպիայի ընթացիկ ցուցիչը, ընդհանուր և առանձին ֆոսֆոլիպիդների բաժակը, առճանաչակվում է փոփոխների արտահայտման աղյուսն ազդիվայային պրոցեսների ինտենսիվությունը: Հասկանալի է, որ վնասված էնթալպիայի ցուցանիշների էրապերմենտի 3-րդ շաբաթվա ընթացքում:

The etpenal effect in the dose of 2 mg/kg on some heart metabolism indices has been studied in the dynamics of myocardium experimental infarction.

Positive results are obtained which testify to tissue respiration recovery with regulating $P:O$ (1.69 ± 0.12) coefficient, normalization of total and individual phospholipids level, limitation of processes flow intensity of free radical oxidation of lipids with maximum approximation to initial indices on the 3rd week of experiment.

Инфаркт миокарда—фосфолипиды—эпенал—перекиси.

Исследованиями ряда авторов показано [3, 12, 13, 17], что в условиях ишемии липиды клеточных мембран претерпевают резкие изменения, в свою очередь отражающиеся на метаболизме и функции сердечной мышцы [4, 5, 6, 10]. Цель настоящей работы состояла в исследовании изменения уровня субклеточных фосфолипидов, перекисного окисления липидов при экспериментальном инфаркте миокарда, а также в выяснении защитных свойств эпенала на миокард при данной патологии.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 54 кроликах породы шиншилла с массой тела 1,8—2,6 кг. Инфаркт миокарда моделировали перевязкой нисходящей ветви левой венечной артерии. Исследования проводили в динамике развития заболевания на 7, 14, 21 дни. С первого же дня эксперимента в качестве лечебного фактора применяли внутримышечные инъекции эпенала в дозе 2 мг/кг. Эпенал является диэтиламинопропиловым эфиром дифенилтоксикусеусной кислоты. Препарат разрешен для клинического применения в качестве лечебного средства при стенокардии и язвенной болезни желудка. Биохимические исследования проводили на миокарде левого желудочка, у которого был удален некротический участок. Фосфолипиды определяли в митохондриальной и микросомальной фракциях с помощью одномерной восходящей хроматографии на бумаге Filtrak FX-11 ГДР, пропитанной кремниевой кислотой, [Маринетти и Шотцу [16] в модификации Смирнова с соавт. [7] и Карагезяна [2]. Поглощение кислорода—манометрически в аппарате Варбурга (газовая фаза воздуха), степень эстерификации фосфата—методом Лоурн и Лопеса по убыли неорганического фосфата из инкубационной среды [15], количество белка—по Лоурн с соавт. [14]. Об интенсивности процессов липидной перекисной окисления в микросомальной фракции судили по накоплению малонового диальдегида. ЭКГ регистрировали в трех стандартных отведениях в динамике лечения.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, в норме синусовый ритм составлял 206 ± 5 ударов в минуту. Повышение зубца ST свидетельствовало о наличии инфаркта миокарда. На вторые сутки выявились характерные изменения комплекса QRS-типа QS, а зубец ST приблизился к изоэлектрической линии. Отмечалось небольшое углубление зубца T. Динамика заболевания через неделю характеризовалась дальнейшим углублением зубца T, приобретающего форму отрицательного симметричного глубокого зубца. Последующие наблюдения над группой кроликов, леченных эпеналом в течение трех недель, свидетельствовали о положительных изменениях в динамике

инфаркта миокарда, заключающихся в уменьшении отрицательности зубца Т.

Информативными показателями при инфаркте миокарда являются отклонения в интенсивности течения процессов окислительного фосфорилирования. Как видно из рис. 1, при 7-дневном инфаркте миокарда

