УДК 616.853:616.15

А. А. МЕГРАБЯН, М. В. ХУДГАРЯН

О СОСТОЯНИИ ФОСФАТАЗ В ЭЛЕМЕНТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

В патогенезе эпилепсии существенное место занимают нарушения метаболизма вообще и энергетического обмена в частности [8, 9, 21]. «Головной мозг — орган по преимуществу энергетический, и разнообразные нарушения в нем могут проявиться как срывы энергетического баланса». Однако «...если судорожный процесс и совершается по собственным законам в плане нейрофизиологическом, электрическом до тех пор, пока не будут израсходованы питательные и другие материалы, необходимые для выработки энергии, то основой этого являются все же обменные процессы» [21]. Центральное место в энергетическом обмене занимает окислительное фосфорилирование, которому подвержены и фосфолипиды, и фосфопротеиды, и фосфосахара [1, 14]. Известно, что при процессах возбуждения ЦНС в ней повышается содержание неорганического фосфора как результат дефосфорилирования АТФ, фосфокреатина с высвобождением необходимой для возбуждения энергии, а также распада фосфолипидов, фосфопротеидов и нуклеотидов [9, 12]. В связи с этим заслуживают внимания фосфатазы с широкой специфичностью — щелочная и кислая. Имеются наблюдения, показывающие прямую связь между содержанием щелочной фосфатазы в эндотелии кровеносных сосудов ЦНС и проницаемостью гемато-энцефалического барьера [4]. В клетках коры мозга экспериментальных животных определялось увеличение содержания РНК после однократного приступа судорог и снижение — при многократных [12]. В других исследованиях, проведенных на крысах, обнаружено возрастание активности щелочной фосфатазы в клетках ряда областей коры мозга при аудиогенных судорогах [11]. Известно также, что с нарастанием активности щелочной фосфатазы снижается содержание НК в клетках, и наоборот [18].

У больных эпилепсией в динамике болезни цитохимическими методами в элементах крови обнаружено: низкий уровень гликогена в межприпадочном состоянии; нарастание его во время и после припадка; снижение содержания ДНК, и без того низкого в межприпадочном состоянии, во время припадка [2, 10]; повышенное содержание РНК в межприпадочном состоянии; его резкое падение во время припадка и значительные колебания в течение 6 ч. после припадка [15].

Естественно, возник вопрос — связаны ли сдвиги в содержании

гликогена, ДНК и РНК клеток крови с реакциями энергетического обмена, в частности, с активностью щелочной и кислой фосфатаз.

Настоящая работа проделана с целью выяснения причастности фосфатаз к сдвигам гликогена, ДНК и РНК элементов крови, выявленным ранее, в целях исследования состояния их в динамике эпилепсии.

Обследовались следующие группы: 1) больные эпилепсией (мужчины и женщины) в возрасте от 15 до 50 лет (80); 2) здоровые люди (мужчины и женщины) в возрасте от 15 до 50 лет (20). У здоровых людей кровь обследовалась 2 раза, у больных—2—4 раза (в межприпадочном периоде, во время припадка и спустя 15—30 мин., 1—3—4 ч. после припадка). Всего обследовано 440 мазков. Мазки из периферической крови обрабатывались по методу Гомори; активность фосфатаз определялась по формуле Астальди и Верга (вычисляется средний коэффициент активности, исходя из степени интенсивности окраски элементов) [3]. В контрольных мазках, где фермент инактивировался под действием высокой температуры (200—250°C), окрашивания не наступало. Данные статистически обработаны по методу Ойвина с таблицей Стьюдента.

Анализ полученных данных показал, что у больных эпилепсией стирается характерная разница в активности исследуемых ферментов у мужчин и женщин и приобретает некоторая общая картина активности их в элементах крови. В межприпадочном состоянии повышено число нейтрофилов с умеренной интенсивностью окраски на щелочную фосфатазу (в протоплазме), соответственно снижено число нейтрофилов со слабой интенсивностью окраски (достоверность различия $P=0,01$), появляются элементы с высокой интенсивностью окраски, которые чрезвычайно редки в норме ($P=0,001$). Однако в общей сложности активность щелочной фосфатазы в межприпадочном состоянии все-таки ниже нормы (0,76%, контроль—0,82%). Во время припадка резко возрастает число нейтрофилов с умеренной и высокой интенсивностью окраски ($P=0,01$), общий процент активности превосходит норму почти в два раза (1,46%). Прежний уровень восстанавливается через 3—4 ч.

