

1. Алексанян Ю. Т. Иммунобиология культивируемых опухолевых и гибридных клеток. Ереван, 1985.
2. Андруцак Л. И., Никитченко В. В., Пинчук В. Г. В кн.: Современные методы морфологического исследования в теоретической и практической онкологии. Тезисы III Всесоюз. конф., том. 1. Тбилиси, 1983, с. 19.
3. Галстян Д. А., Манвелян К. Р., Езданян Б. А., Демирчоглян И. Г. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1982, 2, с. 114.
4. Грицюте Л. А. Вopr онкол., 1958, IV, 1, с. 39.
5. Добрынин Я. В., Погосянц Е. Е., Пригожина Е. А. Вopr. онкол., 1958, т. IV, 2, с. 155.
6. Манвелян К. Р., Езданян Б. А., Галстян Д. А., Демирчоглян И. Г. В сб.: Вопросы онкологии (тез. докл. IX Закавказ. конф. онкологов). Ереван, 1982, с. 492.
7. Манвелян К. Р., Галстян Д. А., Езданян Б. А., Демирчоглян И. Г. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1983, 6, с. 519.
8. Петров Н. Н. Вopr. онкол., 1956, 3, с. 263.
9. Hayflick L., Morheat P. S. Exper. Cell. Res., 1961, 25, 3, 585.

УДК 616.155.25—076.3+616.12—009.72

Г. О. БАДАЛЯН, Н. Г. ЕПИСКОПОСЯН, Г. В. АМАТУНИ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФРУКТОЗО-1,6-ДИФОСФАТА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА АГРЕГАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Установлено, что фруктозо-1,6-дифосфат и пентоксифиллин обнаруживают способность угнетать агрегацию тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией, при этом выявлен доза-зависимый эффект. Подчеркнуты отличительные особенности действия указанных соединений.

Согласно современным представлениям при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдаются существенные расстройства регуляции агрегатного состояния крови (РАСК), в том числе и ее тромбоцитарного звена [3, 7]. У больных инфарктом миокарда (ИМ) выявлено значительное увеличение агрегации тромбоцитов под влиянием различных индукторов (АДФ, адреналин) [9], обнаружена прямая корреляция между увеличением числа циркулирующих в крови агрегатов и тяжестью течения заболевания [10], изучены механизмы развития тромботических осложнений при ИМ [1]. Однотипные по направленности расстройства тромбоцитарного звена РАСК выявлены у больных нестабильной стенокардией [11], при этом показана их роль в генезе ангинозного приступа [12].

В то же время, хотя число исследований, посвященных изучению роли нарушений функционального состояния тромбоцитов в патогенезе сосудистых заболеваний, неуклонно растет, а количество фармакологических средств—корректоров многогранных функций тромбоцитов—прогрессивно увеличивается, арсенал антиагрегантов, используемых при лечении ИБС, продолжает оставаться ограниченным [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фруктозо-1,6-дифосфата и пентоксифиллина на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией в условиях *in vitro*.

Исследования проводились у 40 больных нестабильной стенокардией вне ангинозного приступа (10 женщин, 30 мужчин) в возрасте от 38 до 70 лет. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 8 лет. Кровь забиралась в первые три дня госпитализации натошак венепункцией, стабилизировалась раствором цитрата натрия (1:9). Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали методом дифференциального центрифугирования. Агрегацию тромбоцитов определяли (по [8]) на агрегометре, сконструированном на основе анализатора агрегации тромбоцитов АГ-1 и ФЭК 56М. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрации 10^{-7} моль. Анализ агрегограмм включал следующие параметры: величина максимальной агрегации тромбоцитов (ma), величина максимальной дезагрегации (md), время максимальной агрегации ($t\ ma$) и дезагрегации ($t\ md$), средняя скорость агрегации ($V_{сра}$) и дезагрегации ($V_{срda}$). Инкубацию БТП с исследуемыми соединениями проводили при 37°C .

В исследованиях использовали АДФ «Reanal», фруктозо-1,6-дифосфат «Reanal» и пентоксифиллин (трентал) производства СФРЮ.

Полученный материал подвергнут статистической обработке с оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что фруктозо-1,6-дифосфат (ДФФ) обнаруживает выраженную способность угнетать повышенную у больных нестабильной стенокардией АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов (табл. 1). Существенно, что при этом обнаруживается доза-зависимый эффект. Так, в конечной концентрации 5 мг/мл ДФФ понижает величину ma тромбоцитов с $54,5 \pm 2,8$ до $8,0 \pm 1,9\%$; в случае 20 мг/мл указанный показатель снижается до $5,1 \pm 1,2\%$. Степень антиагрегантного действия ДФФ находится также в зависимости от продолжительности контакта последнего с БТП, поскольку величина ma тромбоцитов прогрессивно убывает с удлинением времени инкубации. Наиболее выраженный антиагрегантный эффект отмечается при 60-минутном контакте ДФФ с БТП. Наряду с отчетливым уменьшением степени агрегируемости тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией, при воздействии пороговых концентраций ДФФ отмечается укорочение $t\ ma$ и $V_{сра}$, что проявляется более выражено при удлинении времени контакта препарата с БТП.