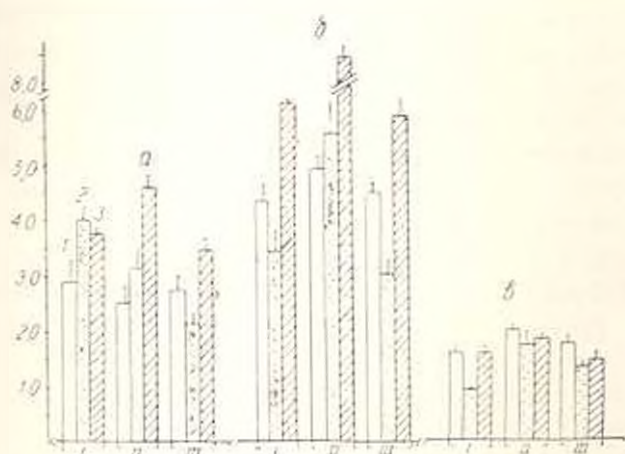


Рис. 1. Окислительное фосфорилирование изолированных митохондрий сердечной мышцы кролика в различные сроки экспериментального инфаркта до и после лечения этпеналом; субстрат—сукцинат. По оси абсцисс: сроки наблюдения—I неделя, II неделя, III неделя; а—дыхание; б—фосфор; в—коэффициент Р/О: 1—контроль, 2—нелеченные животные, 3—леченные животные. По оси ординат—О и Р в мкатомах/мг белка.

имеют место усиление дыхания и снижение интенсивности процессов эстерификации фосфата (величина Р/О составляет 0,84). Уровень окислительного фосфорилирования в митохондриях сердечной мышцы зависит от содержания в артериальной крови субстратов окисления и состояния мембранной проницаемости. При недостаточном содержании указанных соединений используются собственные внутримитохондриальные источники энергии, что вызывает повреждение ультраструктурной организации этих клеточных образований с их последующим разрушением [12]. Усиление сопряженности окислительного фосфорилирования в стадии организации инфаркта (14—21 день) можно объяснить интенсификацией работы дыхательной цепи с повышением потребления макроэргов, необходимых для обеспечения течения биосинтетических реакций миокарда. Введение этпенала животным сопровождается активированием реакций фосфорилирования и возвращением величины Р/О в пределы контрольных показателей.

Согласно данным литературы [9, 13], уменьшение количества фосфолипидов, в частности кардиолипидов, сопровождается понижением в митохондриях активности цитохромов a_1 и a_3 , сукцинатдегидрогеназы, НАДН-оксидазы и интенсивности синтеза АТФ.

В митохондриальной фракции суммарное содержание фосфолипидов на протяжении 1—3 недель составляет 4,89, 4,77 и 4,02 мкг липидного фосфора соответственно (и контроле—4,48 мкг). На этом фоне

в течение первой недели обнаруживается уменьшение уровня фосфатидилсерина, сменяющееся на 2—3 неделе его повышением. Количество фосфатидилхолинов и эти же сроки уменьшается (табл. 1).

Что касается микросомальной фракции (табл. 2), то в ней увеличение количества суммарных фосфолипидов отмечается только в конце первой недели постинфарктного периода, главным образом благодаря значительному увеличению уровня фосфатидилхолинов (на 146%). В последующие две недели уровень суммарных фосфолипидов микросомальной фракции колеблется в пределах исходных величин. Примечательно уменьшение на второй неделе содержания фосфатидилхолинов и кардиолипидов. Аналогичные сдвиги в количественных соотношениях прослеживаются и на третьей неделе после инфаркта миокарда. Следует отметить повышение уровня монофосфонуклеотидов как в митохондриальной фракции на второй неделе эксперимента, так и в микросомальной в первую и на третьей неделе эксперимента. Как известно, в настоящее время моно-, ди- и трифосфонуклеотидам отводится важная роль в обеспечении эффекта стимулирования АТФ-индуцированного сокращения сердечной мышцы и в поддержании активности адениловой системы [8].

Согласно нашим наблюдениям, введение этпенала животным с моделированным инфарктом миокарда сопровождается подъемом общего уровня фосфолипидов в конце первой недели эксперимента преимущественно в митохондриальной фракции кардиомиоцитов до 10.63 мкг липидного фосфора с последующим его падением до исходных величин. Особый интерес представляет увеличение содержания кардиолипидов в митохондриальной фракции кардиомиоцитов, где, как известно, эти липиды играют существенную роль [10] в активации ряда ферментных систем, таких как сукцинатдегидрогеназа, НАДН-дегидрогеназа, АТФ-

