

ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГАЛЯУТДИНОВ ГЕННАТ САЛЯХУТДИНОВИЧ

ОСОБЕННОСТИ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА И КОРРЕКЦИЯ ВЫЯВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

(Клинико-экспериментальное исследование)

14.00.06 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Я. И. К о ц

Оренбург – 1981

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

В в е д е н и е	4
ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Глава 1. Азотистый обмен в норме и при инфаркте миокарда	7
Глава 2. Применение аминокислотных препаратов для метаболической защиты ишемизированного миокарда и методы оценки её эффективности	19
ЧАСТЬ ВТОРАЯ. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Глава 3. Характеристика обследованных больных и методы исследования	28
Глава 4. Некоторые показатели азотистого обмена у больных инфарктом миокарда	43
4.1. Гипераммониемия и активность орнитинового цикла при инфаркте миокарда	43
4.2. Креатинин, креатин, мочевая кислота и их суточное выведение с мочой у больных инфарктом миокарда	52
4.3. Метаболизм свободных аминокислот, участвующих в реакциях нейтрализации аммиака; влияние экзогенного глутамата и аспартата	59
Глава 5. Влияние аминокислотных препаратов на величину ишемического повреждения сердечной мышцы у больных острым инфарктом миокарда	68
Глава 6. Изучение азотистого метаболизма сердечной мышцы у собак с острой коронарной окклюзией	92
6.1. Коронарная артерио-венозная разница по азотистым соединениям при острой ишемии миокарда	92

6.2. Влияние аминокислотных препаратов на актив- ность ферментов цикла синтеза мочевины в мышце сердца	103
6.3. Действие аминокислотных препаратов на вели- чину ишемического повреждения миокарда в эксперименте	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128
ПРИЛОЖЕНИЕ	158

В В Е Д Е Н И Е

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В программных документах Коммунистической партии Советского Союза разработка научных проблем кардиологии, совершенствование средств предупреждения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний определены в числе наиболее важных задач здравоохранения.

В связи с сохраняющейся высокой заболеваемостью ишемической болезнью сердца возникает необходимость совершенствования методов лечения различных её проявлений, в том числе и инфаркта миокарда (Е.И.Чазов, 1973; Е.И.Чазов, О.М.Елисеев, 1981; Ф.И. Комаров, 1980; В.С.Гасилин и др., 1981).

В проблеме снижения летальности среди больных инфарктом миокарда ключевым моментом является уменьшение размеров поражения сердечной мышцы при развитии острой коронарной недостаточности. Опыт экспериментального, а особенно клинического применения методов ограничения размера инфаркта миокарда заслуживает постоянного внимания (М.Я.Руда, 1981) и является предметом обсуждения на всесоюзных и международных форумах кардиологов.

Значительный интерес представляет исследование состояния азотистого обмена, так как синтез и распад азотистых метаболитов тесно связаны с обеспечением сократительной способности сердца.

ЦЕЛЬЮ проведённого исследования явилось изучение возможности целенаправленной метаболической коррекции азотистых нарушений при инфаркте миокарда для уменьшения ишемического поражения сердечной мышцы.

ЗАДАЧИ диссертационной работы состояли из:

1. Исследования нарушений азотистого обмена при инфаркте миокарда.

2. Изучения влияния глутаминовой кислоты, аспарагината калия и магния на показатели азотистого обмена в клинике и в эксперименте.

3. Исследования с помощью серийного определения сывороточной активности креатинфосфокиназы и регистрации множественных прекардиальных отведений электрокардиограммы возможности ограничения размеров инфаркта миокарда аминокислотными препаратами.

4. Изучения влияния глутаминовой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, аспарагината калия и магния на реакции детоксикации аммиака в инфарктном сердце.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА работы состоит в том, что в ней впервые показано, что глутамат, аспартат и его соли активируют процессы детоксикации аммиака в инфарктном сердце. С помощью объективных методов исследования величины и степени ишемического повреждения миокарда обоснована возможность ограничения очага поражения при инфаркте миокарда с помощью аминокислотных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ работы заключается в том, что она позволяет использовать в клинике методы целенаправленного воздействия на некоторые звенья азотистого метаболизма сердца с целью ограничения размеров инфаркта миокарда, улучшения течения и исходов заболевания.

По результатам проведенного исследования подготовлены методические рекомендации для врачей г.Оренбурга и области "Применение глутаминовой кислоты при остром инфаркте миокарда". Внедрены в работу кардиологического отделения Оренбургской городской клинической больницы № I МЗ РСФСР определение сывороточной активности аргиназы и регистрации множественных грудных отведе-

ний ЭКГ для диагностики инфаркта миокарда. Внедрён метод ограничения размеров инфаркта миокарда аминокислотными препаратами.

НА ЗАЩИТУ ВНОСЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

1. Гипераммониемия является патогенетическим фактором в развитии ишемического повреждения сердечной мышцы.
2. Глутаминовая кислота, калиевая и магниевая соли аспарагиновой кислоты ограничивают размеры очага поражения в сердечной мышце при остром инфаркте миокарда.
3. Коррекция нарушений азотистого обмена в миокарде аминокислотными препаратами может быть одним из факторов уменьшения величины и степени ишемического повреждения инфарктного сердца.

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

О Б З О Р Л И Т Е Р А Т У Р Ы

ГЛАВА I. АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН В НОРМЕ И ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

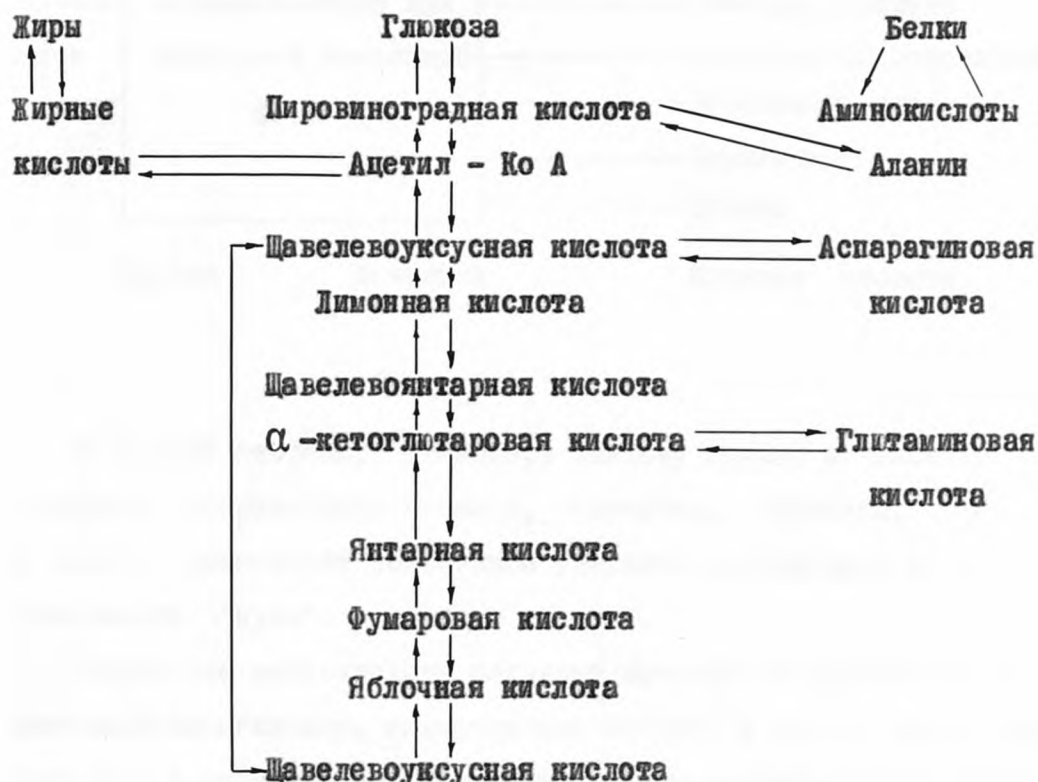
Успехи молекулярной кардиологии, развитие которой во многом определяют идеи Г.Ф. Ланга, значительно расширили представления о тонких механизмах функционирования миокарда в норме и при патологических состояниях.

Отличительной чертой азотистого обмена, по сравнению с обменом жиров или углеводов, является множественность его компонентов и чрезвычайно сложная разветвлённость превращений. Однако в нормальных условиях имеется баланс ассимиляции и диссимиляции азотистых веществ. Центральным звеном в этой регуляции является система дикарбоновых аминокислот, аспарагиновой и глутаминовой, а также аланина, через которую азотистый обмен связан с циклом трикарбоновых кислот (циклом Кребса). Именно в этом цикле происходит переключение процессов распада на процессы синтеза. Глутаминовая кислота легко отдаёт аминную группу щавелевоуксусной, пировиноградной и другим кислотам, превращая их в соответствующие аминокислоты. Аминогруппы, освобождающиеся в процессе окислительного дезаминирования аминокислот и гидролитического дезаминирования адениловой кислоты (АМФ), гуанина, других пуриновых и пиримидиновых производных, переносятся чаще всего на глутаминовую и аспарагиновую кислоты. Последние переходят при этом в соответствующие амиды — глутамин и аспарагин. Образовавшийся глутамин частично поступает с кровью в почки, где отдаёт аминогруппу для нейтрализации выделяющихся кислот, а сам снова превращается в глутаминовую кислоту. Частью же глутамин и аспарагин передают аминогруппы в орнитиновый цикл синтеза мочевины — главного конечного азотистого продукта, образующегося преимущественно в пе-

СХЕМА

корреляции основных видов обмена через цикл Кребса

(В.Н.Топарская, 1970)



чени и выделяющегося с мочой.

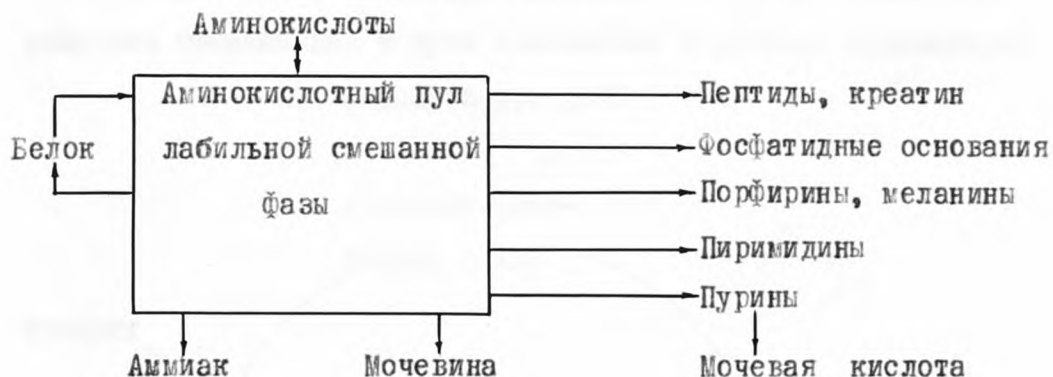
Внутриклеточному обмену аминокислот предшествует их активный транспорт внутрь клеток против концентрационного градиента с затратой энергии и использованием пиридоксала в качестве переносчика.

Существует представление о наличии внутриклеточного "пула" аминокислот, не входящих в состав белков, который пополняется из четырёх источников: внутриклеточной жидкости, за счет превращения одних аминокислот в другие, продуктов гидролиза белков и аминокислот, синтезирующихся на других путях обмена.

СХЕМА

Динамическое состояние аминокислот - аминокислотный пул

(Э.Гофман, 1971)



С другой стороны, благодаря синтезу белка, а также другим реакциям (образование пуринов, мочевины, креатина, аммиака и т.д.), происходит постоянное удаление аминокислот из внутриклеточного "пула".

