

УДК 616.155:616.127—005.4—08

Н. Г. Епископсян, Э. А. Маркарян, Г. М. Шарафян

О МЕХАНИЗМАХ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ
ФРУКТОЗО-1,6-ДИФОСФАТА НА ЭРИТРОЦИТЫ КРОВИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Установлено, что одним из механизмов антиагрегантного действия фруктозо-1,6-дифосфата (ФДФ) является его способность корригировать внутриэритроцитарный пул адениновых нуклеотидов и метаболически сопряженных с ними аденинсодержащих соединений у больных ИБС.

В настоящее время известно, что в развитии ИБС существенная роль принадлежит расстройствам эритроцитарного звена клеточного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). Показано, что инфаркт миокарда и стенокардия сопровождаются повышением агрегации эритроцитов и уменьшением их деформируемости [1], что связано со снижением внутриэритроцитарного содержания АТФ [20]. Последняя рассматривается в качестве важного фактора регуляции функционального состояния эритроцитов. Показано, что энергетическое обеспечение сократительного аппарата за счет ресинтеза АТФ является лимитирующим механизмом поддержания формы эритроцитов [15, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ФДФ на агрегацию эритроцитов крови больных ИБС и внутриэритроцитарное содержание адениновых нуклеотидов. Указанный подход диктовался данными о способности ФДФ ингибировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [2, 7], увеличивать деформируемость эритроцитов [18] и ключевой ролью фосфофруктокиназы в гликолизе.

Исследования проведены на 59 больных острым инфарктом миокарда (ИМ) и 24 больных стабильной стенокардией напряжения (ССН). У 42 больных диагностирован крупноочаговый ИМ, у 17—мелкоочаговый. Эритроциты отмывались в трис-НСI буфере, рН 7,4. В качестве индуктора агрегации использовали голубой алциан. Агрегацию эритроцитов определяли фотометрическим методом [12] с графической регистрацией [19] в модификации М. А. Котовщикова [5]. У 18 больных крупноочаговым ИМ и 16 больных ССН спектрофлуориметрическим методом [4] определялось внутриэритроцитарное содержание АТФ, АДФ, АМФ, цАМФ, аденозина и аденина. Рассчитывали суммарное содержание адениновых нуклеотидов (АН), соотношений АТФ/АДФ, АТФ/АМФ и энергетический заряд эритроцитов (ЭЗ) по Atkinson [9]. Препаративное разделение проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV—254 „Chemapol“

(ЧССР). Для разделения АТФ, АДФ и АМФ использовали систему растворителей диоксан—вода— IIN NH_3 (6:4:1); для разделения цАМФ, аденозина и аденина применяли систему бутанол—ацетон— IINNH_3 (8:8:2). Хроматограммы сканировали на флуоресцентном спектрофотометре МРФ-2А «Hitachi» (Япония) с помощью сканирующей приставки флуоресцентного спектрофотометра той же фирмы при длине 260 нм. В качестве свидетелей использовали: АТФ и аденозин «Sigma chemicals», (США); АДФ, АМФ и цАМФ «Reanal» (ВР) и аденин «Chemapol» (ЧССР), ФДФ фирмы «Reanal» использовали в конечных концентрациях, соответствующих терапевтическим дозам препарата, вводимым однократно внутривенно [19]. Полученный материал подвергнут статистической обработке с оценкой достоверности по критерию Стьюдента. В качестве контроля служила кровь 30 практически здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют, что ФДФ обнаруживает способность оказывать ингибирующее действие на аллиан-индуцированную агрегацию суспензии эритроцитов крови больных острым ИМ и ССН. Существенно, что выраженность антиагрегантного действия препарата находится в зависимости от его концентрации в инкубационной среде и длительности контакта с суспензией эритроцитов (рис. 1).