Как известно, одним из существенных показателей оценки функционального состояния тромбоцитов является степень их дезагрегации. Установлено, что ДФФ, обнаруживая антиагрегантное действие, одновременно способствует увеличению дезагрегации тромбоцитов, пониженной в условиях патологии. Так, в концентрации 10 мг/мл ДФФ увеличивает md до $62,6 \pm 9,5\%$ (в пробах крови больных без воздействия препарата — $14,0 \pm 1,8\%$). Вновь обнаружена зависимость выраженности действия ДФФ от продолжительности его контакта с БТП, при этом максимальный эффект выявляется при 30 мин. инкубации.

Таким образом, установлено, что в условиях *in vitro* ДФФ оказывает выраженное действие на один из важных параметров функционального состояния тромбоцитов—АДФ-зависимую агрегацию. Указанное свойство ДФФ ранее было обнаружено при исследовании влияния препарата на агрегационную способность тромбоцитов и формирование тромба у экспериментальных животных [4]. По данным указанных исследователей, ДФФ, подобно другим ингибиторам агрегации (АТФ, цАМФ, ПГЕ₁), усиливает связывание Са²⁺ с мембранными структурами тромбоцитов [5]. Одновременно не исключается также возможность, что ДФФ связывается своими фосфатными остатками с определенными участками гетерогенной популяции АДФ-рецепторов мембран тромбоцитов, увеличивает отрицательный заряд мембран тромбоцитов за счет дополнительных фосфатных групп, что соответственно может сопровождаться подавлением тенденции тромбоцитов к агрегации. Подобное допущение основывается на том, что антиагрегантный эффект фруктозо-монофосфата выражен в значительно меньшей степени, а у самой фруктозы вообще отсутствует [4]. Одновременно, хотя фосфаты моносахаридов плохо проникают через клеточные мембраны, ДФФ может проникать в цитоплазму тромбоцитов путем пиноцитоза и ингибировать гликолитические реакции по типу субстратного ингибирования. В пользу возможности данного механизма в определенной степени свидетельствуют полученные нами данные о том, что степень антиагрегантного действия ДФФ увеличивается с удлинением срока его контакта с тромбоцитами.

Сравнительное изучение влияния пентоксифиллина на АДФ-индуцируемую агрегацию в дозах, эквивалентных концентрациям, создаваемым в крови больных с сосудистой патологией при введении препарата, позволило выявить, что пентоксифиллин значительно понижает агрегационную способность тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией. Так, в концентрации 2,5 мг/мл при 10-минутном контакте с БТП препарат понижает величину α до $38,8 \pm 7\%$ (в контроле— $54,5 \pm 2,8\%$). В несколько большей степени указанный эффект наблюдается при 30 и 60 мин. инкубации. Одновременно выявлено и укорочение t_{α} , причем более отчетливо при воздействии пентоксифиллина в концентрации 10 мг/мл при 10-минутном контакте с БТП (табл. 2). Примечательно, что пентоксифиллин повышает величину α лишь в концентрации 2,5 мг/мл (время контакта 10 мин), между тем как под влиянием более высоких доз (5, 10 мг/мл) дезагрегационная способность тромбоцитов даже снижается.

При сопоставлении эффектов пентоксифиллина и ДФФ на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией необходимо отметить, что в отличие от ДФФ пентоксифиллин в концентрациях 2,5; 5 и 10 мг/мл не вызывает достаточно значимого доза-зависимого эффекта; не выявлена также и зависимость от длительности контакта препарата с БТП. Последнее обстоятельство может быть объяснимо особенностями механизма антиагрегантного действия пентоксифиллина, который, ингибируя мембранную фосфодиэстеразу, способствует накоплению внутритромбоцитарного цАМФ с

Таблица 1

Влияние фруктозо-1,6-дифосфата на агрегационную способность тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией в условиях in vitro