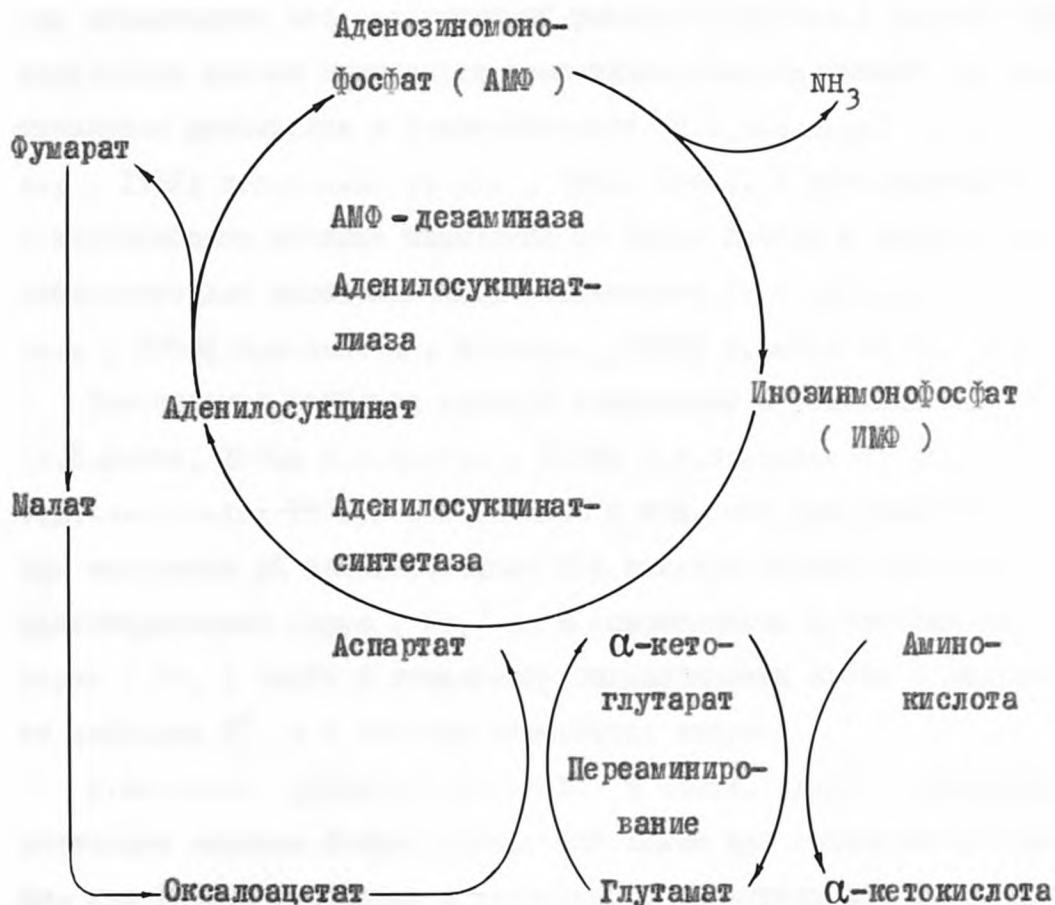
Отдельные аминокислоты обладают высокой специфической активностью. Аспарагиновая, глутаминовая кислоты и аланин теряют аминогруппы в процессе переаминирования или окислительного дезаминирования и переходят в соответствующие кетокислоты. Этим аминокислотам принадлежит центральное место в обмене аммиака.

Предполагается, что продукция аммиака в миокарде при сокращении мышечных волокон связана с распадом адениловой кислоты в цикле пуриновых нуклеотидов (T.Watanabe et al., 1969; J.Lowenstein, K.Tornheim, 1971; J.Lowenstein, 1972) в результате отщепления аминогруппы от шестого атома углерода пуринового кольца под действием АМФ-деаминазы.

Значительно меньшее количество аммиака образуется при трансдезаминировании аминокислот (О.И.Писаренко и др., 1980б). Под действием аминотрансфераз 1-аспартата, 1-аланина, 1-лейцина,

СХЕМА

Высвобождение α -аминогрупп аминокислот путём совместного действия трансаминаз и пути биосинтеза пуриновых нуклеотидов (Л.Проссер, 1977)



1 -изолейцина, которые наиболее активны в миокарде, 2-оксоглутарат трансаминируется в глутаминовую кислоту, а в дальнейшем дезаминируется по глутаматдегидрогеназной реакции.

Источником аммиака в миокарде является и глутаминовая реакция (Д.Л.Фердман, А.И.Силакова, 1957). Активность глутаминазы, которая расщепляет глутамин с образованием глутамата и аммиака,

значительно возрастает в неповреждённых отделах сердца при инфаркте миокарда (Т.В. Фетисова, Р.А. Фролькис, 1976).

А. Takahashi (1967) обнаружено, что при ишемическом повреждении сердечной мышцы имеет место дезаминирование амидных групп белков.

Актуальность изучения метаболизма аммиака при патологии сердца объясняется его значительной цитотоксичностью. В высоких концентрациях аммиак ингибирует цикл трикарбоновых кислот на этапе окисления изоцитрата в 2-оксоглутарат (R.O.Recknagel, V.R.Potter, 1951; N.Katunuma et al., 1963, 1965). В этих условиях - кетоглутаровая кислота изымается из цикла Кребса и количество доступного для окисления НАДН уменьшается (S.P.Bessman, A.N.Bessman, 1955; N.Katunuma, M.Okada, 1965; B.Levin et al., 1969).

Токсические свойства аммиака возрастают в условиях алкалоза (А.А.Шипов, 1970; K.S.Warren, 1958; J.R.Stabenau et al., 1959; J.M.Lowenstein, 1972). Это связано с тем, что при физиологических значениях pH приблизительно 99% молекул аммиака находится в протонированной форме (NH_4^+), а освобождение депротонированной формы (NH_3) ведёт к локальному защелачиванию среды в результате дефицита H^+ и к блокаде ферментных систем.

T.Watanabe (1968), T.Watanabe и соавт. (1969) обнаружили угнетение синтеза белка в сердечной мышце при накоплении аммиака, что авторы связывают с уменьшением ресинтеза АТФ в миокарде. М.В.Георгадзе (1969) показал прямой аллостерический эффект ионов аммония на полимеризацию мономеров актина за счет связывания SH-групп активного центра сократительных белков.

Угнетение синтеза структурных белков, вероятно, является одной из причин снижения сократительной способности сердечной мышцы при гипераммониемии (А. Takahashi, 1967; T.Watanabe, 1968; T.Watanabe et al., 1969). Е.М.Чазов (1973) высказал предположе-

ние, что у больных коронарным атеросклерозом выделение миокардом в периферический кровоток аммиака и глутамина является признаком скрытой сердечной недостаточности.

Действительно, увеличение нагрузки на сердце после пережатия аорты в эксперименте (T.Watanabe et al., 1969) приводит к повышению эндогенного аммиака в сердечной мышце при снижении общего количества адениннуклеотидов и АТФ. Экстракция глутамата и глутамина из артериальной крови возрастает. Повторное пережатие аорты уже сопровождается избытком в миокарде глутамина, а количество глутамата уменьшается.

По данным Я.И. Коц и соавт. (1976), К.Н. Иванченко (1978), у больных с сердечной недостаточностью различной этиологии еще на ранних этапах её развития в крови увеличивается содержание свободного аммиака, при отсутствии изменений со стороны других показателей азотистого обмена. По мере прогрессирования гемодинамических расстройств степень гипераммониемии возрастает.

У больных инфарктом миокарда отмечено появление значительного количества свободного аммиака в периферической крови (Н.А.Кобзарь, Л.И. Кательническая, 1971; Б.Х.Чубухчиев, Л.И.Кательническая, 1973; Б.И. Воробьев, Л.И. Кательническая, 1974).

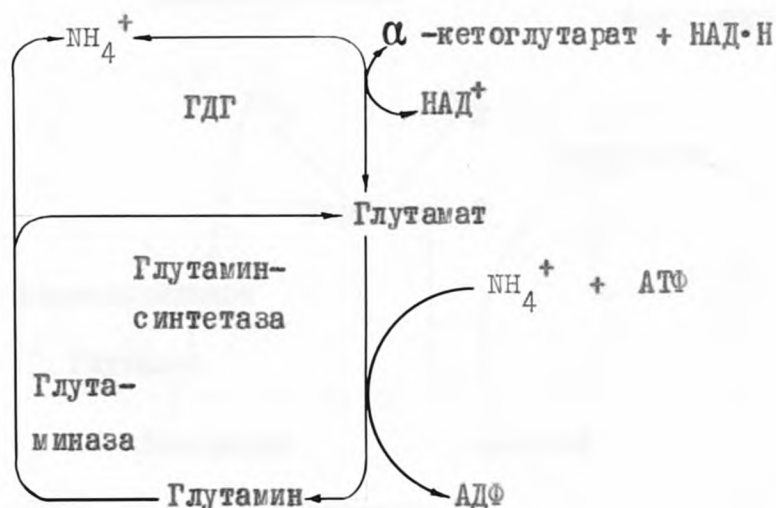
Нарушения азотистого метаболизма в инфарктном сердце усугубляются значительной гипераммониемией вследствие снижения активности реакций мочевинообразования в печени (Т.В. Фетисова, И.П. Заболотнюк, 1969; Л.И.Кательническая, 1975; Т.Ф.Фетисова, Р.А.Фролькис, 1976) и нарушений почечной функции (А.С. Мнушкин, Л.И. Богданова, 1968, 1970; Л.И. Богданова, 1970; М.А. Маханько, 1972; В.Ф.Ковалёв, Г.А.Трофимов, 1973; В.А.Кишенец, 1973, 1974; И.М.Кац, 1975; А.С. Мнушкин и др., 1976; В.Г.Спесивцева и др., 1976).

Значительная цитотоксичность аммиака предполагает наличие мощных механизмов связывания и выведения его из миокарда. Избы-

точное количество ионов аммиака может выделяться из сердечной мышцы в свободном виде (Е.И.Чазов и др., 1972; Н. Kobayashi, 1967), через амидирование α -кетоглutarовой кислоты (Т. Watanabe et al., 1969), синтез аланина (Т. Kato, 1968). Однако основной способ нейтрализации - это синтез глутамина, протекающий с потреблением глутамата (J. H. Ottaway, 1969).

СХЕМА

Общее представление о роли глутамата, глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутаминазы в регуляции уровня аммиака в клетке (Л. Проссер, 1977)



В исследованиях, проведённых F. Menne (1960), F. Menne и соавт. (1963), впервые выявлена возможность образования мочевины в гомогенатах сердца у крыс. Некоторое повышение содержания мочевины в миокарде при введении кроликам солей аммония отметил Т. Kato (1968). В настоящее время принципиальная возможность синтеза мочевины в сердечной мышце человека и животных в норме и патологии доказана серией работ, проведённых в лаборатории метаболизма миокарда ВКНЦ АМН СССР (В. Н. Смирнов и др., 1974, 1975, 1980; О. И. Писаренко и др., 1980, 1980 а, 1980 б, 1981).

СХЕМА
Синтез мочевины
(Э.Гофман, 1971)



Для участия в орнитиновом цикле азот аммиака должен быть фиксирован в двух соединениях: в аспарагиновой кислоте и карбамилфосфате. Синтез карбамилфосфата происходит под влиянием карбамилфосфатсинтетазы и активируется ионами магния и N-ацетил-глутаминовой кислотой (S.Grisolia, P.Cohen, 1953). Реакция протекает с потреблением двух молекул АТФ. Под влиянием орнитин-транскарбамилазы осуществляется перенос карбамилфосфата на δ-аминогруппу орнитина, что приводит к освобождению одной молекулы фосфата и образованию цитруллина. При превращении цитруллина

в аргинин, кроме субстратного фермента аргининсукцинатсинтетазы, необходима аминокетонная группа, которая поставляется аспартатом. Аспаргиновая кислота конденсируется под влиянием аргининсукцинатсинтетазы в аргининсукцинат, который расщепляется на аргинин и фумаровую кислоту в результате серии реакций с участием аргининсукциназы, фумаразы, малатдегидрогеназы. Конечный этап синтеза мочевины — её освобождение из аргинина под действием аргиназы.

Из приведённой схемы видно, что орнитиновый цикл тесно связан с трансдезаминированием глутамата, аспартата и их амидов. Глутаматщавелевоуксусная трансминаза в результате трансаминирования глутаминовой кислоты поставляет аспартат для синтеза аргинина, а глутаматдегидрогеназа — аммиак для синтеза карбамилфосфата. Глутаминовая кислота под влиянием орнитин- δ -трансаминазы превращается в орнитин, а один из промежуточных продуктов этой реакции — N-ацетилглутаминовая кислота активирует образование карбамилфосфата (Э.Гофман, 1971). Фумаровая кислота, образующаяся при гидролизе аргинина, переходит в цикл Кребса в щавелевоуксусную кислоту, переаминирование которой приводит к образованию аспартата, а его азот вновь включается в суццинил-аргинин.

Исследования на изолированных сердцах крыс показали, что образующийся при сокращении аммиак связывается аминокислотами в виде глутамина, глутамата, аланина, аспартата, а включение меченого азота аммония в мочевины составляет всего 4% (О.И.Писаренко и др., 1981; S.Davidson, E.H.Sonnenblick, 1975). При изопротеренолоновом некрозе сердечной мышцы происходит блокирование синтеза глутамина и аланина, а нейтрализация аммиака через образование мочевины возрастает на 100%. Однако активация орнитинового цикла не может происходить безгранично, так как низкое внутриклеточное содержание орнитина является лимитирующим звеном

в цепи реакций синтеза мочевины (В.Н. Смирнов и др., 1975 ; О.И. Писаренко и др., 1980).