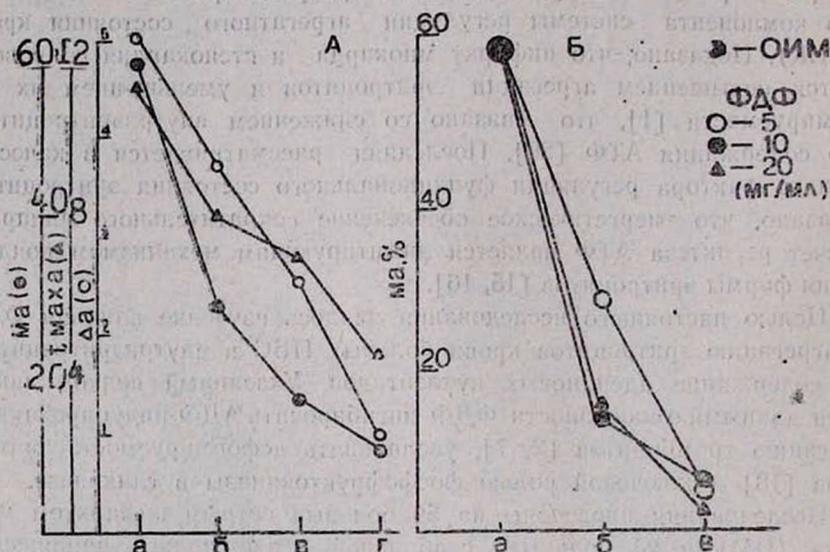


Рис. 1. Влияние ФДФ на аллиан-индуцированную агрегацию суспензии эритроцитов крови больных острым ИМ.

А—зависимость эффекта препарата от его концентрации. По оси абсцисс: а—без воздействия ФДФ; б, в, г—после преинкубации с ФДФ соответственно в конечной концентрации 5, 10 и 20 мг/мл. По оси ординат: ма в %, t_{\max} в мин, Δa в %/мин. Время преинкубации 10 мин. Б—зависимость антиагрегантного эффекта ФДФ от времени его преинкубации с суспензией эритроцитов. По оси абсцисс: а—без воздействия ФДФ; б, в—соответственно 10 и 20 мин преинкубации.

Исследование внутриэритроцитарного фонда АН у больных ИБС показало уменьшение содержания (по сравнению с контрольной группой) АТФ, АДФ, суммарных АН, снижение ЭЗ эритроцитов и более

высокий уровень АМФ (рис. 2), что согласуется с данными литературы [22]. Одновременно при остром ИМ и ССН отмечается уменьшение соотношения АТФ/АДФ. Существенно, что у больных ИБС за счет повышенного содержания АМФ, особенно при ССН, понижается соотношение АТФ/АМФ, что рассматривается в качестве проявления гипоксической перестройки фонда АН [17]. Рост уровня АМФ является свидетельством метаболической деградации АН с превалированием обратной аденилаткиназной реакции над прямой [3].

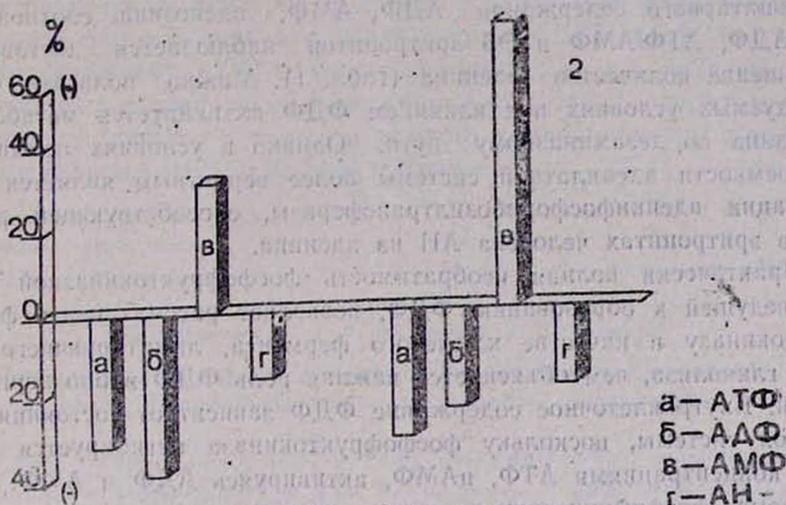


Рис. 2. Изменение содержания адениновых нуклеотидов в суспензии эритроцитов крови больных ИБС по сравнению с контрольными значениями. 1—острый ИМ; 2—ССН.