В межприпадочном периоде снижено число элементов крови (ядра нейтрофилов, лимфоциты, эритроциты и тромбоциты) со слабой интенсивностью окраски на кислую фосфатазу, соответственно повышено число умеренно и высоко окрашенных элементов ($P=0,01$), общий процент активности выше нормы (1,94%, контроль—1,21%). Во время припадка кривая интенсивности окраски элементов крови на кислую фосфатазу почти выравнивается и держится на высоком уровне ($P=0,01$), общий процент активности составляет 2,23%, почти в два раза выше контроля и межприпадочного уровня.

В процессе выявления кислой фосфатазы обнаружен интересный факт: оптимальным рН инкубирующего раствора для контрольных мазков крови было 5,0, а для мазков крови больных, особенно во время припадка—5,3. Это наблюдение, с одной стороны, перекликается с

существующим мнением, что сдвиг изоэлектрической точки белков протоплазмы в щелочную сторону связан с уменьшением содержания в белковых образованиях нуклеиновых кислот [12]. Нами же в предыдущих наблюдениях обнаружено снижение содержания РНК в лимфо- и моноцитах крови во время припадка [15]. С другой стороны, это, надо полагать, связано с закономерностью концентрационного взаимоотношения буфера и ионов свинца при данном значении рН [16]. Учет этой закономерности дает возможность выявлять объект в широком диапазоне рН—с одной стороны, а с другой—при варьировании концентрационными взаимоотношениями компонентов буфера выявляются структуры, недоступные при других взаимоотношениях, не соответствующих их оптимуму.

Тот факт, что картина активности ферментов у больных эпилепсией мужчин и женщин приобретает общий характер, является намеком на единый механизм процессов возникновения судорожных припадков.

Изменения активности фосфатаз в элементах крови больных эпилепсией резонируют с изменениями в них гликогена, ДНК и РНК, обнаруженными ранее. Низкому содержанию гликогена в нейтрофилах крови больных соответствует низкая активность щелочной фосфатазы, с нарастанием ее активности во время и после припадка увеличивается содержание гликогена в нейтрофилах, но никогда не доходит до нормы. Известно, что обмен гликогена связан с фосфатазами, генетическое нарушение биосинтеза фосфатаз приводит к патологии, в частности к нарушению обмена гликогена [4].

В нейтрофилах крови больных определяется низкое содержание ДНК, низкая активность щелочной фосфатазы в протоплазме и повышенная активность кислой фосфатазы в ядре. Во время припадка активность ферментов возрастает, а содержание ДНК падает. Таким образом, с нарастанием активности фосфатаз снижается содержание НК, что соответствует данным литературы. Однако у больных содержание НК и активность ферментов не соответствуют норме, хотя известно, что 1) щелочная фосфатаза катализирует гидролиз НК, нуклеотидов, АТФ [6, 19, 20], 2) изолированные хромосомы богаты щелочной фосфатазой [6], 3) в ядрах гранулоцитов имеется кислая фосфатаза и наиболее богаты этим ферментом разрушающиеся гранулоциты [3]. Есть также предположения, что в ядрах имеется система, осуществляющая окислительное фосфорилирование и продуцирующая АТФ. Эта система отличается от имеющейся в митохондриях; в частности, она зависит от ядерной ДНК или других полинуклеотидов [6].

В межприпадочном периоде повышена активность кислой фосфатазы в лимфоцитах крови больных, там же наблюдается высокое содержание РНК, что как будто противоречит закономерности взаимоотношения фосфатазы—НК. Однако во время припадка резко снижается содержание РНК, а активность фермента столь же резко возрастает. Возникает вопрос: активность фермента ли это, его качественная полноценность, или же интенсивность окраски свидетельствует о количест-

венном изменении неполноценного фермента? Так или иначе несомненно, что кислая фосфатаза (как и щелочная) претерпевает изменения. Имеются данные, свидетельствующие о том, что кислая фосфатаза связана с синтезом и дифференцировкой, с одной стороны, и с фагоцитозом и лизисом—с другой, в зависимости от типа и физиологического состояния тканей [4]. Полученные данные приобретают интерес и потому, что лимфоциты участвуют в синтезе белков, являются местом выработки антител [22]. Обнаружен интересный феномен непосредственного соединения лимфоцитов больных шизофренией с клетками культур нервной ткани при помощи протоплазматических «мостиков» с гранулами ДНК в них, отходящих от ядра лимфоцита [5]. Ряд исследований свидетельствует о чрезвычайной заинтересованности лимфо-моноцитарной системы в патогенезе эпилепсии [7, 15, 17].

Изменения активности кислой фосфатазы в эритроцитах можно трактовать как зависимые от фосфатазной активности плазмы крови и лейкоцитов. Однако не исключена возможность самостоятельного значения этих изменений в функциональной полноценности эритроцитов в связи с наблюдающимся при эпилепсии нарушением отдачи кровью кислорода тканям, особой лабильностью тканевого дыхания [9, 13].