Таким образом, глутамат, аспартат, а также их амиды тесно связаны с орнитиновым циклом. При развитии гипераммониемии значение синтеза мочевины как дополнительного способа детоксикации аммиака возрастает. Перестройка азотистого обмена происходит по пути блокирования синтеза глутамина и аланина, хотя вклад глутаминсинтетазной и глутаматдегидрогеназной реакций в процессы нейтрализации остаётся значительным.

У больных инфарктом миокарда усиление реакций мочевинообразования проявляется активацией аргиназы в сердечной мышце (В.Н. Смирнов и др., 1975) и изменением коронарной артерио-венозной разницы по азотистым метаболитам, и мочевины прежде всего. (Е.И.Чазов и др., 1972; В.Н. Смирнов и др., 1974). Примерно у половины больных концентрация мочевины в артериальной крови меньше, чем в крови коронарного синуса сердца, то есть миокард синтезирует мочевину.

Однако сердечная мышца может и потреблять азот мочевины вследствие включения в свои метаболические процессы (F.Menne , 1960). Возможно, это связано с тем, что при инфаркте миокарда сердечная мышца теряет азот свободных аминокислот, особенно обеспечивающих процессы переаминирования (Б.И.Воробьев, М.С.Самофалова, 1967; М.С. Самофалова, 1967, 1968; Я.Б.Эйдинов, 1968, 1974; M.Chanin et al. , 1956; G.H.Mudge et al. , 1976).

При исследовании коронарного артерио-венозного содержания азотистых соединений у больных ишемической болезнью сердца выявлено, что между содержанием в крови глутамина и глутамата имеется обратная зависимость, то есть рост поглощения одного компонента сопровождается уменьшением потребления второго. В большинстве случаев содержание глутамата в оттекающей от серд-

ца крови было меньше, чем в притекающей, и уменьшение выведения аммиака миокардом сопровождается увеличением содержания глутамина в крови коронарного синуса. Изменение содержания глутамина и аланина в венозной крови сердца всегда однонаправлено. Вероятно, это происходит в результате того, что поступающая экзогенно глутаминовая кислота является общим предшественником для обеих аминокислот. Таким образом, изменение содержания мочевины, аланина, глутамина в притекающей и оттекающей от сердца крови подчиняется одному и тому же закону (Е.И. Чазов и др., 1972; В.Н. Смирнов и др., 1974, 1975; G.H.Mudge et al., 1976).

Нарушение метаболизма свободных аминокислот в инфицированном миокарде сочетается с развитием дисбаланса аминокислот крови (Б.И. Пейсахов, 1960, 1961; Б.И. Воробьев, М.С. Самофалова, 1967; А.Д. Тряпшкo, 1966). В эритроцитах происходит снижение аланина, аспартата, тирозина, гистидина и повышение уровня остальных свободных аминокислот. Внутриэритроцитарная концентрация аминокислот зеркально отражает их внутримиекардиальное содержание (М.С. Самофалова, 1968). В сыворотке крови большинство свободных аминокислот снижается в остром периоде и постепенно повышается в подостром, однако их уровень не восстанавливается даже в течение одного месяца заболевания (Л.Г. Ефимова, 1963; О.С. Рыбальченко, Г.Г. Ефремушкин, 1974; А.Х. Ходжаев, М.Ш. Хаджиева, 1976; А.И. Казначеева, 1978). Развитие аминокислотных нарушений при инфаркте миокарда во многом объясняется усилением трансдезаминирования в печени и в сердце (Т.В. Фетисова, И.П. Заболотный, 1969; Б.И. Воробьев, Л.И. Кательницкая, 1974; Л.И. Кательницкая, 1975; Т.В. Фетисова, 1976; В.С. Якушев, 1979), а между активностью трансаминаз и содержанием сывороточных аминокислот существует обратная зависимость (А.А. Некрасова, Л.Г. Ефимова, 1963; Я.Б. Эйдинов, 1968). Вследствие неспособности сердца по-

глощать в условиях острой гипоксии α -кетоглutarовую кислоту миокард теряет аминокислоты, особенно обеспечивающие процессы переаминирования (Р.А. Фролькис, 1970, 1971, 1977).

Из приведённых литературных данных видно, что активация миокардиальных механизмов детоксикации свободного аммиака с помощью субстратов орнитинового цикла является фундаментальной проблемой, связанной с регуляцией синтеза сократительных и структурных белков, а также ресинтеза макроэргических соединений в миокарде. В ряде случаев исследование метаболизма аммиака даже в нормальном миокарде затруднено из-за аномального потребления или выделения сердцем азотистых соединений (Е.И. Чазов и др., 1973). В связи с этим любые попытки целенаправленного воздействия на определённые звенья азотистого обмена не только раскрывают неясные стороны обмена веществ в сердечной мышце, но и необходимы для разработки принципов рациональной метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

ГЛАВА 2. ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Экспериментально установлено, что после коронарной окклюзии участки повреждённого миокарда являются неоднородными и включают, наряду с полностью погибшими мышечными волокнами, большое количество ишемизированной, но жизнеспособной ткани (Э.А.Кянджунцева, М.Г.Удельнов, 1955; J.J.Sayen et al. , 1958; J.Ross , 1976; E.S.Kirk , E.H.Sonnenblick , 1979). Ишемизированная зона увеличивается в течение 18 часов от момента коронарной окклюзии, после чего наступает быстрое распространение зоны некроза (J.L.Cox et al. , 1968). Таким образом, состояние перинфарктных участков в значительной степени определяет окончательные размеры инфаркта миокарда.

E.Braunvald и соавт. (1975) установили, что своевременная и рациональная терапия заболевания позволяет уменьшить величину ишемического повреждения миокарда. Это возможно при снижении потребности сердечной мышцы в кислороде, при восстановлении коронарного кровотока, усилении анаэробного гликолиза, при улучшении условий диффузии кислорода к миоцитам, стабилизации аутолитических процессов в инфарктном сердце.

Однако клиническое применение "тактики" ограничения размеров инфаркта миокарда требует объективных методов прижизненной оценки величины ишемического повреждения сердечной мышцы.

W.E.Shell и соавт.(1971, 1973), B.E.Sobel и соавт. (1972) предложили метод серийного анализа сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК) крови для определения массы необратимо повреждённого миокарда. По первым 5-7-часовым результатам активности КФК крови можно прогнозировать размеры форми-

рущегося инфаркта миокарда, а в дальнейшем оценивать эффективность лечебных мероприятий.

Изменение активности креатинфосфокиназы в крови является результатом выделения её из некротизированного миокарда и инактивации фермента с определённой скоростью в кровотоке. При инфаркте миокарда примерно $0,3 \pm 0,22$ доли КФК выходит в кровяное русло и метаболизируется, а остальная часть разрушается в сердце. Объём распределения КФК в кровотоке составляет $11,4\%$ от веса тела. Вычисление общего количества (активности) креатинфосфокиназы, вышедшей из сердечной мышцы, позволяет в условных единицах (грамм-эквивалентах КФК) определить массу повреждённого миокарда.

У больных инфарктом миокарда серийный анализ общей активности КФК крови остаётся адекватным методом количественной оценки величины зоны некроза (Н.И. Афонская, 1977; Ю.И. Воронков, 1977; W.Bleifeld et al. , 1976, 1977; M.Inoue et al, 1977; J.C.Kahn , P.Gueret , 1977; J.C.Kahn et al. , 1977; R.Klapdor et al., 1977; G.Tommasini et al. , 1977).

Общезвестно, что электрокардиографические признаки инфаркта миокарда заключаются в изменении комплекса QRS , смещении сегмента RS-T, появлении патологического зубца Т. В сердечной мышце, кроме некротических участков, различают зону повреждения, которая характеризуется изменениями фазы реполяризации на ЭКГ и соответствует перинфарктной зоне. Зона повреждения переходит в ишемическую, с нормальными процессами деполяризации, но замедленной реполяризацией (изменения зубца Т).

Многочисленные биохимические, электрофизиологические исследования острого ишемического повреждения сердечной мышцы показали возможность оценки состояния перинфарктной зоны по величине подъёма сегмента ST . Так была выявлена зависимость

между эпикардиальным подъёмом сегмента ST и внутримиекардиальным содержанием кислорода, АТФ, лактата (J.J.Sayen et al. , 1958; C.S.Angell et al. , 1975; D.J.Hearse et al. , 1977).

P.R.Maroko и соавт., (1971, 1972) установили, что у собак после коронарной окклюзии для одних и тех же участков миокарда отмечается обратная зависимость между возрастанием сегмента ST через 15 минут и активностью КФК через 24 часа. Доказано, что по степени подъёма эпикардиального сегмента ST можно предсказывать величину некроза спустя 24 часа и более после коронарной окклюзии.

Дальнейшие исследования J.K.Kjekshus и соавт. (1972) выявили, что характеристику ишемического повреждения можно дать не только с помощью эпикардиальных отведений, но и применяя множественные отведения ЭКГ с поверхности грудной клетки (прекардиальные отведения). В эксперименте на собаках установлено, что воздействия, которые увеличивают или уменьшают элевацию эпикардиального ST -сегмента, вызывают сходные изменения прекардиального сегмента ST . Эта зависимость подтверждена и в работе G.E.Muller и соавт. (1975).

Прекардиальный сегмент ST оказался сопоставимым не только с электрофизиологическими и метаболическими сдвигами в перинфарктной зоне, но и с патоморфологической картиной участков миокарда, пограничных к инфарктированной ткани (Г.В.Рябыкина, И.Е.Галахов, 1978). P.R.Maroko и соавт. (1971, 1972) показали, что после перевязки коронарной артерии миекардиальные клетки разрушаются не одновременно. Наряду с погибшими, существуют участки обратимо повреждённой мышечной ткани, которые представляют собой электрически подвижную перинфарктную зону и отражаются в изменении сегмента ST на ЭКГ. В тех точках эпикарда, где после коронарной окклюзии смещение ST происходит

свыше 2 мВ, последующее морфологическое исследование миокарда в 97% случаев выявляет ранние признаки ишемии. В точках, где подъём сегмента ST составляет 0-2 мВ, в 96% случаев сердечная мышца не изменена. Таким образом, эпикардальное и прекардиальное смещение сегмента ST действительно отражает величину ишемического повреждения сердечной мышцы.

Многочисленными исследованиями установлена высокая информативность и надёжность метода регистрации ЭКГ во множественных отведениях для диагностики инфаркта миокарда (Н.И. Афонская, 1977; Г.В.Рябкина, З.З.Дорофеева, 1977; А.В.Виноградов и др., 1981; D.S.Reid et al. , 1971; P.Bobba et al. , 1976; N.C.Flowers et al. , 1976; G.Tommasini et al. , 1976; P.L.Thompson , V.Katavatis , 1976; S.Sugiyama , 1976; R.B.Gulati et al. , 1977; G.M.Vincent et al. , 1977; M.R.Luxton et al. , 1977; R.von Essen et al. , 1977; J.E.Madias , W.B.Hood , 1976, 1977; S.Sugiyama et al. , 1977, 1977a, 1977b; J.E.Madias , 1978; K.Yamada et al. , 1978; M.Inoue et al. , 1979).

В последние годы применение описанных методов в сочетании с клиническим исследованием больных инфарктом миокарда позволило установить, что с помощью ряда фармакологических вмешательств удаётся уменьшить величину ишемического повреждения миокарда (Н.И. Афонская, 1977; Ю.М. Острогорский и др., 1981; Н.А. Грацианский и др., 1980; N.A.Awan et al. , 1976; J.P.Derrida et al. , 1976; P.U.Carbonin et al. , 1977; W.G.Naylor et al. , 1977; P.R.Maroko et al. , 1977; R.W.Peters et al. , 1978; A.P.Selwin et al. , 1978; J.E.Muller et al. , 1978; W.D.Bussmann , 1979; W.D.Bussmann et al. , 1980).