Изменение АН фонда у больных ИБС сопровождается увеличением внутриэритроцитарного содержания аденозина, количество которого (в контроле $1,7 \pm 0,1$ мкмоль/100 мл) достигает при остром ИМ $3,8 \pm 0,3$ мкмоль/100 мл, а при ССН— $2,7 \pm 0,8$ мкмоль/100 мл ($P < 0,001$). По данным литературы [8], увеличение количества аденозина является следствием повышения активности 5'-нуклеотидазы и угнетения аденозиндеаминазы при незначительном повышении активности АМФ-аминогидролазы, что свидетельствует о преобладании «аденозинового» пути метаболизма АМФ над аминогидролазным. Определяемая на фоне высокого содержания АМФ повышенная активность 5'-нуклеотидазы рассматривается как свидетельство активации аденозинкиназы, рефосфорилирующей аденозин в нуклеотиды [11]. Одновременно учитывая, что эритроциты обладают способностью инкорпорировать аденин, инозин и другие основания из плазмы крови, где их концентрация повышается при тканевой деструкции [23], можно полагать, что одним из источников накопления в эритроцитах крови больных ИБС аденина является пораженный миокард. Количество аденила, составляя в контроле $4,7 \pm 0,5$ мкмоль/100 мл, достигает при остром ИМ $13,3 \pm 10$, а при ССН— $10,5 \pm 1,5$ мкмоль/100 мл ($P < 0,001$).

Результаты изучения влияния ФДФ на АН фонд эритроцитов крови больных ИБС свидетельствуют, что при 10-минутной преинку-

бации препарата в конечной концентрации 2,5 мг/мл с суспензией эритроцитов крови больных острым ИМ отмечается статистически достоверное повышение внутриэритроцитарного содержания АТФ и суммарных АН. Так, если уровень АТФ при остром ИМ по сравнению с контролем понижен на 31,3%, то под влиянием ФДФ он повышается на 25,2%, т. е. почти нормализуется. Аналогичная закономерность несколько более отчетливо проявляется при исследовании влияния ФДФ на содержание АН эритроцитов крови больных ССН. Существенно, что при ИБС на фоне незначительного увеличения внутриэритроцитарного содержания АДФ, АМФ, аденозина, соотношений АТФ/АДФ, АТФ/АМФ и ЭЗ эритроцитов наблюдается достоверное уменьшение количества аденина (табл. 1). Можно полагать, что в исследуемых условиях под влиянием ФДФ активируется метаболизм аденозина по дезаминазному пути. Однако в условиях повышения энергоемкости аденилатной системы более вероятным является путь активации аденинфосфорибозилтрансферазы, способствующей ресинтезу в эритроцитах человека АН из аденина.

Практически полная необратимость фосфофруктокиназной реакции, ведущей к образованию ФДФ, позволяет рассматривать фосфофруктокиназу в качестве ключевого фермента, лимитирующего скорость гликолиза, чем объясняется важная роль ФДФ в биоэнергетике клетки. Внутриклеточное содержание ФДФ зависит от состояния адениловой системы, поскольку фосфофруктокиназа ингибируется высокими концентрациями АТФ, цАМФ, активируясь АДФ и АМФ. В то же время фосфофруктокиназа играет важную роль в формировании мультиферментного комплекса ферментов мембран эритроцитов, уча-

Влияние ФДФ в концентрации 2,5 мг/мл на содержание аденозина и аденина в суспензии эритроцитов крови практически здоровых лиц и больных ИБС (мкмоль/100 мл)