Активность кислой фосфатазы в тромбоцитах крови больных эпилепсией в межприпадочном периоде повышена по сравнению с нормой и еще более возрастает во время припадка. Известно, что кислая фосфатаза освобождается из тромбоцитов во время свертывания крови, играя, таким образом, определенную роль в процессе свертываемости крови [22]. Повышение активности кислой фосфатазы тромбоцитов при эпилепсии указывает на изменения свертываемости крови при данном заболевании.

Таким образом, данные, полученные в настоящей работе, во-первых, подтверждают наше предположение о связи изменений гликогена, ДНК и РНК с состоянием фосфатаз и об определенной их взаимозависимости (в широком смысле—с энергетическим обменом клетки), во-вторых, свидетельствуют о заинтересованности ферментов элементов крови при эпилепсии. Весьма вероятно, что эта заинтересованность не частная, а общая. Существуют предположения о том, что отсутствие или недостаточность какого-нибудь фермента, либо дисфункция коэнзима или кофактора приводит к изменению и даже извращению процессов метаболизма и возникновению эпилептогенных очагов. Дефекты могут быть как генетические, так и приобретенные [11], что является предметом специального исследования.

Ա. Հ. ՄԵՀՐԱՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԽՈՒԳՎԱՐՅԱՆ

ԷՊԻԼԵՊՍԻԱՏԻ ԴԻՊՔՈՒՄ ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱՐՅԱՆ ԷԼԵՄԵՆՏՆԵՐՈՒՄ
ՖՈՍՖԱՏԱՍԶԱՆՆԵՐԻ ՎԻՃԱԿԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո ւ ը ո լ մ

Հիստորիմիական մեթոդով ուսումնասիրվել են հիմնային և թթվային ֆոսֆատազաների ակտիվության դինամիկ փոփոխությունները էպիլեպսիայով տառապող 80 հիվանդների մոտ: Միջնուպային շրջանում հիմնային ֆոսֆատազայի ակտիվությունը նեյտրոֆիլներում նորմալից ցածր է, իսկ լիմֆոցիտներում, էրիտրոցիտներում և տրոմբոցիտներում նկատվում է թթվային ֆոսֆատազայի բարձրացում: Նոպայի ժամանակ, ինչպես հիմնային, այնպես էլ թրթվային ֆոսֆատազաների ակտիվությունը բարձրանում է: Վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունը վերադառնում է նախկին մակարդակին 3—4 ժամ հետո:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Азарова С. Малая медицинская энциклопедия, т. 10. М., 1968, стр. 1167.
2. Аглинцян Т. С. Материалы Закавказской научной конференции психиатров и невропатологов. Ереван, 1967, стр. 31.
3. Алмазов В. А., Рябов С. И. Методы функционального исследования системы крови. Л., 1963.
4. Берстон М. Гистохимия ферментов. М., 1955.
5. Гошева А., Подозерова Н. В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, стр. 105.
6. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты. М. 1966.
7. Карлинский В. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 49, 2, стр. 61.
8. Коркина М. В. В кн.: Психиатрия. М., 1968, стр. 290.
9. Крейнцлер А. Эпилепсия. М., 1960.
10. Меграбян А. А., Давтян С. А., Аглинцян Т. С. Труды Ер. ГИДУВа. Ереван, 1965, стр. 68.
11. Миротворская Г. Н. Журнал невропатологии и психиатрии, 1968, 68, 4, стр. 609.
12. Погодаев К. И. Биохимия эпилептического приступа. М., 1964.
13. Сиванова М. В. В сб.: Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967, стр. 222.
14. Скулачев В. Малая медицинская энциклопедия, т. 10. М., 1968, стр. 1177.
15. Худгарян М. В. Материалы 39-й конференции СНО Ереванского медицинского института. Ереван, 1967.
16. Чилингарян А. М. Автореферат. Л., 1968.
17. Шаниро Ю. Л., Вайнтруб М. Я. Актуальные проблемы эпилепсии. М., 1967.
18. Шредер В. Н. Труды института морфологии животных им. А. Н. Северцова. М., 1959, 26, стр. 110.
19. Яковлева Т. М. Труды института морфологии животных им. А. Н. Северцова. М., 1959, 26, стр. 97.
20. Ortowski M. В кн.: Клиническая ферментология. Варшава, 1966, стр. 230.
21. Schorsch G. В кн.: Клиническая психиатрия. М., 1967, стр. 470.
22. Szczeklik E. В кн.: Клиническая ферментология. Варшава, 1966, стр. 346.