

УДК 547.915.5+616.1

МЕДИЦИНА

Член-корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян,
Э. С. Секоян, О. П. Соцкий, Г. М. Саркисова,
Э. Х. Григорян, Н. Г. Епископосян

Гликофинголипиды и кардиоваскулярная патология

(Представлено 2/III 1983)

Уникальность нейрохимической организации головного мозга, заключающаяся в исключительно высоком содержании низко- и высокомолекулярных соединений, специфических субстратов и продуктов их превращений, обладающих нейро- и вазоактивностью, наряду с функционально детерминированной мозаичностью распределения нейромедиаторных, пептидергических и нейромодуляторных систем явилась основной предпосылкой сформулирования концепции нейрохимического контроля мозгового кровотока (¹).

Одним из убедительных подтверждений состоятельности этой концепции следует считать обнаружение впервые нами у важнейших компонентов нейрональных мембран липидной природы—ганглиозидов наряду с нейрохимической и нейрофизиологической функциями способности оказывать выраженное действие на мозговые сосуды (²).

Совокупность полученных данных позволила рассматривать ганглиозиды в качестве одного из факторов, участвующих в механизмах расстройств мозгового кровообращения (³). Одновременно было установлено, что констрикторным действием в отношении церебральных сосудов обладают и нейтральные гликолипиды—цереброзиды (⁴).

Указанные отправные предпосылки определили дальнейшее направление наших исследований—изучение количественного содержания и фракционного состава гликофинголипидов в крови больных с различными формами нарушений мозгового кровообращения.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) содержание ганглиозидов и цереброзидов в крови выше, чем у практически здоровых людей (рис. 1). При преходящих нарушениях мозгового кровообращения (ПНМК) отмечается дальнейший прирост содержания исследуемых гликофинголипидов в плазме и форменных элементах.

Исключительно высокий уровень кислых и нейтральных гликофинголипидов выявлен в крови больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по типу ишемического и геморрагического инсультов. Здесь обращает на себя внимание, что прирост количества ганглиозидов обусловлен исключительно высоким уровнем галактозы, но не нейраминной кислоты. Аналогичная закономерность

установлена и у больных с геморрагическим инсультом. При анализе данных, касающихся цереброзидов, нетрудно убедиться в том, что при обеих формах ОНМК количество последних в форменных элементах достигает одинаково высоких величин, между тем как в плазме содержание цереброзидов при кровоизлияниях значительно выше, чем при инфарктах мозга.