Показат.	ma	t ma	V cpa	md	t md	V cpa
Сроки инкуб. в мин.	БТП без воздействия препарата (контроль)					
	54,5±2,8	7,6±1,8	7,5±0,5	14,0±1,8	12,1±1,4	1,1±0,3
5 мг/мл						
10	8,0±1,9	2,7±0,4	3,2±0,1	39,6±6,0	3,7±0,1	10,6±2,0
30	1,5±0,1	1,8±0,2	1,5±0,2	73,1±5,6	3,8±0,2	18,4±4,1
60	1,4±0,2	2,7±0,2	1,0±0,1	46,5±5,3	3,0±0,1	14,7±2,0
10 мг/мл						
10	7,3±1,8	6,3±0,8	0,9±0,2	62,6±9,5	3,4±0,2	20,6±1,8
30	4,2±1,1	7,1±0,4*	0,7±0,2	75,0±9,0	2,5±0,1	30,0±2,0
60	2,8±0,3	4,0±0,1	0,6±0,1	50,2±5,1	5,6±1,8	8,9±1,8
20 мг/мл						
10	5,1±1,2	7,9±1,3*	0,8±0,1	46,2±1,8	2,8±0,6	18,2±2,4
30	3,8±0,8	4,4±1,0	2,0±0,4	70,0±6,5	3,0±0,2	26,0±3,4
60	0,8±0,1	2,0±0,9	1,0±0,1	69,0±9,0	2,5±0,4	14,3±2,1

Примечание. Величина ma и md выражена в %, остальные показатели — в мин. Полученные сдвиги статистически достоверны ($P < 0,001$) по сравнению с контролем, * — недостоверные изменения.

Таблица 2

Эффекты пентоксифиллина на агрегационную способность тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией в условиях in vitro

Показат.	ma	t ma	V cpa	md	t md	V cpa
Сроки в мин.	БТП без воздействия препарата (контроль)					
	54,5±2,8	7,6±1,8	7,5±0,5	14,0±1,8	12,1±1,4	1,1±0,3
2,5 мкг/мл						
10	38,8±7,0*	6,0±1,0*	5,7±0,9*	24,8±3,3*	11,0±2,3**	2,0±0,3*
30	35,5±4,3*	6,5±1,2*	6,2±1,1*	16,1±1,6*	6,0±0,8*	1,6±0,3**
60	33,3±3,0*	7,1±1,0**	5,4±1,1*	10,8±2,0*	4,2±0,6*	2,2±0,1*
5 мкг/мл						
10	40,6±4,2*	6,0±1,7*	7,0±0,8**	12,0±2,3*	8,7±1,4*	1,4±0,3**
30	33,4±6,4*	6,6±0,8*	5,2±0,7	11,6±3,0*	6,2±0,4*	1,8±0,6*
60	47,0±7,0*	7,2±1,3**	7,0±1,4**	6,0±0,9*	6,6±0,9*	1,0±0,1**
10 мкг/мл						
10	33,9±4,0*	4,8±0,3*	6,9±0,6**	13,5±2,1**	6,2±1,4*	2,4±0,3*
30	33,2±3,4*	6,6±0,4*	4,5±0,3*	11,6±2,9*	6,3±0,9*	1,8±0,2*
60	35,0±7,0*	7,0±0,1**	5,0±0,3*	6,1±0,8*	6,2±0,7*	1,0±0,1**

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1. * — $P < 0,01$ (достоверно по сравнению с контролем) ** — $P > 0,05$ (достоверно).

активированием протеинкиназы и тем самым усилению фосфорилирования мембранных белков, что в итоге сопровождается увеличением от-

рицательного заряда мембран тромбоцитов [6]. В связи с этим можно полагать, что отсутствие у пентоксифиллина доза-зависимого антиагрегантного действия обусловлено, по-видимому, наличием у препарата определенной пороговой дозы, вызывающей ингибирование мембранной фосфодиэстеразы тромбоцитов. Что касается отсутствия корреляции с продолжительностью контакта препарата с БТП, то последнее является еще одним из свидетельств того, что пентоксифиллин не проникает через мембрану тромбоцитов.

Таким образом, установлено, что фруктозо-1,6-дифосфат и пентоксифиллин обнаруживают способность угнетать агрегационную способность тромбоцитов крови больных нестабильной стенокардией, при этом выявлены отличительные особенности действия указанных соединений.

Кафедра пропедевтики внутренних
болезней Ереванского медицинского
института

Поступила 25/XII 1985 г.