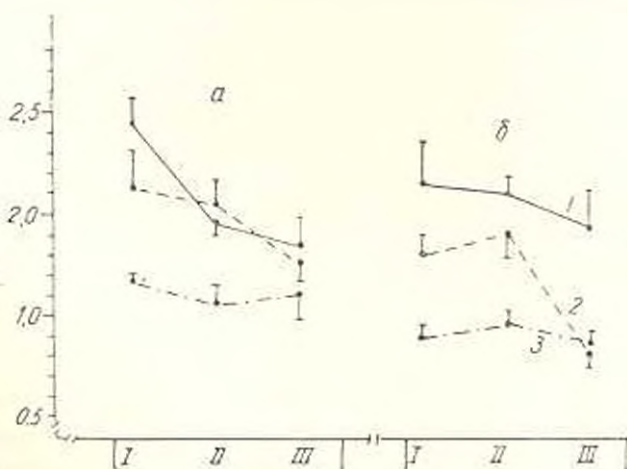


Рис. 2. Изменение уровня малонового диальдегида в микросомальной фракции сердечной мышцы в различные сроки экспериментального инфаркта до и после лечения этпеналом. По оси абсцисс: сроки наблюдений—I неделя, II неделя, III неделя; а—аскорбат-зависимая система перекиснения липидов; б—НАДФ-зависимая система перекиснения липидов. 1—контроль, 2—нелеченные животные, 3—леченные животные. По оси ординат—количество малонового диальдегида в нмолях на 1 мг белка данной фракции.

Таблица 1. Уровень суммарных и индивидуальных фосфолипидов (в мкг липидного фосфора на 1 мг сухого остатка фракции; $M \pm m$) в митохондриальной фракции сердечной мышцы

Фосфолипиды		Контроль (животные с ложной операцией через 1 неделю)	Без лечения			С лечением		
			неделя			неделя		
			1	2	3	1	2	3
Лизофосфатидилхолин	p	$0,34 \pm 0,1$	$0,53 \pm 0,2$	$0,42 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,01$ <0,01	$2,12 \pm 0,11$ <0,001	$0,47 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$ 0,1
Монофосфатидилглицерол	p	$0,69 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,16$	$1,24 \pm 0,1$ <0,05	$1,11 \pm 0,02$	$2,02 \pm 0,5$ <0,02	$0,75 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,05$
Сфингомиелин	p	$0,4 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,08$ <0,01	$0,62 \pm 0,01$ =0,001	$0,46 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,17$ <0,01	$0,67 \pm 0,01$ <0,001	$0,7 \pm 0,03$ <0,001
Фосфатидилхолин	p	$1,2 \pm 0,1$	$1,49 \pm 0,3$	$0,75 \pm 0,01$ <0,01	$0,83 \pm 0,02$ <0,01	$1,52 \pm 0,43$	$1,44 \pm 0,02$ <0,05	$1,34 \pm 0,2$
Фосфатидилсерин	p	$0,4 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,04$ <0,05	$0,66 \pm 0,02$ <0,01	$0,58 \pm 0,01$ <0,05	$0,54 \pm 0,15$	$0,38 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,17$
Фосфатидилэтаноламин	p	$0,45 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$ <0,001	$0,96 \pm 0,05$ <0,001	$0,53 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02$
Кардиолипны	p	$1,0 \pm 0,1$	$0,69 \pm 0,03$	$0,63 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,03$ <0,001	$2,55 \pm 0,24$ <0,02	$1,23 \pm 0,17$	$1,29 \pm 0,2$
Сумма		4,48	4,89	4,77	4,62	10,63	5,75	5,68
Число опытов		6	8	7	6	9	10	8

Таблица 2. Уровень суммарных и индивидуальных фосфолипидов (в мкг фосфора на 1 мг сухого остатка фракции: $M \pm m$) в микросомальной фракции сердечной мышцы