В.В.Гацура, Е.А.Губарев (1974) в общем комплексе метаболической терапии острой ишемии миокарда предлагают придерживаться трёх основных направлений. Это применение легкоусвояемых

энергетических материалов и активаторов клеточного дыхания; препаратов, стабилизирующих мембранные структуры миокардиальной клетки и её органоидов; использование веществ, повышающих кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Еще в 1958 году в лаборатории Лаборита (Laborit) исследовали метаболизм солей аспарагиновой кислоты при инфаркте миокарда. A.Trzebsky, B.Lewartowski (1959) показали, что аспарагинат калия и магния (панангин, АКМ) повышает устойчивость изолированного сердца кролика к лишению кислорода с 90 до 225 минут, а H.Rosen и соавт. (1963) подтвердили это на изолированном сердце морской свинки. E.D.Frohlich (1965), P.Gorog, L.Szporny (1966) выявили коронарорасширяющий эффект АКМ, что авторы объясняют активацией цикла трикарбоновых кислот в миокарде и уменьшением отношения лактат/пируват.

Б.П. Соколов и соавт. (1972), В.С. Якушев (1970, 1972), S.Gavrileski и соавт. (1967) считают, что основная роль в механизме действия АКМ принадлежит аспарагиновой кислоте, которая, являясь активным участником цикла Кребса, уменьшает гиперферментемию при инфаркте миокарда. H.A.Nieper, K.Blumberger (1961) выявили нормализующее действие панангина на нарушенное токсическими дозами строфантина содержание пировиноградной и молочной кислот. Содержание АТФ под влиянием препарата повышалось, чего не было отмечено при введении хлорида калия и магния.

Согласно принципам "электролитно-транспортной терапии" (H.A.Nieper, K.Blumberger, 1961, 1966; H.A.Nieper, 1962), малорастворимая соль аспарагиновой кислоты активно проходит через клеточные мембраны, диссоциируя на анион - аспартат и катионы - калий и магний. Защитное действие панангина на ишемизированный миокард во многом определяется влиянием левовращающегося изомера аспарагиновой кислоты.

Доказано, что 1-аспарагиновая кислота вовлекается в метаболические процессы, нормализуя аминокислотный спектр и активность ферментов переаминирования в перинфарктной зоне (В.С.Якушев, 1971, 1972; В.С. Якушев, Р.И.Лифшиц, 1971). У собак с экспериментальным инфарктом миокарда аспарагиновая кислота (20 мг/кг) увеличивает ретроградный коронарный кровоток и приводит к повышению напряжения кислорода в зоне повреждения (А.В.Сапожков, 1968). Этот эффект связан с расширением межартериальных анастомозов.

Улучшение сократительной способности миокарда после применения АКМ больным с коронарной патологией проявляется увеличением скорости нарастания давления в левом желудочке и повышением систолического давления. Это происходит в результате активации цикла трикарбоновых кислот под влиянием аспартата и повышения внутриклеточного содержания калия (Б.П. Соколов и др., 1969; P.Kiihn, P.Probst, 1975). Улучшение фазовой структуры систолы левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью после введения панангина (С.Е. Берлина, В.В. Приходько, 1973) сопровождается не только нормализацией электролитного обмена, но и уменьшением содержания свободного аммиака крови. Установлено, что при циркуляторной гипоксии панангин не только уменьшает явления аммиачной интоксикации (В.Тытман, М.Тулczynski, 1978), но и приводит к активации орнитинового цикла в печени (В.В.Приходько, 1974), через который нейтрализуется и выводится избыточное количество аммиака.

Несмотря на то, что панангин в течение многих лет широко применяют в терапии инфаркта миокарда (Н.И.Штельмах, И.К.Ащелова, 1966; В.Г. Кукес и др., 1969; Б.П. Соколов и др., 1969; А.С. Сметнев и др., 1971; Е.И. Чазов, В.М. Боголюбов, 1972; Л.А. Лещинский и др., 1978; D.Pillen, 1962, 1966;

H.Kenter , A.Falkenhahn , 1966; W.M.Amin , R.Rose , 1979), влияние аминокислотной части препарата на метаболизм сердечной мышцы не изучено.

Установлено, что экзогенная аспарагиновая кислота, вовлекаясь в метаболизм ишемизированного сердца, в реакциях переаминирования может превращаться в глутаминовую кислоту (В.С. Якушев, 1979).

О применении глутаминовой кислоты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний впервые сообщили В.Русских (1956), З.В. Горбунова и соавт. (1960), S.Nitschkoff , H.Schubert (1956); наиболее эффективным препарат оказался у больных с сердечной недостаточностью. После курса лечения улучшение клинического состояния сочетается с нормализацией кислотно-щелочного равновесия, а также с увеличением выделения небелкового азота с мочой. Положительное влияние препарата на азотистый обмен и окислительные процессы сохраняется лишь 2-3 дня после отмены, поэтому ряд авторов рекомендуют длительный приём глутамата (З.В.Горбунова и др., 1960; К.Н.Иванченко, 1978).

Исследование фармакодинамики глутаминовой кислоты показало, что при её введении животным в состоянии гипоксии только 4-7% аминокислоты выводится с мочой, остальная часть метаболизируется (А.П.Никифоров, 1967), что приводит к изменению реакций дыхательной цепи митохондрий в ранние периоды времени, соизмеримые со сроком максимального поступления препарата в ткани, а через 45 минут наблюдается снижение фосфорилирующего окисления, которое через 60 минут сменяется его активацией (Е.И.Мавевский, 1970; Н.А. Готов, 1973).

В условиях гипоксии глутаминовая кислота обеспечивает в тканях более высокое содержание кислорода за счет лучшего насыщения крови кислородом и активации цикла трикарбоновых кис-

лот (А.М. Генкин и др., 1966; А.П. Валов, 1970, 1972; А.П. Ястребов и др., 1971; М.С. Волков и др., 1975). В сердечной мышце это проявляется активацией глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, магний-, динитрофенол-стимулируемых аденозинтрифосфатаз митохондрий, НАДН-цитохром-С-редуктазы (Н.А.Глотов, 1970, 1971). Включение аминокислоты в реакции синтеза гема и белковой части цитохромов приводит к повышению концентрации цитохрома С и активности цитохромоксидазы (Л.Г. Шмелёва, Н.А.Глотов, 1973).

Восполнение дефицита глутамата в миокарде при гипоксических состояниях (Ф.З. Меерсон, 1960; О.И. Писаренко и др., 1980а) приводит к увеличению в сердечной мышце щавелевоуксусной, кетоглитаровой и пировиноградной кислот (Н.А. Глотов, Л.Г. Шмелёва, 1972; Г.А. Баскович и др., 1978).

Выявлено, что при экспериментальном инфаркте миокарда глутаминовая кислота предотвращает гибель морских свинок от изадрина, уменьшает токсичность строфантина, обладает антиаритмическим действием (Н.А. Кистень, А.Я. Гриненко, 1969; А.Я. Гриненко, 1975). После острой коронарной окклюзии аминокислота стимулирует развитие коллатерального кровообращения в миокарде, нормализует электрокардиограмму и сердечный ритм (Е.М.Чунаева, 1965; В.В. Гацура, Е.А. Губарев, 1974; А.В. Сапожков, 1975).

У больных атеросклеротическим кардиосклерозом глутамат вызывает положительную динамику ЭКГ, увеличивает скорость кровотока (А.А. Апанасенко, 1968).

Таким образом, при инфаркте миокарда развиваются выраженные изменения азотистого обмена как в условиях целостного организма, так и изолированно в сердечной мышце. Обмен азотистых соединений связан с жировым, углеводным, электролитным обменом и является патогенетическим звеном в развитии ишемического по-

вреждения и нарушений ритма сердца, а также снижения сократительной способности миокарда. В связи с этим возникает необходимость в разработке методов рациональной коррекции нарушений азотистого обмена при сердечно-сосудистых заболеваниях.

С внедрением методов клинического исследования метаболизма миокарда по данным изучения артерио-венозного содержания продуктов обмена, а также методов прижизненного определения размеров инфаркта миокарда становится возможным оценивать прямое метаболическое воздействие экзогенных аминокислот на мышцу сердца.

Можно предположить, что уменьшение накопления в миокарде цитотоксического соединения — свободного аммиака через его нейтрализацию или связывание в менее токсическое соединение должно уменьшать величину ишемического повреждения сердечной мышцы.

В настоящей работе сделана попытка ограничения распространения инфаркта миокарда путём целенаправленного воздействия на определённые звенья реакций детоксикации аммиака в сердце. Так как объективными методами ограничение размеров инфаркта миокарда под влиянием экзогенных аминокислот не изучалось, такие исследования представляются перспективными и позволяют дать рекомендации по терапии аминокислотными препаратами инфаркта миокарда в остром периоде.

Ч А С Т Ъ В Т О Р А Я

С О Б С Т В Е Н Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование заключалось в изучении нарушений азотистого обмена у инфарктных больных и их коррекции аминокислотными препаратами, а также в оценке влияния глютаминовой кислоты, аспарагината калия и магния на величину ишемического повреждения сердечной мышцы.

У 167 пациентов, поступивших в клиники г.Оренбурга, диагноз острого трансмурального инфаркта миокарда был поставлен при наличии не менее двух из следующих критериев:

- 1) типичного болевого синдрома;
- 2) электрокардиографических признаков инфаркта миокарда;
- 3) значительного повышения и характерной динамики активности креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатамино-трансферазы крови.

Методом случайной выборки все обследованные разделены на три группы.

П е р в а я (I), контрольная группа состояла из 52 больных, которым проводили обычное лечение инфаркта миокарда, состоящее из обезболивающих средств, прямых антикоагулянтов, коронаролитиков; при необходимости – сердечных гликозидов и мочегонных.

В т о р а я (II) группа – 66 больных, которые дополнительно лечились d,l -глютаматом. Препарат вводили в виде 1% раствора внутривенно капельно со скоростью 70 мг/мин в разовой дозе 25 мг/кг в течение первых семи дней заболевания.

Третья (Ш) группа - 49 больным в течение недели вводили внутривенно капельно аспарагинат калия и магния по 43 мг/кг в 100 мл физиологического раствора со скоростью 120 мг/мин.

Средний возраст изученных больных (90 мужчин - 53,9% и 77 женщин - 46,1%) составил $54,2 \pm 0,6$ лет. При поступлении в стационар наиболее часто (70,1%) наблюдались типичные, классические симптомы инфаркта миокарда в виде острых загрудинных болей сжимающего характера, иррадиирующих в левую половину грудной клетки, появления чувства страха смерти и т.д. Атипические формы встречались в 29,9% случаев, из них астматическая в 17,3%, абдоминальная в 8,4%, аритмическая в 3,6%, церебро-васкулярная в 0,6% случаев.

По времени от начала ангинозных болей до госпитализации в стационар больные распределились следующим образом.

Таблица I

Распределение больных по срокам от начала заболевания до поступления в стационар, %

Группа больных	Время, час		
	I - 5	6-10	11-24
I	18,0	1,8	11,4
II	22,2	0,6	16,8
III	18,0	4,2	7,1
Всего	58,1	6,6	35,3

Как видно из таблицы I, 58,1% обследованных поступили в самые первые часы развития инфаркта миокарда, 6,6% - через 6-11 часов, а спустя 11 часов - 35,3% больных.

Из осложнений в остром периоде чаще всего развивались нарушения ритма сердца (24,0%), особенно предсердная экстрасис-

толия (15,0%). Признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности отмечались у 36 человек, что в 30,6% случаев проявилось кардиогенным шоком, в 69,4% - отёком лёгких, причем в 83% острая левожелудочковая недостаточность сочеталась с различными нарушениями ритма. Хроническая сердечная недостаточность I стадии (по Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко) диагностирована в 20,3% случаев, II_A стадии - в 12%, а II_B стадии - у 4,2% больных. Гипертоническая болезнь в анамнезе выявлена у 41 пациента (24,5%), сахарный диабет у 28 человек (16,8%), из них у 9% обследованных лёгкой степени, а у 7,8% - средней степени тяжести.

Оценка тяжести состояния в остром периоде заболевания проводилась по коронарному индексу Пила.

Таблица 2

Коронарный прогностический индекс Пила в обследованных группах больных на первый день стационарного лечения

Группа больных	Прогностический индекс, балл	Прогнозируемая летальность, %
I	9,9 $\pm$ 1,7	2,5 - 12,5
II	8,4 $\pm$ 2,5	2,5 - 12,5
III	9,0 $\pm$ 2,3	2,5 - 12,5

Из таблицы 2 видно, что по тяжести инфаркта миокарда больные I, II, III групп вполне сопоставимы.

Результаты топической диагностики инфаркта миокарда по данным электрокардиографии отражены в таблице 3.

Как видно из таблицы, большинство из анализируемых случаев инфаркта миокарда были с локализацией на передней стенке левого желудочка сердца.

