

УДК 616.127—005.8—07:616.151.5:547.915

МЕДИЦИНА

Член-корреспондент АН Армянской ССР Г. О. Бадалян, Н. Г. Епископосян

**О способности ганглиозидов модифицировать агрегационную
активность эритроцитов крови больных инфарктом миокарда**

(Представлено 15/XII 1986)

Несмотря на очевидность важной роли расстройств эритроцитарного звена регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) в патогенезе микрогемореологических нарушений, развивающихся при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ключевые механизмы, лежащие в основе изменений функционального состояния эритроцитов, продолжают оставаться недостаточно изученными. Исследованиями, проведенными в указанном направлении, выявлено повышение способности эритроцитов к агрегации при атеросклерозе (1,2), артериальной гипертонии (3,4), нарушениях коронарного и мозгового кровообращения (5-8).

В настоящее время большинство исследователей считает, что изменения структурно-функциональных свойств эритроцитов лимитируются внутриклеточными метаболитами (9,10), белковыми факторами крови (11), существенная роль при этом придается перестройкам, происходящим в белковой и липидной фазах эритроцитарных мембран (12).

Ввиду широкого липидного спектра мембранных образований эритроцитов приобретает актуальность изучение селективной роли различных классов гетерогенных липидов плазматических мембран эритроцитов в обеспечении их многообразных функций. Большинство работ по данной проблеме посвящено изучению наиболее распространенных липидов—фосфолипидов (13) и холестерина (14). В значительно меньшей степени исследован другой класс липидов—гликосфинголипиды, которые являются структурными элементами плазматических мембран, локализованными преимущественно в их внешнем монослое и участвующими в формировании наиболее динамической части мембранных структур—гликокаликса. Показано, что гликосфинголипиды, встраиваясь в мембранные структуры, приводят к развитию в них перестроек, в виде изменения микровязкости (15), способности связывать Ca^{2+} (16), активировать липид-зависимые ферменты, в том числе и $Na^+ - K^+ - АТФ$ -азу (17). Обогащение мембран эритроцитов крови практически здоровых лиц кислыми (ганглиозиды) и нейтральными (цереброзиды) гликосфинголипидами сопровождается увеличением агрегационной способности эритроцитов и уменьшением степени их деформируемости (18).

Вышеприведенные данные послужили основанием для изучения

влияния ганглиозидов на агрегационную активность эритроцитов крови больных инфарктом миокарда в динамике заболевания. Подобный подход в значительной степени был продиктован результатами исследований, выявившими высокое содержание кислых и нейтральных гликофинголипидов в плазме и форменных элементах крови больных ишемической болезнью сердца (19).

Исследованию подверглись эритроциты крови 64 больных инфарктом миокарда в возрасте от 35 до 76 лет, из них 11 женщин и 53 мужчин. В 41 случае выявлен крупноочаговый инфаркт миокарда, в 14—мелкоочаговый. У 9 больных диагностирован трансмуральный инфаркт. Нарушения ритма и проводимости наблюдали у 42 больных. В качестве контроля использовали эритроциты крови практически здоровых лиц (доноры).

Кровь забирали из локтевой вены, стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Эритроциты трижды отмывали в изотоническом трис-НСI буфере, рН 7,4. Отмытые эритроциты (0,1 мл) ресуспензировали в 10 мл буфера, при этом число эритроцитов составляло в 1 мкл 100 000—200 000. Подсчет числа эритроцитов проводили на Picoscale. В качестве индуктора агрегации использовали катионный краситель алциановый синий. Агрегацию эритроцитов определяли фотометрическим методом (20), с графической регистрацией по (21), в модификации (22). При анализе агрегограмм оценивали величину максимальной агрегации эритроцитов (m_a), время наступления максимальной агрегации (t_{max}) и среднюю скорость агрегации (v_{cp}). Ганглиозиды растворяли непосредственно в плазме, время инкубации—2 ч (23). Результаты были подвергнуты статистической обработке с оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