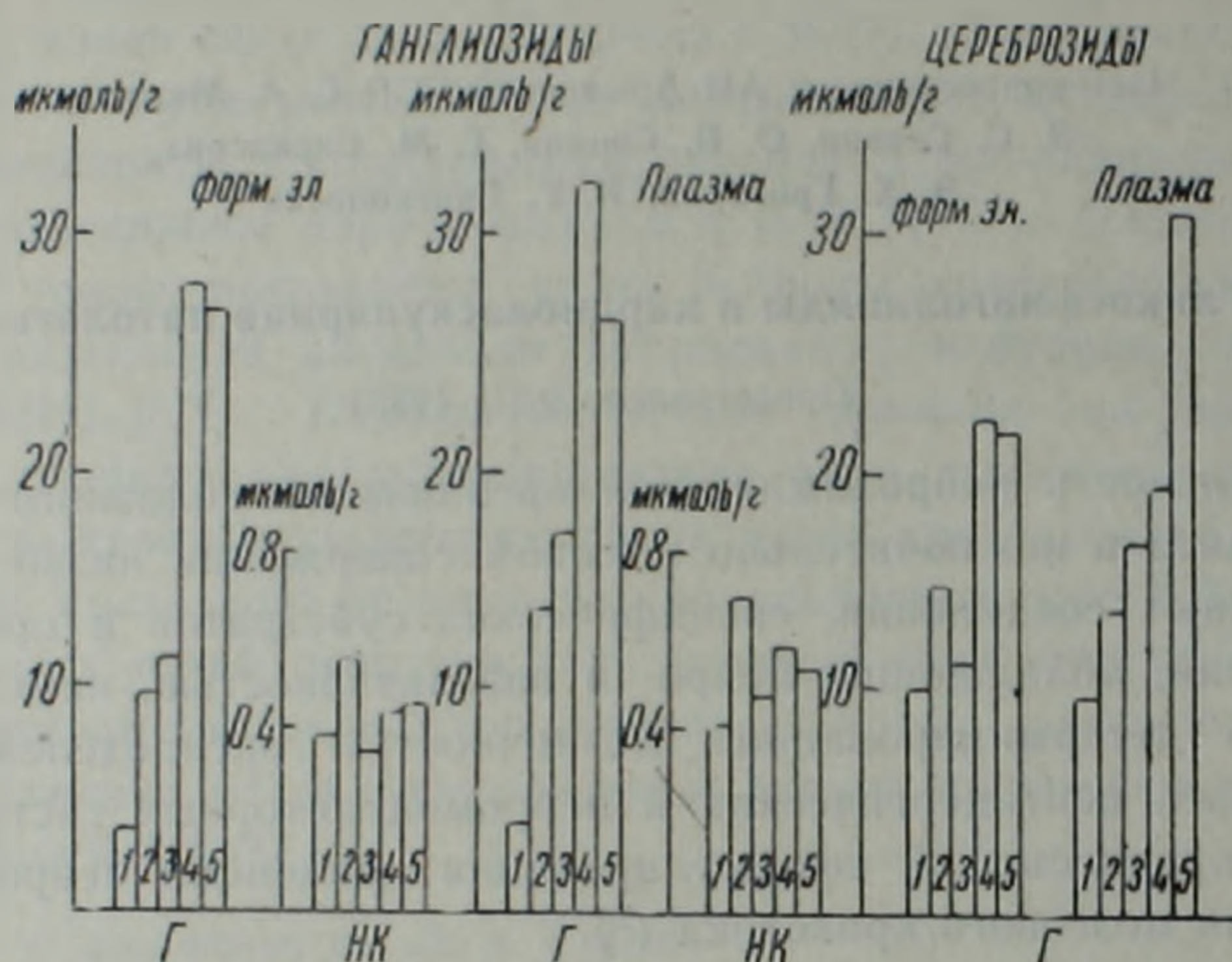


Рис. 1. Содержание кислых (ганглиозиды) и нейтральных (цереброзиды) гликосфинголипидов в крови больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга: 1—практически здоровые лица (контроль); 2—начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга; 3—преходящие нарушения мозгового кровообращения; 4—ишемический инсульт; 5—геморрагический инсульт. Г—галактоза, НК—нейраминная кислота (в мкмоль/г сухого веса). Гликосфинголипиды экстрагировали по (5). Содержание галактозы определяли антроновым методом (6), нейраминной кислоты—тиобарбитуровым методом (7)

Таким образом, следует считать установленным, что при различных формах нарушений мозгового кровообращения, и особенно при таких грозных формах сосудистой катастрофы мозга, как ишемический и геморрагический инсульт, в крови больных резко увеличивается содержание кислых и нейтральных гликосфинголипидов. Одновременное определение галактозы и нейраминной кислоты молекулы ганглиозидов дает основание считать, что при сосудистых поражениях головного мозга наряду с количественным ростом содержания ганглиозидов в крови меняется и их фракционный состав, что проявляется в увеличении удельной доли ганглиозидов с малым числом сиаловых кислот и асиалоганглиозидов. При мозговых инсультах вследствие развития деструктивных поражений из мозговой ткани может происходить усиленное высвобождение относительно низкомолекулярных фракций ганглиозидов, а также цереброзидов, которые в условиях поврежденного ГЭБ способны проникать в кровь. Об этом свидетельствуют результаты исследований по изучению фракционного состава гексозилцерамидов крови больных с инфарктом мозга. Уста-