Таблица 3

Локализация инфаркта миокарда (ИМ) у обследованных больных

Локализация ИМ	Количество больных по группам (абсолютные цифры)			
	I	II	III	Всего
Передняя локализация ИМ	30	34	31	95
Передняя стенка левого желудочка в сочетании:				
а) с верхушкой и межжелу- дочковой перегородкой	11	19	14	44
б) с верхушкой и боковой стенкой	3	-	-	3
в) с верхушкой, боковой стенкой и межжелудоч- ковой перегородкой	16	14	18	48
Задняя локализация ИМ	10	34	22	66
Задняя стенка левого желудочка в сочетании:				
а) с боковой стенкой	8	28	6	42
б) с верхушкой и боковой стенкой	-	4	11	15
в) с верхушкой, боковой стенкой и межжелудоч- ковой перегородкой	2	2	5	9
Передняя, задняя стенки и межжелудочковая пере- городка	4	1	1	6

3.1. Методы исследования показателей азотистого обмена у больных инфарктом миокарда

Для изучения нарушений азотистого обмена исследованы в динамике кровь и моча больных на I, 3, 7, 14, 21, 23 и 35 дни инфаркта миокарда. Пробы крови в остром периоде заболевания получали из подключичной вены через постоянный катетер, в дальнейшем - из локтевой вены.

Разделение и определение свободных аминокислот сыворотки крови проводили методом электрофореза в сочетании с хроматографией в тонком слое, описанным Г.А. Валеевой, В.И. Бaeвым (1975).

Содержание свободного аммиака исследовали фенол-гипохлоритной реакцией (H.Keller et al., 1967), мочевины - после её гидролиза (уреазная реакция) по количеству азота образующегося аммиака, а концентрацию мочевой кислоты - по образованию диацетилдегидролктидина после обработки сыворотки уриказой и каталазой в среде, состоящей из ацетилацетона, метанола и фосфатно-аммониевого буфера (pH 7,0). Уровни креатинина, креатина изучались по накоплению пикрата креатинина в щелочной среде (реакция Яффе). Все указанные фракции остаточного азота крови определяли при помощи стандартных наборов реактивов фирмы "Boehringer Mannheim" (ФРГ).

Активность аргиназы в сыворотке исследовали по методу, предложенному И.Д.Мансуровой, Л.Г.Калеткиной (1969), а активность орнитинтранскарбамилазы по образованию аммиака после арсенолиза цитруллина до орнитина, карбоната и аммония. Данный метод описан H.Reichard (1957).

Содержание молочной кислоты исследовали методом, предложенным M.Röllinghoff (1967).

У больных, леченных глутаминовой кислотой или панангином, биохимические исследования на 1, 3, 7 дни болезни проводили дважды — до капельного введения препарата и после его введения. В остальные сроки наблюдения во всех трёх группах пробы крови исследовались однократно утром.

Содержание мочевины, креатинина, креатина в суточном количестве мочи (3, 7, 14, 21, 28 и 35 дни болезни) изучали указанными выше методами.

3.2. Оценка действия аминокислотных препаратов на величину ишемического повреждения сердечной мышцы при инфаркте

Для изучения влияния глутамата, аспарагината калия и магния на размеры инфаркта миокарда использовали метод серийного определения сывороточной активности креатинфосфокиназы крови с машинной обработкой полученных результатов по программе, разработанной W.E.Shell и соавт. (1971, 1973), B.E.Sobel и соавт. (1972).

Состояние перинфарктной зоны и интенсивность репарационных процессов в сердечной мышце оценивали методом прекардиального картирования сегмента ST и комплекса QS во множественных (35) отведениях ЭКГ (P.R.Maroko et al., 1973).

3.3. Определение общей активности КФК сыворотки крови у больных острым инфарктом миокарда

Серийное определение сывороточной активности КФК проведено у 88 больных неосложнённым инфарктом миокарда, которые были разделены на три группы. В первую группу вошли 28 контрольных больных. Тридцати больным второй группы дважды, через 17 и 21 час от начала развития болевого синдрома, вводили d,l-глутамат

25 мг/кг. В третьей группе (30 наблюдений) применяли панангин в первоначальной дозе 43 мг/кг и повторной - 21 мг/кг.

Все обследованные больные поступили в блок интенсивного наблюдения в первые пять часов от развития ангинозных болей с начальной активностью КФК крови не более 100 МЕ/мл.

Учитывая, что из скелетных мышц возможен дополнительный выход фермента в периферический кровоток (J.M.Hackl et al., 1978), внутримышечные инъекции были исключены и в условиях кардиологической бригады скорой помощи, и в первую неделю пребывания в стационаре.

Пробы крови для определения сывороточной активности КФК забирали у больных из подключичного катетера каждые два часа в течение двух суток, а в последующие 5-6 дней через 6-12 часов. Кровь в количестве 3-5 мл центрифугировали 20 мин. со скоростью 3000 об/мин, сыворотку отделяли от сгустка и хранили в холодильнике. Активность КФК в сыворотке определяли "активированным" кинетическим методом по нарастанию скорости поглощения реакционной смеси, являющейся мерой накопления восстановленной формы НАДН (J.T.Oliver, 1955; S.B.Rosalki, 1967). Спектрофотометрирование проводили в термостатируемой кювете (1 = 10 мм) при температуре 30° С и длине волны 340 нм. В качестве сопрягающих ферментов использовали гликозо-6-фосфатдегидрогеназу, реакцию активировали дигиотрепталом (Calbiochem, USA).

При выполнении серийных исследований применяли систему качества измерений, которая включала дублирование и многократное определение активности КФК в одном образце, контрольные сыворотки с высоким и незначительным содержанием КФК.

3.4. Определение величины зоны некроза по данным серийной активности КФК крови с помощью ЭВМ

Расчет суммарной активности КФК и размера инфаркта миокарда может осуществляться с помощью ЭВМ. Авторами метода (W.E. Shell et al. , 1971, 1973; B.E.Sobel et al. , 1972) было установлено, что закономерное изменение сывороточной активности КФК во времени описывается уравнением:

$$dE/dt = f(t) - KdE, \quad (1)$$

где $\frac{dE}{dt}$ - скорость появления КФК в крови, МЕ/мин/мл;

E - активность КФК, МЕ/мл;

Kd - константа скорости выведения, мин⁻¹.

Простое перенесение членов этого уравнения и интегрирование в интервале времени от 0 до T даёт выражение:

$$\int_0^T f(t) dt = \int_0^T \left(\frac{dE}{dt} + Kd E_{cp} \right) dt \quad (2)$$

Левая часть этого уравнения представляет собой суммарное количество КФК, вышедшее из миокарда в течение времени T, равное:

$$КФК_{BM} = \int_0^T f(t) dt \cdot V_{cp} \quad (3)$$

где V_{cp} - объём распределения КФК, равный 11,4% от веса тела больного.

Величина миокардиальной активности КФК прямо пропорциональна размерам инфаркта миокарда (РИМ), поэтому

$$РИМ = K \cdot \int_0^T f(t) dt, \quad (4)$$

где $K = \frac{V_{cp}}{D \cdot (КФК_{HT} - КФК_{IT})}$

Д - отношение активности КФК, вышедшей из миокарда в кровоток, к суммарному изменению активности КФК в некротизированной зоне, равное 0,3 или $KFK_D = \frac{KFK_{BM}}{0,3}$;

$KFK_{нт}$ - активность КФК в неинфарктированном миокарде, МЕ/г ;

$KFK_{ит}$ - остаточная активность КФК в некротизированной ткани, МЕ/г.

Поскольку рассчитанное для экспериментальных животных значение размера инфаркта миокарда совпадает с величиной необратимо повреждённого миокарда, определённой сразу после гибели животных, то эти величины стали выражать в условных единицах - грамм-эквивалентных КФК (W.E.Shell et al., 1971). Один грамм-эквивалент КФК (г-экв КФК) - это масса некротизированной сердечной мышцы, определённая по серийной активности КФК крови, эквивалентная 1 г полностью погибшей ткани, которая рассчитана по снижению активности фермента непосредственно в миокарде. То есть, 1 г-экв КФК - это такое количество КФК, которое выделяется из 1 г гомогенно некротизированного миокарда.

Все расчеты проводились на ЭВМ HP2112 C (Хьюлетт-Паккард) по программе и методу, предложенным W.Shell и соавт. (1971, 1973), B.E.Sobel и соавт. (1972). Для этого результаты серийной активности КФК крови инфарктных больных наносили на перфоленту. Первая точка отсчета, как правило, соответствовала последнему показателю нормального значения активности КФК. В ЭВМ вводили также показатели общего количества определений КФК крови и веса тела больных. Результаты машинной обработки получали в виде графиков и цифрового материала.

3.5. Прогнозирование размеров инфаркта миокарда и оценка фармакологического воздействия на величину ишемического повреждения сердца

Многочисленные экспериментальные исследования на собаках с острой коронарной окклюзией (J.K.Kjekshus, B.E.Sobel, 1970; P.R.Maroko et al., 1971; W.E.Shell et al., 1971; P.R.Maroko, E.Braunwald, 1973) показали, что динамика активности КФК крови после перевязки коронарной артерии всегда описывается нормальной логарифмической функцией:

$$E = \frac{b}{t} e^{-\left(\frac{\ln t - c}{d^2}\right)^2 / 2} \quad (6)$$

где E — активность КФК сыворотки к моменту времени;

b, c, d — некоторые коэффициенты, которые вычисляются из реальной кривой зависимости E от t методом наименьших квадратов (W.E.Shell et al., 1973);

e — основание натурального логарифма.

Учитывая это, авторы метода предложили для определения размеров инфаркта миокарда использовать кривую наибольшего соответствия активности КФК, которая строится по уравнению (6) на основании первых 5-7-часовых значений активности фермента.

При отсутствии клинических, биохимических, электрокардиографических признаков рецидивирования заболевания кривая наибольшего соответствия или прогнозируемая кривая активности КФК сыворотки крови больного не отличается от наблюдаемой (реальной), и все значения E в уравнении (6) не выходят за пределы доверительного интервала ± 2 сигмы. При таких условиях прогнозируемый размер инфаркта миокарда, рассчитанный по кривой наибольшего соответствия, и наблюдаемый размер инфаркта, который соответствует суммарному количеству КФК, выделенному из сердечной мышцы, различаются менее чем на 5% и коэффициент корреляции

между ними составляет 0,96 (W.E.Shell et al. , 1973).

Дальнейшие исследования отечественных (В.А.Сакс, Ю.И.Воронков, 1974; Н.И. Афонская, 1977; Ю.И. Воронков, 1977; Е.И.Чазов и др., 1977) и зарубежных авторов (D.P.Basu et al. , 1976 ; W.H.Bleifeld et al. , 1976, 1977; J.K.Kjekshus , 1976; S.Fukui , 1977; M.Inoue et al. , 1977; J.-C.Kahn et al. , 1977; R.Roberts , B.E.Sobel , 1977; Ch.R.Roe , 1977; A.S.Slutsky , 1977; B.E.Sobel et al. , 1977, 1977a; D.Caruso et al. , 1978; Ch.Sol et al., 1978) подтвердили, что использование математической модели и программы Шелл, Собел в большинстве случаев действительно позволяет предсказать по первым 5-7-часовым значениям креатинфосфокиназной активности крови дальнейшую динамику этой кривой. Фармакологические или гемодинамические воздействия, направленные на уменьшение ишемического повреждения миокарда, будут приводить к снижению общей активности КФК крови по отношению к прогнозируемой. Поэтому серийный анализ КФК крови у больных позволяет оценивать эффективность лечебных мероприятий, направленных на ограничение размеров инфаркта миокарда, по изменению хода кривой активности креатинфосфокиназы и кумулятивной кривой прироста активности КФК в сыворотке.

3.6. Методика регистрации и оценки результатов множественных (35) отведений ЭКГ

Прекардиальное картирование сегмента ST и комплекса QS во множественных (35) грудных отведениях ЭКГ проводили по методу, описанному Н.И. Афонской (1977), Г.В. Рыбкиной, З.З. Дорофеевой (1977), P.R.Maroko и соавт. (1973). Метод заключается в последовательной регистрации ЭКГ с 35 точек передне-боковой поверхности грудной клетки от второго до шестого межреберья

включительно. На специальной эластичной манжетке размещаются 35 электродов по 7 в каждом из пяти горизонтальных рядов, расстояние между которыми 4 см. Расстояние между I и 2 электродами и, соответственно, 8-9, 15-16, 22-23, 29-30 равняется 7 см, а между остальными электродами - 4,5 см.