Полученные данные свидетельствуют, что обогащение эритроцитов крови практически здоровых лиц суммарной фракцией ганглиозидов (выделенной из головного мозга людей, погибших от несчастных случаев), достигаемое путем их двухчасовой пренкубации, влечет за собой повышение агрегационной способности эритроцитов. Тем самым подтверждаются данные относительно влияния ганглиозидов на агрегацию эритроцитов крови практически здоровых лиц, индуцированную фибриногеном и γ -глобулином (24). Способность гликофинголипидов потенцировать агрегацию эритроцитов и уменьшать их деформируемость лишь в условиях довольно продолжительного контакта рассматривается как свидетельство необходимости внедрения последних в эритроцитарную мембрану, причем в ее наружный монослой (25). Указанные данные приобретают существенное значение в плане объяснения роли ганглиозидов в регуляции функционального состояния эритроцитов, поскольку показана важная роль N-ацетилнейраминовой кислоты (N-АНК)—характерного структурного компонента молекулы ганглиозидов в формировании на поверхности мембран эритроцитов центров для связывания различных индукторов (26) и обеспечении отрицательного заряда (27)

Диаметрально противоположная картина выявлена при изучении влияния ганглиозидов на агрегационную активность эритроцитов крови больных острым инфарктом миокарда. Как свидетельствуют дан-

ные, приведенные в таблице, обогащение эритроцитов крови больных инфарктом миокарда тем же количеством ганглиозидов сопровождается не усилением, а, наоборот, понижением агрегации эритроцитов, при этом величина максимальной агрегации уменьшается более чем в 2 раза. При интерпретации подобного качественного различия в об-

Влияние ганглиозидов на агрегационную активность эритроцитов крови практически здоровых лиц и больных инфарктом миокарда в динамике заболевания (300 мкг/мл)

Показатели	m, %		t _{max} , мин		v _{ср} , мин	
	1	2	1	2	1	2
Практически здоровые лица	28,7±1,2	41,5±5,9	8,0±0,9	11,2±2,7*	3,5±0,1	3,4±0,2
1—3-й дни заболевания	54,8±2,9	25,8±3,3	10,8±1,8	5,4±0,3*	5,4±1,2	4,7±0,3
10-й день заболевания	60,0±1,1	49,5±5,9	10,3±0,3	9,2±0,1	6,0±0,3	5,3±0,3
20-й день заболевания	46,0±1,7	50,8±2,7	9,0±1,9	9,7±0,3	5,1±1,1	5,2±0,1
30-й день заболевания	34,0±2,1	43,0±2,9	10,3±1,0	11,6±1,1	3,3±0,3	3,7±0,1

1—без воздействия ганглиозидов; 2—в условиях обогащения ганглиозидами; *— $P < 0,05$; в остальных случаях сдвиги недостоверны

наруженных эффектах со стороны эритроцитов крови практически здоровых лиц и больных инфарктом миокарда следует учесть то обстоятельство, что согласно имеющимся данным (19) в эритроцитах крови больных острым инфарктом миокарда содержание ганглиозидов значительно выше, чем в контроле, причем и по характерному компоненту их молекулы N-АНК. Одновременно в лейкоцитах крови указанных больных определяется пониженная активность β -галактозидаз, ферментов, участвующих в распаде ганглиозидов (28). Следовательно, можно полагать, что количество эндогенных ганглиозидов в мембранах нативных эритроцитов является своеобразным лимитирующим фактором степени встраивания ганглиозидов в эритроцитарные мембраны, в которые они внедряются церамидной частью своей молекулы (29). Допускается, что избыточное содержание ганглиозидов в мембранах эритроцитов способствует увеличению двойного электрического слоя на поверхности мембраны за счет карбоксильных групп N-АНК, что уменьшает доступность мембраны к внедрению экзогенных ганглиозидов. Что касается выявления в этих условиях уменьшения агрегации эритроцитов, то последнее может быть следствием глубоких структурно-функциональных перестроек мембран эритроцитов, развивающихся вследствие накопления ганглиозидов, поскольку показана способность последних влиять как на липидную, так и на белковую фазы биомембран (30).