новлено, что доминирующим нейтральным гликосфинголипидом форменных элементов крови практически здоровых людей является тетрагексозилцерамид, далее идут ди-, три- и моногексозилцерамиды. В наименьших количествах обнаруживается моногексозилцерамид. Обращает на себя внимание, что в крови больных с инфарктом мозга в основном увеличивается фракция моногексозилцерамида, содержащаяся в большом количестве в белом веществе мозга. Следовательно, получены прямые доказательства увеличения при ОНМК в крови гликосфинголипидов мозгового происхождения.

Выявленные факты дают основание рассматривать гипергликосфинголипидемию в качестве одного из патогенетических факторов в сложной цепи нейрогуморальных и местнометаболических механизмов развития нарушений мозгового кровообращения, поскольку способностью увеличивать сопротивление мозговых сосудов и уменьшать интенсивность церебрального кровотока обладают не только ганглиозиды, но и другие церамидсодержащие соединения, а также свободные сфингозиновые основания, являющиеся специфическими компонентами церамидного фрагмента молекулы гликосфинголипидов. Наконец установлено, что вазоактивность в отношении мозговых сосудов проявляют и кислые гликосфинголипиды, выделенные из самой крови.

Изучалось также количественное содержание кислых и нейтральных гликосфинголипидов в крови больных при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и постинфарктном кардиосклерозе. Установлено, что у больных ОИМ в плазме и форменных элементах крови содержание кислых гликосфинголипидов значительно выше, чем у практически здоровых лиц (рис. 2). Существенным является то обстоятельство, что при ОИМ в отличие от ОНМК наряду с увеличением количества галактозы возрастает значительно и уровень липидсвязанной нейраминной кислоты, причем увеличение количества последней происходит в