Регистрацию ЭКГ проводили на одноканальном аппарате ЭКПСЧТ-4 (СССР) через переключатель на 35 положений. Скорость движения ленты электрокардиографа 50 мм/сек, усиление - 1 мВ = 10 мм. Площадь каждого из 35 электродов условно считалась равной 1 см². Вычисляли и анализировали следующие показатели: площадь подъёма сегмента ST над изолинией (AST , см²), суммарный подъём сегмента ST во всех отведениях ($\sum ST$, мВ), индивидуальный подъём сегмента ST (NST), как частное, полученное от деления $\sum ST$ на число информативных отведений, т.е. отведений, где смещение ST-сегмента свыше 0,5 мм. Анализировали также площадь регистрации патологического комплекса QS (AQS) и коэффициент AST/AQS , который, по данным Г.В. Рыбкиной, З.З. Дорофеевой (1977), при остром инфаркте миокарда имеет прогностическое значение и отражает репарационные процессы в сердечной мышце.

Методом 35 отведений ЭКГ обследовано 95 больных неосложнённым трансмуральным инфарктом миокарда, локализованным в передней или передне-боковой стенках левого желудочка, на I, 3, 7, 14, 21, 28, 35 дни заболевания. У больных II и III групп регистрацию множественных прекардиальных отведений ЭКГ на I, 3, 7 дни инфаркта миокарда проводили дважды: до введения препарата и сразу после его введения.

3.7. Исследование азотистого метаболизма сердечной мышцы у собак с острой коронарной окклюзией

Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у 112 беспородных собак массой от 5 до 15 кг методом перевязки коронарной артерии в остром опыте. Для обезболивания использовали гексеналовый внутривенный наркоз - 25 мг/кг в виде 2,5% водного раствора. После торакотомии в четвертом межреберье животных переводили на искусственное дыхание. Переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии отпрепаровывали и перевязывали на уровне верхней и средней трети строго во всех опытах.

Развитие острого ишемического повреждения миокарда подтверждали по стандартным отведениям электрокардиограмм, а после окончания опыта патоморфологически (фиксация 12% нейтральным формалином, окраска гематоксилин-эозином).

У 30 собак (27%) коронарная окклюзия привела к фибрилляции желудочков и остановке сердца уже в первые часы инфаркта миокарда. Эти опыты при статистической обработке результатов не анализировались. У 82 собак (63%) острая ишемия миокарда в зоне кровоснабжения левой коронарной артерии проявилась элевацией сегмента ST в стандартных отведениях ЭКГ и была доказана морфологически.

В течение всего эксперимента монитормо наблюдали за сердечным ритмом, контролировали артериальное давление в бедренной артерии кровавым методом с помощью ртутного манометра.

Для определения величины ишемического повреждения миокарда регистрировали эпикардальную электрограмму с 16 точек передней стенки левого желудочка на аппарате ЭЛКАР-4, при скорости тепловой записи 50 мм/сек и усилении 1 мВ = 1 мм. До коронарной окклюзии и после, через 30, 60, 480 минут, анализировали

суммарный подъём сегмента ST над изолинией ($\sum ST$) и количество отведений, в которых смещение ST было свыше 2 мВ (N_i).

Для изучения особенностей азотистого обмена ишемизированного миокарда исследовали артерио-венозную разницу по аммиаку, мочеvine, глутамину. В пробах крови из коронарного синуса и аорты определяли содержание аммиака и мочевины методами, указанными выше. Концентрацию глутамина рассчитывали по азоту аммиака после щелочного гидролиза в присутствии полунасыщенного раствора гидроокиси натрия (А.И.Силакова и др., 1962). Артерио-венозная разница исследовалась до окклюзии коронарной артерии и на 30, 60, 480 минутах развития ишемического повреждения. Спустя восемь часов животных забивали и извлекали сердце. В сердечной мышце (зона повреждения, задняя стенка левого желудочка) изучали активность ферментов цикла синтеза мочевины: активность аргиназы (Ф.Шорм, Ю.Швейцар, 1955) и орнитинтранскарбамилазы (H.Reichard, 1957). Накопление мочевины в миокарде исследовали гистохимически — методом Фоссэ (Э.Пирс, 1976) и количественно — фенол-гипохлоритной реакцией (С.Г.Гасанов, 1962).

Проведено четыре серии экспериментов.

Первая серия. Контрольные опыты, в которых 17 животным внутривенно капельно вводили физиологический раствор по 20 мл/кг со скоростью 10 мл/мин.

Вторая серия. В 25 опытах через 30 минут после коронарной окклюзии применяли 1% раствор d,l-глутамата, 200 мг/кг со скоростью 100 мг/мин.

Третья серия. С 30 минуты ишемии у 19 собак внутривенно капельно использовали 0,5% раствор l-аспарагиновой кислоты по 50 мг/кг со скоростью 25 мг/мин.

Ч е т в ё р т а я с е р и я. У 2I животного изучено влияние смеси калиевой и магниевой солей d,l-аспарагиновой кислоты, 7I,5 мг/кг при скорости введения 36 мг/мин.

ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

4.1. Гипераммониемия и активность орнитинового цикла при инфаркте миокарда

Содержание свободного аммиака в крови человека колеблется в широких пределах и по данным ряда авторов (Н.Б.Козлов, 1962, 1971; Ф.М.Комаров и др., 1976; E.J.Conway, 1933, 1935; H.Brown et al., 1967; I.Pausch, W.Gerok, 1977) составляет 1,17-17,62 мкмоль/л. Содержание аммиака в крови 40 практически здоровых лиц, обследованных нами, равнялось 24 ± 3 мкмоль/л.

У 146 больных инфарктом миокарда в динамике изучено содержание свободного аммиака в венозной крови.

Обнаружено, что при инфаркте миокарда в крови повышается концентрация аммиака, особенно на 3 день болезни (см. рис. 1).

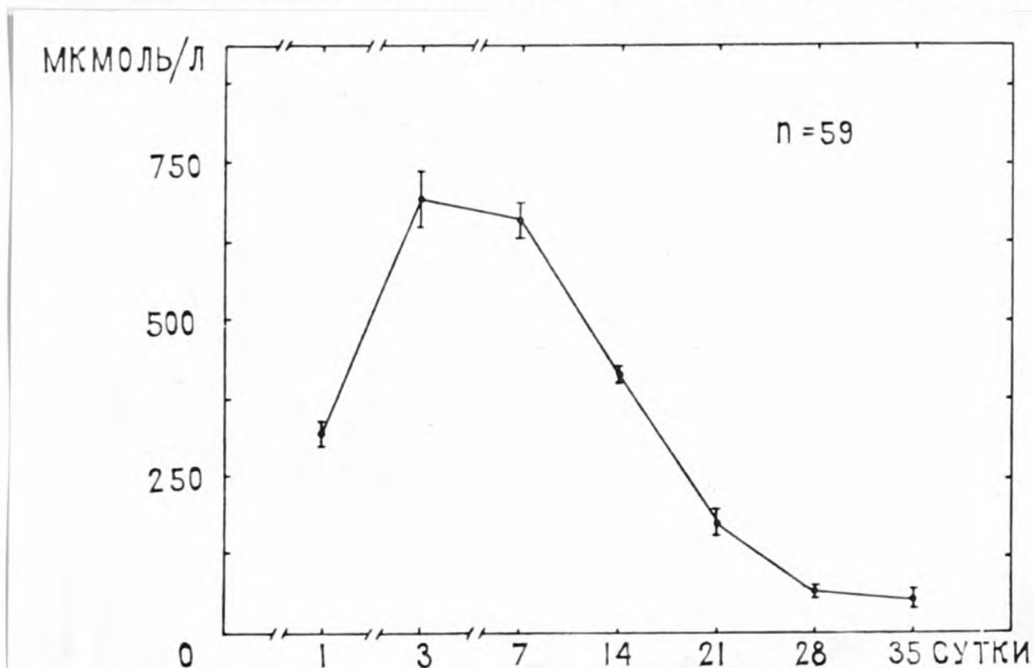


Рис.1. Содержание аммиака в сыворотке крови больных инфарктом миокарда в различные сроки наблюдения ($M \pm m$)

Несмотря на некоторое снижение к концу первой недели, свободный аммиак крови превышает нормальный уровень и в подостром периоде заболевания. На 35 день у 16% больных гипераммониемия сохраняется.

Таким образом, для острого периода инфаркта миокарда характерно значительное повышение аммиака крови.

По данным Л.И.Кательницкой (1975), степень гипераммониемии зависит от тяжести течения заболевания. Мы проанализировали зависимость накопления свободного аммиака от распространённости инфаркта миокарда. По размерам зоны некроза, рассчитанным методом Шелл, Собел, больные были разделены на три группы. Первую группу составили пациенты с размером инфаркта до 60 г-экв КФК, вторую - от 60 до 80 г-экв КФК, а в третью вошли лица с величиной инфаркта свыше 80 г-экв КФК. Пробы крови забирали в самые первые часы поступления в стационар, а у части больных - на догоспитальном этапе.

Таблица 4

Содержание аммиака в сыворотке крови
больных инфарктом миокарда в зависимости от обширности
поражения сердечной мышцы, мкмоль/л

Статисти- ческий показатель	Содержание аммиака в норме	Размеры инфаркта миокарда, г-экв КФК		
		20-59	60-79	80-120
n	40	22	15	22
M	24	210	406	431
m	3	19	39	55
σ	18	87	146	252
P	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Как видно из таблицы 4, наиболее значительный подъём уровня аммиака крови наблюдался у пациентов с обширным инфарктом

миокарда. Вероятно, это происходит не только в результате нарастания аммиакообразования в инфарктном сердце, но и во многом определяется степенью гемодинамических нарушений (J.C.Kahn et al., 1977). Так при обследовании больных инфарктом миокарда с признаками сердечной недостаточности обнаружено, что по мере прогрессирования гемодинамических расстройств концентрация свободного аммиака в крови нарастает.

Таблица 5

Содержание свободного аммиака в сыворотке крови больных инфарктом миокарда с различными стадиями сердечной недостаточности (первый день болезни), мкмоль/л

Статистический показатель	Содержание аммиака в норме	Стадия сердечной недостаточности			
		0	I	II _A	II _B
n	40	59	30	11	5
M	24	322	417	433	470
m	3	12	8	11	28
σ	18	92	43	35	54
P	-	-	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

При сердечной недостаточности I и II_A стадии содержание аммиака в сыворотке крови составило, соответственно, 417 ± 8 мкмоль/л и 433 ± 11 мкмоль/л, что достоверно превышает уровень этого метаболита в крови больных инфарктом миокарда без сердечной недостаточности ($P < 0,001$).

Степень гипераммониемии определяли у 36 больных с острой левожелудочковой недостаточностью. У II_B больных кардиогенным шоком концентрация аммиака в крови при поступлении в отделение оказалась равной 755 ± 21 мкмоль/л и возросла до 820 ± 16 мкмоль/л на второй день болезни. У 25 больных инфарктом миокарда аммиак крови определяли в период развития клинической картины отёка лёг-

ких. Содержание сывороточного аммиака равнялось 960 ± 44 мкмоль/л, причем в 17 случаях, которые закончились летально, концентрация аммиака в крови превышала 1000 мкмоль/л.

Таким образом, гипераммониемия при инфаркте миокарда имеет определённое значение в патогенезе развития острой и хронической сердечной недостаточности, что подтверждает результаты исследований Е.И. Чазова и соавт. (1972, 1973), Х.А. Хани (1972, 1973), Я.И. Коца и соавт. (1976), T. Watanabe и соавт. (1969).

В связи с этим представлялось актуальным клиническое изучение корректоров азотистого метаболизма, в частности аминокислотных соединений, которые активируют реакции детоксикации аммиака.

Обнаружено, что у больных, леченных глутаминовой кислотой, после введения препарата содержание аммиака в крови снизилось с 355 ± 88 мкмоль/л до 160 ± 41 мкмоль/л ($P > 0,05$) в I-й день болезни, с 275 ± 22 мкмоль/л до 94 ± 15 мкмоль/л ($P < 0,001$) на 3 день и с 187 ± 34 мкмоль/л до 100 ± 20 мкмоль/л ($P < 0,05$) на 7 день.

Применение аспарагината калия и магния (см. рис. 2) приводит к более равномерному снижению содержания аммиака с 420 ± 28 мкмоль/л в I день болезни до 145 ± 17 мкмоль/л на 7 день. Возможно, это связано с тем, что аспарагиновая кислота не только активно аминирована, как и глутаминовая, но и более эффективно стимулирует другие механизмы нейтрализации цитотоксического метаболита. Одной из таких реакций может быть мочевинообразование.