Доказательством состоятельности подобного допущения являются данные, полученные при изучении влияния ганглиозидов на агрегационную способность эритроцитов крови больных инфарктом миокарда в динамике заболевания. Так, установлено, что на 10-ый день заболевания обогащение эритроцитов крови больных не сопровождается статистически достоверными сдвигами со стороны их агрегационной

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ В. А. Люсов, Ю. Б. Белоусов, Кардиология, т. 14, № 4 (1974). ² J. A. Dormandi, Brit. J. Haematol., v. 45, № 4 (1980). ³ Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, Клетки крови и кровообращение, Айастан Ереван 1985. ⁴ Ю. С. Тунян, Э. Е. Мхейн, С. Э. Акопов и др., Советск. мед., № 8 1981. ⁵ В. Г. Высоцкая, Т. Н. Лобкова, Тхуан Ван Хоанг, Журн. невро. и психиатр., т. 82, № 12 (1982). ⁶ Ю. С. Тунян, С. Э. Акопов, Г. О. Бакунц, Клинич. мед., т. 60, № 10 (1982). ⁷ В. А. Люсов, А. С. Парфенов, Ю. Б. Белоусов и др., Кардиология, т. 18, № 6 (1978). ⁸ Г. О. Бадалян, Н. Г. Епископосян, Тер. архив, т. 40, № 11 (1983). ⁹ S. M. P. Sheetz, S. J. Stinger, Proc. Nat. Acad. Sci USA., v. 71 (1974). ¹⁰ L. S. Wolfe, S. E. Lux, V. Ohanian, J. Cell. Biol., v. 82, № 2 (1980). ¹¹ H. Schmid-Schonbein, K. L. P. Tozeren, H. Sung e. a., Biophys. J., v. 36, № 1, (1981). ¹² Е. А. Черницкий, А. В. Воробей, в кн.: Структура и функции эритроцитарных мембран, Наука и техника, Минск, 1981. ¹³ B. Roelfosen, T. M. Sibenius, A. Verheij e. a., Biochim. biophys. acta., v. 600, № 3 (1980). ¹⁴ T. Shiga, N. Maeda, A. Sudat e. a., Biorheology, v. 16, № 4—5 (1979). ¹⁵ Э. Е. Мхейн, О. П. Соцкий, С. А. Баджунян и др., Биофизика, № 4, 1980. ¹⁶ Э. С. Секоян, Гликолипиды мозга и мозговое кровообращение, докт. дис., Ереван, 1979. ¹⁷ С. А. Мирзоян, Э. Е. Мхейн, Э. С. Секоян и др., Бюлл. эксп. биол. и мед., № 12 (1978). ¹⁸ С. Э. Акопов, Фармакологическая регуляция функционального состояния тромбоцитов и эритроцитов и ее особенности при расстройствах мозгового кровообращения, канд. дис., Ереван, 1982. ¹⁹ Г. М. Саркисова, О. П. Соцкий, Н. Г. Епископосян, Э. С. Секоян, Вопр. мед. химии, т. 30, № 2 (1984). ²⁰ G. V. Born, J. Physiol. (Lond.), v. 162 (1962). ²¹ J. R. O. Brien, Nature, v. 212 (1966). ²² М. А. Котовщикова, Е. Г. Неплох, О. Е. Белязо и др., Лаб. дело, № 11, 1980. ²³ R. Callles, G. Schwarzmann, K. Radsak, e. a., Eur. J. Biochem., v. 80 (1977). ²⁴ Э. Е. Мхейн, О. П. Соцкий, С. Э. Акопов, Журн. эксп. и клинич. мед., т. 21, № 1 (1981). ²⁵ Э. Е. Мхейн, Г. О. Бакунц, С. Э. Акопов, Журн. эксп. и клинич. мед., т. 20, № 2 (1980). ²⁶ K. M. Yamakada, D. W. Kennedy, J. Grotendorst e. a., Cell. Phys. v. 109, № 2 (1981). ²⁷ G. M. W. Cook, D. H. Heard, Y. E. Seaman, Nature, v. 191 (1961). ²⁸ С. А. Мирзоян, Э. С. Секоян, О. П. Соцкий и др., ДАН АрмССР, т. 78, № 2 (1984). ²⁹ Э. Е. Мхейн, С. Э. Акопов, О. П. Соцкий, Биол. журн. Армении, т. 32, № 11 (1979). ³⁰ С. А. Мирзоян, Э. С. Секоян, О. П. Соцкий, Болл. эксп. биол. и мед., № 6, 1984.