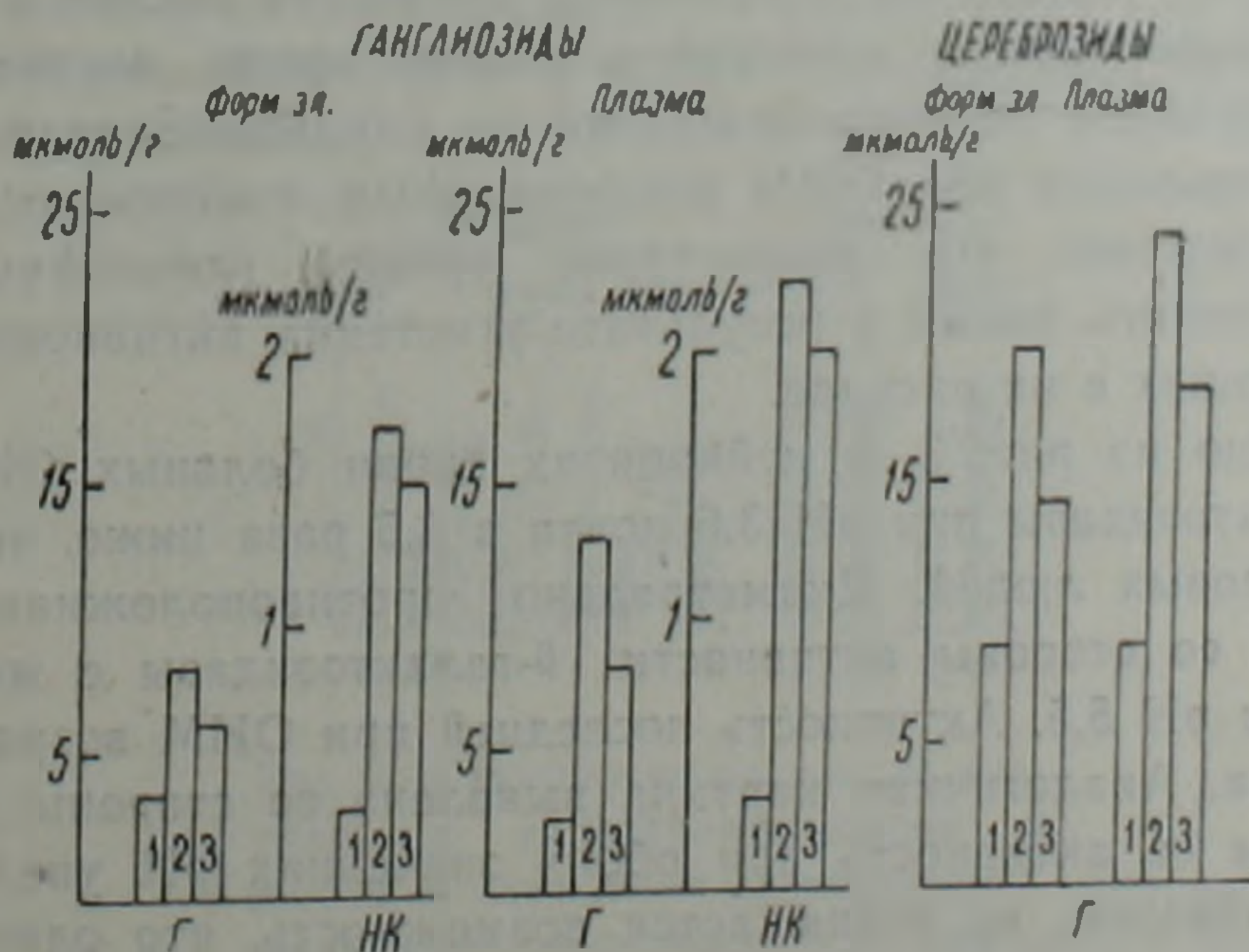


Рис. 2. Содержание кислых и нейтральных гликосфинголипидов в плазме и форменных элементах крови больных при остром инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе: 1—практически здоровые лица (контроль); 2—острый инфаркт миокарда; 3—постинфарктный кардиосклероз. Г—галактоза, НК—нейраминная кислота (в μмоль/г сухого веса)

большей степени, чем галактозы. Это свидетельствует о преимущественном увеличении в крови больных ОИМ кислых гликосфинголипидов с большим содержанием сиаловых кислот. Наряду с увеличением содержания и изменением фракционного состава кислых гликосфинголипидов, при ОИМ обнаруживается выраженный рост уровня цереброзидов.