Исследование сывороточного содержания мочевины и её суточной экскреции с мочой у больных инфарктом миокарда показало,

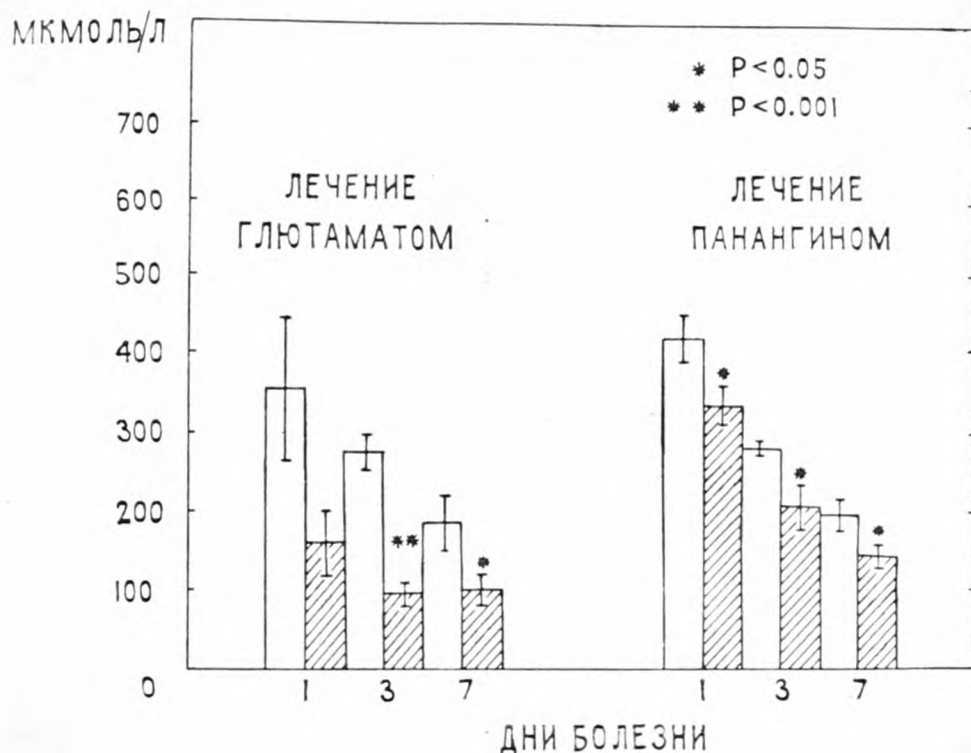


Рис. 2. Влияние глутамата и панангина на уровень аммиака крови ($M \pm m$) у больных инфарктом миокарда: светлые столбцы - до введения препарата, заштрихованные столбцы - после введения препарата

что в контрольной группе обследованных отмечается снижение мочевины крови в первые сутки заболевания до $3,1 \pm 0,4$ ммоль/л ($P < 0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц ($5,7 \pm 0,6$ ммоль/л, $n = 19$). В дальнейшем, и в остром, и в подостром периоде инфаркта миокарда уровень мочевины в крови возрастает, однако на 28 и 35 дни не превышает нормальных значений.

На рисунке 3 представлены результаты исследования влияния аминокислотных препаратов на уровень мочевины крови при инфаркте миокарда.

Под влиянием глутамата содержание мочевины в крови возросло с $4,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,05$) в I день заболевания до $7 \pm 0,3$

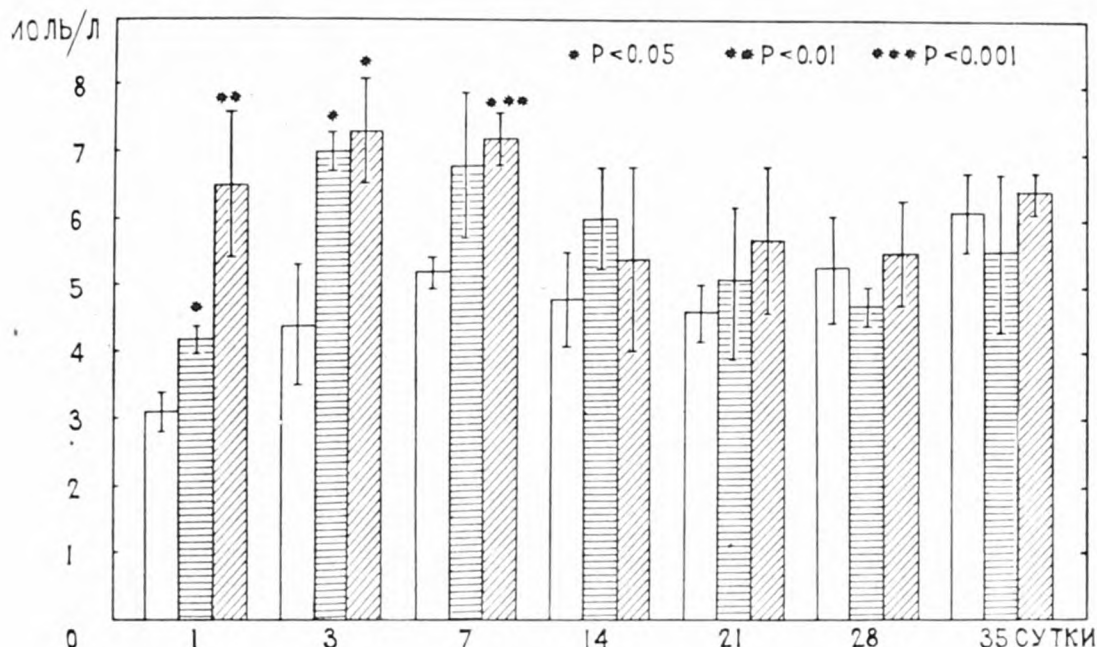


Рис. 3. Содержание мочевины ($M \pm m$) в сыворотке крови больных инфарктом миокарда: □ - контроль, ▨ - лечение глутаматом, ▩ - лечение панангином

ммоль/л ($P < 0,05$) на 3 день и до $6,8 \pm 1,1$ ммоль/л ($P > 0,05$) на 7 день. Наиболее значительно активизирует синтез мочевины в организме панангин. Концентрация мочевины у больных третьей группы после лечения аспарагинатом калия и магния на 1, 3, 7 дни инфаркта миокарда составили соответственно $6,5 \pm 1,1$ ммоль/л ($P < 0,01$), $7,3 \pm 0,8$ ммоль/л ($P < 0,05$) и $7,2 \pm 0,4$ ммоль/л ($P < 0,001$).

Повышение мочевины крови после лечения глутаматом и солями аспартата не связано с угнетением мочевого экскреции этого метаболита.

Из приведённой таблицы 6 видно, что после курса лечения глутаминовой кислотой и панангином выделение мочевины с мочой не только не снижается, а даже повышается.

Таким образом, при инфаркте миокарда под действием аминокислотных препаратов снижается содержание свободного аммиака в крови, что сочетается с активацией мочевинообразования в организме.

Угнетение синтеза мочевины при инфаркте миокарда должно сопровождаться изменением активности ферментов орнитинового цикла. По мнению Л.И.Кательнической (1975), о степени угнетения или активации цикла синтеза мочевины в печени можно судить по сывороточной активности ферментов, участвующих в орнитиновом цикле. Оказалось, что чем сильнее при инфаркте миокарда подавляется синтез мочевины, тем значительнее выделение субстратных ферментов из печени в кровеносное русло, а снижение ферментативной активности крови свидетельствует об активации реакций мочевинообразования.

Таблица 6

Распределение больных инфарктом миокарда по величине суточной экскреции мочевины с мочой (7 день инфаркта миокарда)

Группа больных	Количество обследо- ванных	Суточное выделение мочевины с мочой		
		пониженное	повышенное	нормальное
I	42	35 (83%)	5 (12%)	2 (5%)
II	55	22 (40%)	33 (60%)	-
III	40	7 (18%)	37 (82%)	-

Обследовано 114 больных инфарктом миокарда. Активность аргиназы выражали в мкг гидролизованного аргинина (Арг) за 1 час инкубации при пересчете на 1 мл сыворотки крови. Активность орнитинтранскарбамилазы рассчитывали в условных единицах. Одна единица активности орнитинтранскарбамилазы равна 1 мкг азота аммиака, выделенного из 0,5 мл сыворотки при 37° С за 24 часа.

Выявлено, что у больных инфарктом миокарда в 84% случаев в остром периоде заболевания активность аргиназы выше нормы. Повышение активности аргиназы в сыворотке крови происходит через 8-20 часов от начала развития болевого синдрома, достигает максимума через 36-48 часов и снижается в течение 7-10 дней. Если в крови практически здоровых лиц активность аргиназы составляет 943 ± 117 мкг Арг/мл/час, то в остром периоде инфаркта миокарда она достигает 2357 ± 125 мкг Арг/мл/час ($P < 0,001$).

Активность орнитинтранскарбамилазы сыворотки крови в норме колеблется в пределах 0,8-2,4 ед. (И.Тодоров, 1968). По нашим данным, сывороточная активность орнитинтранскарбамилазы равняется $1,2 \pm 0,04$ ед.

У 61% обследованных нами больных в первые сутки инфаркта миокарда активность орнитинтранскарбамилазы повышается в 2-2,5 раза, достигая максимума через 12-24 часа от начала заболевания, и постепенно снижается в течение 3-5 суток.

При исследовании активности ферментов орнитинового цикла в динамике (рис.4) выявлено, что у лиц контрольной группы активность аргиназы к седьмому дню заболевания несколько снижается - с 2357 ± 125 мкг Арг/мл/час до 1920 ± 184 мкг Арг/мл/час ($P > 0,05$).

При введении глютаминовой кислоты больным второй группы отмечается достоверное снижение аргиназной активности сыворотки крови с 2029 ± 116 мкг Арг/мл/час до 1340 ± 72 мкг Арг/мл/час на седьмой день болезни ($P < 0,001$). У больных третьей группы, которым в течение первой недели внутривенно вводили панангин, активность аргиназы снизилась с 2688 ± 53 мкг Арг/мл/час до 811 ± 145 мкг Арг/мл/час ($P < 0,01$).

Таким образом, у больных инфарктом миокарда активность аргиназы в сыворотке крови после лечения глутаматом и аспарагинатом калия и магния достоверно снижается на 7 день болезни.

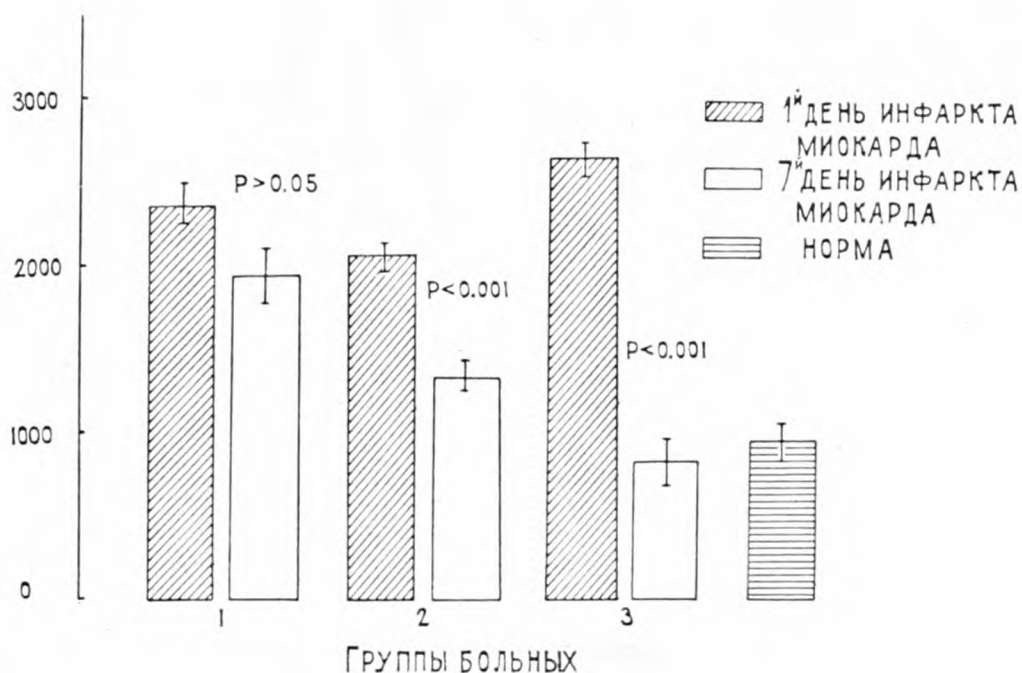


Рис. 4. Изменение аргиназной активности сыворотки крови ($M \pm m$) у больных контрольной (I) группы, леченных глутаматом (2) и панангином (3)

Активность орнитинтранскарбамилазы крови после лечения аминокислотными препаратами при сравнении с контрольной группой обследованных достоверно не изменилась.