Фосфолипиды		Контроль (животные с ложной операцией через 1 неделю)	Без лечения			С лечением		
			недели			недели		
			1	2	3	1	2	3
Лизофосфатидилхолин	p	0.34 ± 0.12	0.89 ± 0.07 <0.01	0.65 ± 0.01 <0.05	0.52 ± 0.01 $=0.1$	1.04 ± 0.10 <0.001	0.61 ± 0.01 <0.05	0.46 ± 0.1
Монофосфонобентиды	p	0.51 ± 0.2	0.56 ± 0.05 <0.05	0.94 ± 0.01 <0.05	0.92 ± 0.02 <0.1	1.87 ± 0.02 <0.001	0.59 ± 0.05	0.71 ± 0.01
Сфингозинелины	p	0.97 ± 0.14	1.37 ± 0.17 <0.1	0.86 ± 0.05 <0.5	0.68 ± 0.02 <0.1	1.74 ± 0.4 <0.1	1.21 ± 0.01 <0.1	0.71 ± 0.02
Фосфатидилхолин	p	1.3 ± 0.1	3.2 ± 0.68 <0.02	0.77 ± 0.05 <0.001	1.1 ± 0.09	1.7 ± 0.08 <0.1	1.10 ± 0.2	0.92 ± 0.014 <0.01
Фосфатидилсерин	p	0.55 ± 0.11	0.54 ± 0.1	0.79 ± 0.02	0.73 ± 0.01	0.79 ± 0.17	0.96 ± 0.01 <0.01	0.67 ± 0.01 <0.1
Фосфатидилэтаноламин	p	0.79 ± 0.19	0.92 ± 0.14	0.84 ± 0.01	0.42 ± 0.02 <0.1	0.5 ± 0.02	0.37 ± 0.02 <0.05	0.65 ± 0.02
Кардиолипиды	p	0.54 ± 0.09	0.6 ± 0.16	0.12 ± 0.02 <0.001	0.48 ± 0.01	1.13 ± 0.05 <0.001	0.73 ± 0.05 <0.1	0.80 ± 0.01 <0.02
Сумма		5.00	8.10	4.93	4.83	8.74	5.57	4.71
Число фракций		6	8	7	6	9	10	8

аза и др. Полученные результаты указывают на благотворное действие этпенала, проявляющееся главным образом на 2—3 неделе эксперимента.

Как видно из рис. 2, при инфаркте миокарда имеет место также значительная интенсификация редкций перекисного окисления липидов как в аскорбат-, так и в НАДФН-зависимых системах. Согласно полученным данным, введение этпенала оказывает определенное лимитирующее действие на процессы перекисного окисления липидов. Положительный эффект этпенала особенно четко проявился в конце третьей недели эксперимента в НАДФН-зависимой системе. Этот эффект этпенала, вероятно, можно объяснить либо увеличением количества антиоксидантов, тормозящих перекисное окисление липидов, либо непосредственным комплексованием его с перекисными радикалами и, следовательно, уменьшением их концентрации.

На основании всего сказанного можно заключить, что под действием этпенала в кардиомиоцитах происходит восстановление липид-липидных соотношений. Этот процесс приводит, с одной стороны, к упорядочению структурной организации мембранных образований, с другой — к нормализации их функциональной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Високогорский В. Е. К вопросу о состоянии липидного обмена при экспериментальном инфаркте миокарда. 3-й Всесоюз. биохим. съезд. 278. М., 1974.
2. Карагезян К. Г. Лаб. дело, 1, 23, 1969.
3. Карагезян К. Г., Джанполадян Е. Г. Кардиология, 4, 108, 1985.
4. Малышев В. В., Лифантьев В. И., Меерсон Ф. Э. Кардиология, 6, 113, 1982.
5. Меерсон Ф. Э., Досмагамбетова Р. С. Кардиология, 3, 20, 1983.
6. Меерсон Ф. Э., Малышев В. В., Екимов Е. И., Петрова В. А., Лифантьева В. И. Вопр. мед. химии, 1, 76, 1986.
7. Смирнов А. А., Чирковская Е. В., Манукян К. Г. Биохимия, 2а, 6, 1027, 1961.
8. Туракулов Я. Х., Саатов Т. С. В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. 139. М., 1981.
9. Фетисов Т. В., Фролькис Р. А. В кн.: Биохимия инфаркта миокарда. 167. Киев, 1976.
10. Фуркало Н. К. Бюлл. ВКНЦ АМН СССР, 1, 31, 1986.
11. Чечулин Ю. С. В кн.: Поврежденное сердце. 287. М., 1975.
12. Corr P. B., Snyder D. W., Lee B. J., Gross R. W., Reim C. P., Sobel B. E. Amer. J. Physiol., 242, 187—195, 1982.
13. Corr P. B., Gross R. W., Sobel B. E. Circulation Res., 55, 135—154, 1984.
14. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr H. J. J. Biol. Chem., 193, 265, 1951.
15. Lowry O. H., Lopez J. H. J. Biol. Chem., 162, 21, 1964.
16. Marinetti J. V., Stoltz E. Biochim. Biophys. Acta, 21, 163—176, 1956.
17. Takahishi K., Kake K. Biochem. Med. and Metabol., 25, 3, 303—321, 1986.

Поступило 8.1 1988 г.