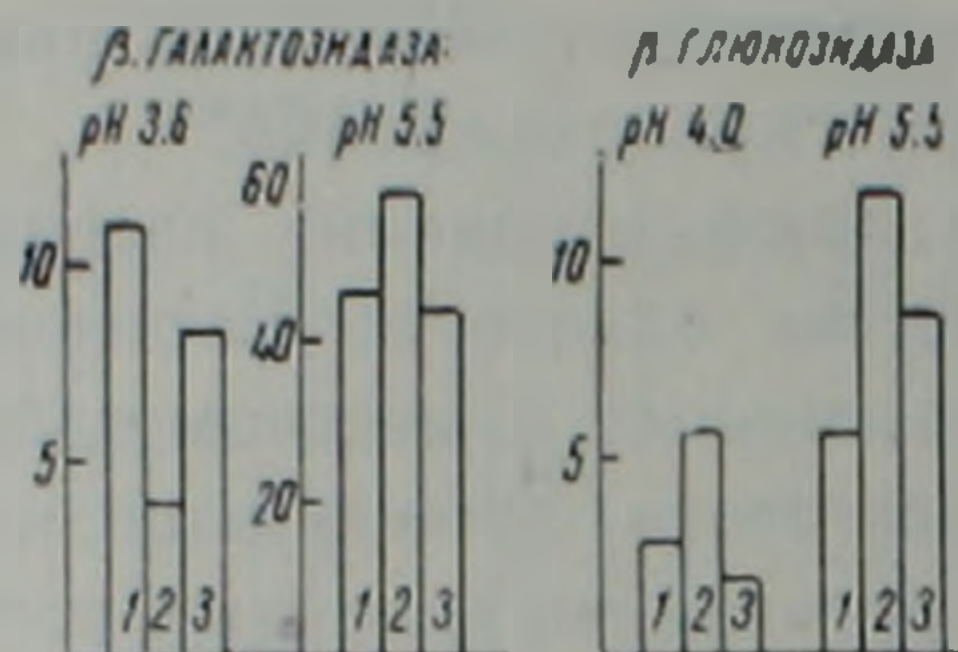


Рис. 3 Активность β -галактозидазы и β -глюкозидазы лейкоцитов крови при остром инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе: 1—практически здоровые лица (контроль); 2—острый инфаркт миокарда; 3—постинфарктный кардиосклероз. Общую активность ферментов определяли по (8). Активность выражали в нмоль освобожденного *p*-нитрофенола на 1 мг белка за 1,5 ч инкубации при 37°. В качестве субстратов использовали *p*-нитрофенил — β -D-галакто- (для β -галактозидазы) и глюкопиранозид (β -глюкозидазы) фирмы „Reanal“.

Выявленное накопление избыточных количеств кислых и нейтральных гликосфинголипидов, особенно в плазме крови, является, по-видимому, следствием их высвобождения из кардиомиоцитарных мембран, подвергающихся при ОИМ деструктивным изменениям. Имеются основания допустить, что возрастание уровня гликосфинголипидов может происходить также в результате угнетения активности ферментов, участвующих в их распаде.

Как видно из рис. 3, в лейкоцитах крови больных ОИМ активность β -галактозидазы при pH 3,6 почти в 2,5 раза ниже, чем у практически здоровых людей. Диаметрально противоположная картина наблюдается со стороны активности β -галактозидазы с максимумом действия при pH 5,5. Активность последней при ОИМ возрастает почти в 1,5 раза. Аналогичная картина выявлена со стороны β -глюкозидазы, причем ее активность при обоих значениях pH увеличивается.

Таким образом, не исключается возможность, что одной из причин увеличения содержания гликосфинголипидов при ОИМ может явиться понижение активности гликосфинголипидспецифической β -галактозидазы, с развитием своеобразного блока распада церамидсодержащих соединений. С другой стороны, избыток гликосфинголипидов может оказать стабилизирующее влияние на мембранные струк-

туры лизосом, с нарушением образования фермент-субстратного комплекса.

Активация β -галактозидазы с максимумом действия при pH 5,5, вероятно, обусловлена ее индукцией повышенным количеством в крови неспецифических субстратов, содержащих β -галактозидные связи (кератансульфат, гликозаминогликаны) и накапливающихся в крови при резорбционно-некротическом синдроме (⁹). Не исключается также, что указанная форма фермента активируется вследствие развивающейся тканевой гипоксии (^{10, 11}).

Поскольку основными причинами расстройств мозгового и коронарного кровообращения являются гипертоническая болезнь и атеросклероз, одной из задач настоящего исследования явилось изучение содержания и фракционного состава гликосфинголипидов при гипертонической болезни.

Проведенные исследования показали, что в плазме и форменных элементах крови больных гипертонической болезнью определяется высокий уровень кислых гликосфинголипидов. При анализе количественных сдвигов со стороны различных компонентов их молекулы бросается в глаза то обстоятельство, что по галактозе количество кислых гликосфинголипидов нарастает более чем в 3 раза, по нейраминной кислоте—в 1,5 раза, а по сфингозину в значительно меньшей степени. Эти изменения дают основание считать, что повышение уровня кислых гликосфинголипидов в крови больных гипертонической болезнью сопровождается изменениями их фракционного состава за счет увеличения фракций с большим числом сialовых кислот и гексоз, приходящихся на молекулу сфингозина. При рассмотрении данных изучения цереброзидов существенным является то обстоятельство, что рост их уровня как в плазме, так и в форменных элементах происходит в значительно меньшей степени, чем ганглиозидов, причем прирост отмечается лишь за счет галактозы, но не сфингозина. Это указывает на преимущественное повышение в крови концентрации лактозил- и полигексозилцерамидов.