Показатели		Аденозин	Аденин
Группа			
Практически здоровые лица	А	1,7±0,1	4,7±0,5
	Б	2,5±0,3	3,8±0,9
	Р	<0,001	<0,01
Больные острым ИМ	А	3,7±0,3	13,3±1,1
	Б	4,1±0,6	9,8±0,9
	Р	>0,05	<0,05
Больные ССН	А	2,7±0,8	12,5±1,3
	Б	2,9±0,2	10,6±1,7
	Р	>0,05	<0,05

Примечание. А—интактные эритроциты, Б—эритроциты после 10 мин пренкубации с ФДФ при 37°C. Р—достоверность Б по отношению к А.

ствующих в процессах гликолиза [6]. Достаточно поливалентна, согласно современным представлениям, и роль ФДФ. Установлено, что ФДФ усиливает связывание фосфофруктокиназы с димерами белка полосы 3 мембран эритроцитов [13], уменьшает сродство фруктозо-дифосфатальдозы к мембранам эритроцитов [20], способствует образованию ассоциатов гликолитических ферментов на эритроцитарных мембранах [12].

Указанные данные позволяют допустить, что ФДФ может оказывать влияние на адениловую систему эритроцитов двумя механизмами: мембранным—путем стабилизации мультиферментного комплекса гликолитических ферментов, адсорбированных на мембране эритроцитов, и клеточным—за счет утилизации в гликолизе. Следовательно, можно считать, что одним из существенных звеньев в механизмах антиагрегантного действия ФДФ на эритроцитарное звено системы РАСК больных ИБС является способность ФДФ корректировать внутриэритроцитарный фонд АН и других аденинсодержащих соединений. Одновременно показано, что ФДФ, подобно ДФГ и другим органическим фосфатам (АТФ, инозитолгексофосфат и др.), является одним из факторов, регулирующих сродство гемоглобина к кислороду [10], что рассматривается в качестве важного компенсаторного звена развивающейся при ИБС тканевой гипоксии.

Каф. пропедевтики внутренних болезней
Ереванского медицинского
института

Поступила 17/II 1990 г.

Ն. Հ. Եպիսկոպոսյան, Է. Ա. Մարգարյան, Գ. Մ. Շահաֆյան

ԱՐՅԱՆ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ՎՐԱ ՖՐՈՒԿՏՈՉԱՆ-1,6-ԴԻՖՈՍՖԱՏԻ ՀԱՎԱԱԳՐԵԳՆԱՍՏՈՒՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԿԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՁՈՒՄ

Բացահայտված է, որ սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ տառապող հիվանդների արյան էրիթրոցիտների վրա ֆրուկտոզա-1,6-դիֆոսֆատի հակաագրեգատային ազդեցության մեխանիզմներում էական դեր է խաղում այդ պատրաստուկի ադենինային նուկլեոտիդների և նուկլեոտիդանալուկոզային առումով նրանց հետ կցորդված՝ ադենին պարունակող միացությունների ներէրիթրոցիտային հիմնապաշարը կանոնավորելու ընդունակությունը:

N. G. Yepiskopossian, E. A. Markarian, G. M. Sharafian

On the Mechanisms of Fructose—1,6—Diphosphate Antiaggregating Effect on the Blood Erythrocytes at Ischemic Heart Disease