Գ. Հ. ԲԱԴԱԼՅԱՆ, Ն. Հ. ԵՊԻՍԿՈՊՅԱՆ, Գ. Վ. ԱՄԱՏՈՒՆԻ

ՖՐՈՒԿՏՈՒԶ-1,6-ԴԻՓՈՍՖԱՏԻ ԵՎ ՊԵՆՏՈՔՍԻՖԻԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՉ
ՍՏԱՔԵԼ ՍՏԵՆՈԿԱՐԴԻԱՅՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ
ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՆԵՐԻ ԱԳՐԵԳԱՅԻՈՆ ՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Բացահայտված է, որ ֆրոկտոզ-1,6-դիֆոսֆատը ընկճում է ստենոկարդիայով տառապող հիվանդների արյան թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Դեղամիջոցի ազդեցությունը սերտորեն կապված է կիրառվող քանակից և ազդեցության երկարատևությունից: Նշված միացությունը միաժամանակ բարձրացնում է թրոմբոցիտների դեզագրեգացիան:

Պենտոքսիֆիլինի հակաագրեգատային հատկությունը էապես կախված չէ նրա խտությունից և ազդեցության երկարատևությունից:

G. H. BADALIAN, N. G. YEPISKOPOSIAN, G. V. AMATOUNI

COMPARATIVE EFFECTS OF FRUCTOSE—1,6—DIPHOSPHATE AND PENTOXYPHILLIN ON AGREGATIVE ABILITY OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH UNSTABLE STENOCARDIA

It is established that fructose—1,6—diphosphate is able to inhibit the aggregation of thrombocytes in the blood of patients with unstable stenocardia. The peculiar features of its effect are revealed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадалян Г. О., Тунян Ю. С., Епископосян Н. Г., Акопов С. Э. Кардиол., 1983, 9, с. 93.
2. Габриелян Э. С., Акопов С. Э. В кн.: Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985, с. 298.
3. Горбачев В. В., Самаль А. Б., Халалюк А. В. и др. Лаб. дело., 1982, 5, с. 278.
4. Лакин К. М., Макаров В. А., Боброва Л. Н. и др. Фармакол. и токсикол., 1981, 6, с. 692.
5. Лакин К. М., Макаров В. А., Муляр А. Г. В кн.: Нейромедиаторы и механизм действия нейротропных и сердечно-сосудистых веществ. М., 1979, с. 23.

6. Стефанович В. В. сб.: Клиническое значение трентала. М., 1977, с. 16.
7. Фуркало Н. К., Иващенко Т. И., Большакова Р. М. и др. Тер. архив, 1982, 54, 11, с. 119.
8. Born G. V. R. Nature, 1962, 194, 9, 927.
9. Fukuda I., Yoshida T., Yoritsone H. et al. Bull. Osaka med. Sci., 1978, 24, 83.
10. Mehta P., Mehta J. Amer. J. Cardiol., 1979, 43, 4, 757.
11. Schwartz B. S., Levy G. A., Fair D. S. et al. Circulation, 1980, 62, 4, 231.
12. Woo J., Pace P., Olson J. et al. Amer. J. Clin. Pathol., 1980, 73, 2, 300.

УДК 616.718.55/65—08

С. Д. ТУМЯН, Э. С. ГАРИБЯН, Л. Г. ГРИГОРЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАКРЫТЫХ КОСЫХ, КОСО-ПОПЕРЕЧНЫХ И ВИНТООБРАЗНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДИАФИЗА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

На основании анализа результатов различных методов лечения больных с закрытыми косыми, косо-поперечными и винтообразными переломами диафиза костей голени показаны достоверные преимущества комбинированного (консервативного) и аппаратного (оперативного) методов лечения.

Лечение закрытых диафизарных переломов костей голени с косо́й линией излома—один из трудных разделов современной травматологии [1—7].

Цель данной работы заключалась в выявлении эффективности лечения указанных переломов различными методами: гипсовой повязкой, комбинированным (скелетным вытяжением и гипсовой повязкой), оперативными методами и внеочаговым остеосинтезом аппаратами Волкова-Оганесяна и Илизарова.

Наблюдения проводились над 396 больными в возрасте от 16 до 85 лет (мужчин—244 (61,8%), женщин—152 (38,2%). Перелом обеих костей голени был у 293, изолированный перелом большеберцовой кости—у 103 больных. Переломов без смещения отломков было 132, со смещением—264.

Лечение изолированных переломов диафи́за большеберцовой кости гипсовой повязкой. Из 103 больных с изолированными переломами большеберцовой кости у 6 применен комбинированный метод лечения, а у 10—оперативный. Эти 16 наблюдений рассмотрены ниже. Гипсовой повязкой лечилось 87 больных, из них со смещением отломков—18.

Отдаленные результаты лечения изолированных переломов большеберцовой кости, леченных гипсовой повязкой, изучены у 34 больных с переломами без смещения отломков и у 13—со смещением отломков в сроки от 6 месяцев до 15 лет. При переломах без смещения отломков хорошие результаты отмечены у 28 больных, удовлетворительные—у 5, неудовлетворительные—у 1 с вторичным смещением отломков. При переломах со смещением отломков хорошие результаты получены у 5 больных, удовлетворительные—у 7 и неудовлетворительный—у 1.

Показатели эффективности лечения изолированных переломов большеберцовой кости гипсовой повязкой приведены в табл. 1.