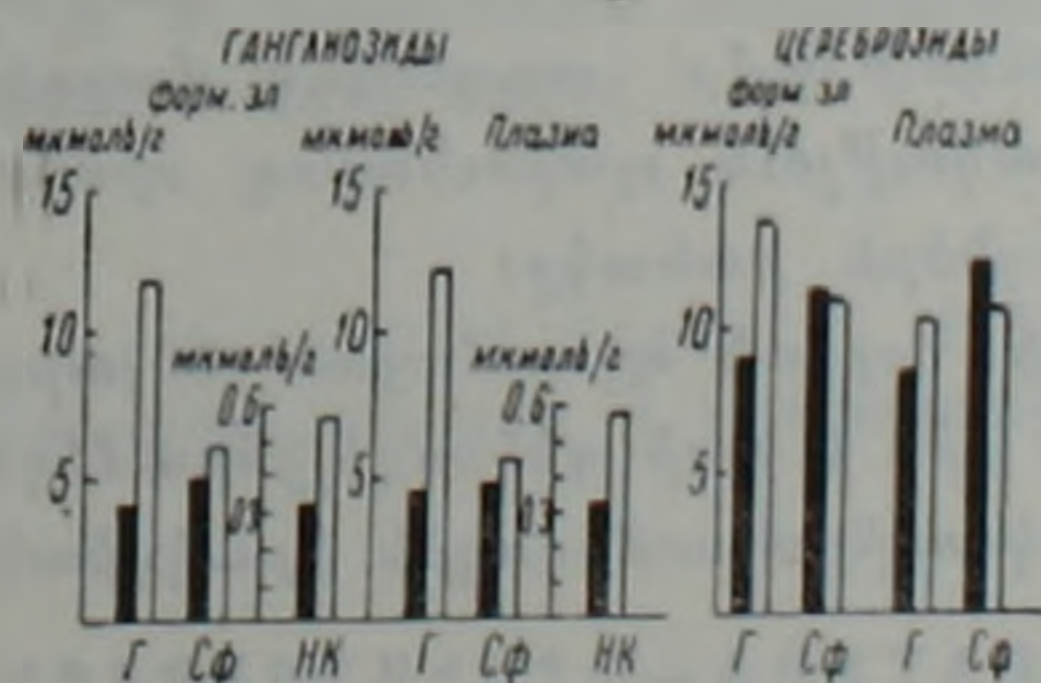


Рис. 4. Содержание кислых и нейтральных гликосфинголипидов в плазме и форменных элементах крови больных гипертонической болезнью: темная часть—практически здоровые лица, светлая—больные. Г—галактоза, Сф.—сфингозин, НК—нейраминная кислота (в мкмоль г сухого веса). Количество сфингозина определяли по (¹²)

Действительно, как показали результаты изучения фракционного состава нейтральных гликофинголипидов крови, у больных гипертонической болезнью в плазме перераспределение фракционного состава проявляется в виде уменьшения тетра- и моногексозилцерамидов, при одновременном увеличении ди- и тригексозилцерамидов. В форменных элементах указанных больных в отличие от плазмы в большей степени увеличивается фракция моногексозилцерамидов (рис. 4).

Таким образом, в результате предпринятых исследований получены новые факты, свидетельствующие о том, что при нарушениях регионарной и системной гемодинамики существенная роль может принадлежать изменению обмена гликофинголипидов—соединений, которым еще два десятилетия назад приписывалась лишь пластическая функция.