It is established that in the mechanisms of fructose—1,6—diphosphate antiaggregating effect on the blood erythrocytes at ischemic heart disease a significant role belongs to the ability of this preparation to correct the intraerythrocytic fond of adenine nucleotides and metabolically related to them adenine containing compounds.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадалян Г. О., Епископосян Н. Г. Тер. архив, 1983, II, с. 31.
2. Бадалян Г. О., Епископосян Н. Г., Аматыни Г. В. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1986, 5, с. 444.
3. Закс В. А. Бюлл. ВКНЦ, 1984, I, с. 98.
4. Зарубина И. В., Криворученко Б. И. Укр. биохим. журн., 1982, 4, с. 437.
5. Котовщикова М. А., Неплох Е. Т., Белязо О. Е. и др. Лабор. дело, 1980, II, с. 675.
6. Курганов В. И. Вестн. АМН СССР, 1986, 8, с. 3.
7. Лакин К. М., Макаров В. А., Бобкова Л. Н. и др. Фармакол. и токсикол. 1981, 6, с. 692.
8. Микунис Р. И., Богач Н. Т. Кардиол., 1981, 6, с. 93.
9. Atkinson T., Fromm H. Tren. in Biochem. Sci., 1977, 2, 198.
10. Vaqasvi V., Dini V. Physiol., 1980, 17, 159.
11. Berne R., Rubio R. Circul. Res., 1974, 36, 109.

12. *Born G. V.* J. Physiol., (London), 1952, 162, 67. 13. *Clarke F. M., Masiers C. J.* Biochem. Biophys. Acta, 1974, 353, 193. 14. *Cohen C. M.* Semin. Haematol., 1983, 20, 141. 15. *Etgacter A., Stok's R.* et al. Science, 1986, 234, 1217. 16. *Kodicek M., Muravova L., Marik T.* Biomed. biochem. Acta, 1987, 46, 103. 17. *Letko G., Küster U.* et al. Biochem. Biophys. Acta, 1980, 593, 196. 18. *Marsili A., Petrucci E.* et al. Aggressologie, 1984, 253, 919. 19. *O'Brien J. R.* Nature, 1966, 212, 1057. 20. *Suterol S. P., Garder P. A.* et al. Blood, 1935, 4, 275. 21. *Stapazon E., Steck J.* Biochemistry (Wach.), 1977, 16, 2966. 22. *Thaczewski W., Kedziora J., Gach. J.* Herz Kreislauf, 1985, 11, 434. 23. *Warrendorf E. M., Rubinstein D.* Blood, 1973, 42, 637.

УДК 616.12—008.331.1

С. В. Гургенян, Г. В. Погосова, Р. С. Габриелян

ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Взаимосвязь гипертонической болезни (ГБ) с особенностями личности и определенной формой эмоционального реагирования на неблагоприятные ситуации показана в ряде работ последних лет [1, 4—7]. В связи с недостаточной изученностью психологических особенностей больных, страдающих вторичной артериальной гипертонией (АГ) почечного происхождения, эта проблема представляет большой интерес.

Цель настоящего исследования—сравнение психологических особенностей больных ГБ и вторичной АГ почечного генеза в динамике заболевания.

Под наблюдением находились 23 больных ГБ и 37—вторичной АГ (средний возраст $53,3 \pm 6,6$ г.). Стадии болезни установлены в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1978 г. [8] согласно уровню диастолического АД, равного в I стадии 95—104, во II—105—114, III стадии—115 мм рт. ст. и выше. Из 23 больных ГБ I стадия диагностирована у 6 больных, II—у 11 и III—у 6. Из 37 больных вторичной АГ 9 имели I стадию, 14—II и 14—III стадию. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц с нормальным АД. Для изучения психологических особенностей применялся объективный психологический тест—сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), представляющий собой сокращенный вариант методики ММРП [2].

Как видно из рис. 1, усредненный профиль личности больных ГБ I стадии характеризуется повышением (относительно других шкал профиля) по шкалам 1, 4, 7, 8. В целом данный профиль выше усредненного профиля больных вторичной АГ на 2—8 баллов. У больных ГБ, по сравнению с больными вторичной АГ I стадии, выявлены достоверно более высокие показатели по следующим шкалам: L, F, K, 1 и 2 из шкал невротической триады, 7, 8, и 9 (таблица). Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных ГБ I стадии по сравнению с больными вторичной АГ I стадии большей акцентуации личностных черт с повышенным уровнем невротизации, тревоги за состояние здоровья, склонности к уходу в болезнь, ощущения