Ереванский медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ րդրակից-անդամ Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ,
Օ. Պ. ՍՈՅԿԻ, Դ. Մ. ՍԱՐԳՍԻՍՈՎԱ, Է. Խ. ԿՐԻՊՈՐՅԱՆ, Ն. Գ. ԵՊԻՍԿՈՊՈՍՅԱՆ

Գլիկոսֆինգոլիպիդներ և սիրտ-անոթային պաթոլոգիա

Բացահայտված է, որ գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումների ժամանակ արյան պլազմայում և ձևավոր տարրերում արտահայտված բարձրանում է թթու-և նեյտրալ գլիկոսֆինգոլիպիդների քանակը:

Միաժամանակ փոփոխվում է նրանց ֆրակցիոն կազմը, մասնավորապես աճում է մոնո- և ասիառլոզիլդանգլիոզիդների քանակությունը: Ուղեղի ինֆարկտի ժամանակ հիվանդների արյան մեջ աճում է մոնոգեկսոզիլցերամիդների ֆրակցիան:

Գլիկոսֆինգոլիպիդների մեծ քանակները արյան մեջ հայտնաբերված են նաև սրտամկանի սուր ինֆարկտի ժամանակ: Այս դեպքում արյան մեջ գերակշռում են թթու սֆինգոլիպիդների ֆրակցիաները, որոնք պարունակում են մեծ քանակությամբ նեյրամինաթթու: Միաժամանակ նշված հիվանդների լեյկոցիտներում իջնում է β -գալակտոզիդազային ֆերմենտի ակտիվությունը ($\text{pH}—3,6$): Ֆերմենտի ակտիվություն $\text{pH}—5,5$ -ի ժամանակ, ինչպես նաև β -գլիկոզիդազային ակտիվությունը ($\text{pH}—4,4$ և $5,5$) բարձրանում է:

Հիպերտոնիկ հիվանդությամբ տառապող մարդկանց մոտ արյան մեջ շատանում է մեծ քանակություն պարունակող սիալաթթուներ և գեկսոզներ թթու գլիկոսֆինգոլիպիդների քանակը:

Նշված հիվանդների արյան պլազմայում նեյտրալ գլիկոսֆինգոլիպիդներից գերակշռում են դի- և տրի գեկսոզիլցերամիդները, իսկ տարերային էլեմենտներում մոնոգեկսոզիլցերամիդային ֆրակցիան:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ С. А. Мирзоян, в сб.: Актуальные вопросы фармакологии кровообращения, Горький, 1980. ² С. А. Мирзоян, Э. Е. Мхоян, Э. С. Секоян и др., ДАН СССР, т. 201, № 2 (1971). ³ С. А. Мирзоян, Э. Е. Мхоян, Э. С. Секоян, Журн. эксп. и клинич. медицины, т. 17, № 5 (1977). ⁴ Э. С. Секоян, О. П. Соцкий, Журн. эксп. и клинич. медицины, т. 15, № 5 (1975). ⁵ J. Folch, M. Lees, S. Sloane, J. Biol. Chem., 226, 497 (1957). ⁶ U. Evers, D. Kunze, E. Egger, Z. Med. Laborthechnik, 15, 202 (1974). ⁷ L. Warren, J. Biol. Chem., 234, 8, 1971 (1959). ⁸ H. Singer, G. Nankervils, I. Schafer, Pediatrics, 49, 3, 352 (1972). ⁹ Л. Т. Малай, М. А. Власенко, И. Ю. Мукляев, Инфаркт миокарда, М., 1981. ¹⁰ R. Wattiaux, S. Wattiaux-De Coninck, Biochem. Pharmacol., 29, 963 (1980). ¹¹ J. Lowden, L. Wolfe, Nature, 137, 4864 (1963). ¹² C. Lauter, E. Traut, J. Lipid. Res., 3, 136 (1962).