Из приведённых результатов видно, что при инфаркте миокарда угнетаются реакции мочевинообразования в печени, что, по-видимому, является одной из причин развития гипераммониемии. Снижение содержания свободного аммиака в сыворотке крови под действием экзогенных аминокислот сопровождается активацией орнитинового цикла и усилением выведения азота аммиака с мочой в виде мочевины.

4.2. Креатинин, креатин, мочевая кислота крови и их суточное выведение с мочой у больных инфарктом миокарда

Креатинин — 1-метилгликоциамидин — является химическим соединением, для синтеза которого используются амидные группы аргинина, глицина и метильная группа метионина. Из этих аминокислот в печени и почках образуется креатин, продуктом дегидратирования которого является креатинин.

Содержание креатинина у практически здоровых лиц, обследованных нами, составило в среднем $61,9 \pm 3,8$ мкмоль/л ($n = 34$).

Определение уровня креатинина в сыворотке крови и моче было проведено у 94 больных инфарктом миокарда.

Таблица 7

Распределение больных инфарктом миокарда ($n = 94$) по уровню креатинина крови в зависимости от сроков заболевания

Сроки исследования (дни болезни)	Уровень креатинина, мкмоль/л		
	пониженный	повышенный	в пределах нормы
I	15	53	26
3	11	55	28
7	9	42	43
14	9	31	54
21	7	18	69
28	7	3	84
35	7	3	84

Из данных, представленных в таблице 7, следует, что в остром периоде заболевания повышение уровня креатинина отмечается в большинстве случаев. Средний уровень креатинина в сыворотке крови больных инфарктом миокарда показан на рисунке 5.

Из рисунка 5 видно, что в первый день болезни гиперкреати-

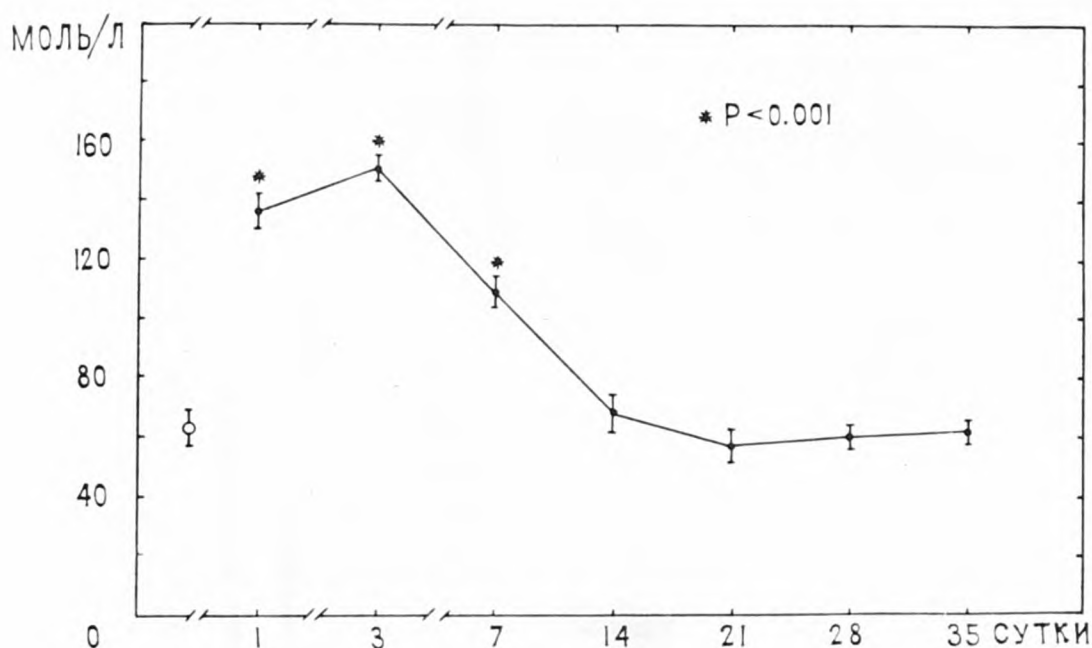


Рис. 5. Динамика сывороточного содержания креатинина ($M \pm m$) у больных инфарктом миокарда: светлый кружок - содержание в норме

нинемия достигает $136,7 \pm 5,3$ мкмоль/л ($P < 0,001$), на 3 день - $151,5 \pm 4,1$ мкмоль/л ($P < 0,001$), на 7 день - $109,7 \pm 4,8$ мкмоль/л ($P < 0,001$). На 14, 21, 28 и 35 дни инфаркта миокарда содержание креатинина в крови данной группы больных практически не меняется и соответствует нормальным величинам.

Суточная моченая экскреция креатинина также зависит от стадии инфаркта миокарда.

Из таблицы 8 видно, что моченая экскреция креатинина достоверно снижена только на третий день болезни.

Как известно, креатинин относится к беспороговым веществам, то есть выделяется только клубочками и не всасывается в почечных канальцах. Не исключено, что снижение выделения креатинина с мочой имеет определённое значение в возникновении гиперкреатининемии.

Таблица 8

Содержание креатинина в моче больных инфарктом миокарда, моль/сут.

Статистический показатель	Норма	Сроки исследования (дни болезни)					
		3	7	14	21	28	35
n	34	44	44	44	44	44	44
M	7,2	4,1	4,9	6,3	8,2	6,1	6,9
m	1,4	0,5	0,7	1,5	1,1	0,9	1,1
σ	8,2	3,3	4,6	9,9	7,3	6,0	7,3
P	-	<0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Нами изучено содержание в крови предшественника креатинина — креатина. Результаты исследования представлены на рисунке 6. Как видно из рисунка, в остром периоде инфаркта миокарда креатин в крови достоверно снижается на 1 и 3 дни болезни.

Таким образом, механизм гиперкреатининемии не определяется повышенным синтезом креатинина из метионина, глицина и аргинина. Не исключено, что при остром инфаркте миокарда повышение содержания креатинина крови происходит вследствие развития короткого олиго-анурического синдрома, носящего рефлексорный характер (А.С.Мнушкин, Л.И.Богданова, 1968; В.А. Кишенец, 1974; В.А. Рыков, 1975, 1978), что приводит к снижению клубочковой фильтрации. Есть данные, которые указывают на возможность образования креатинина из креатинфосфата особой реакцией отщепления фосфорной кислоты без гидролиза с непосредственным образованием креатинина (А.М.Алексеева, 1951; В.Н. Топарская, 1970).

Мы не ставили целью исследовать причины уменьшения креатина сыворотки крови при инфаркте миокарда. Однако полученные

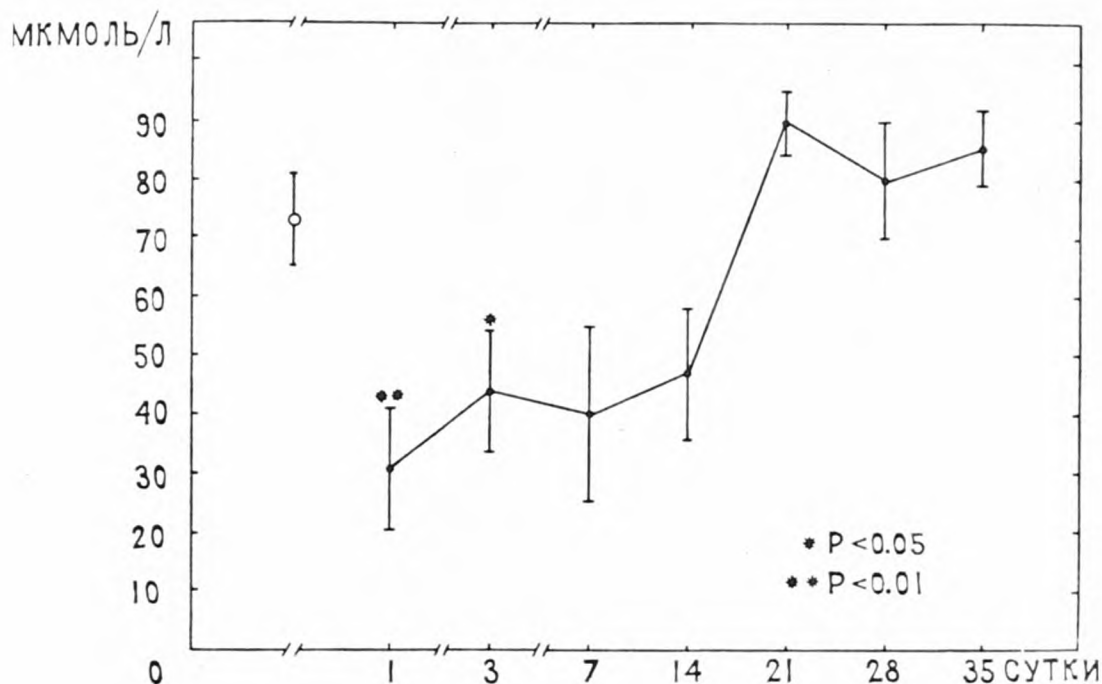


Рис. 6. Уровень сывороточного креатина ($M \pm m$) в различные сроки инфаркта миокарда. Условные обозначения те же, что и на рис.5

результаты представляют интерес в свете новых представлений о роли креатинфосфокиназных реакций в энергетическом обеспечении мышечных клеток. Оказалось, что сила сокращения сердечной мышцы коррелирует не с изменением внутриклеточного АТФ, а с изменением содержания креатинфосфата, которое зависит от концентрации креатина (В.А. Сакс и др., 1979; M.W.Seraydarian, L. Artaza, 1976). Е.Е.Рау и соавт. (1979) обнаружен защитный эффект на ишемизированный миокард одного из предшественников креатина — аргинина. Учитывая это, мы считаем перспективным дальнейшее изучение обмена креатина у больных инфарктом миокарда.

Мочевая кислота — 2, 6, 8-триоксипурин — является конечным продуктом распада пуриновых оснований, входящих в состав

белков - нуклеопротеидов. Исследования по определению мочевой кислоты у больных инфарктом миокарда представлены на рисунке 7.

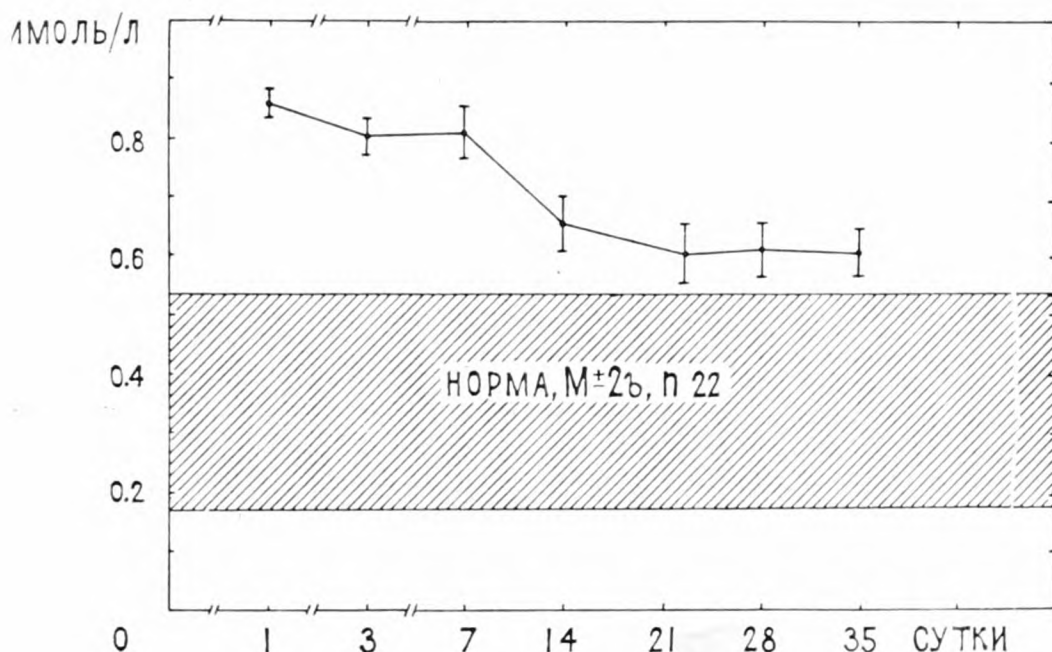


Рис. 7. Динамика уровня мочевой кислоты крови ($M \pm m$) при инфаркте миокарда

В остром периоде заболевания концентрация сывороточной мочевой кислоты оказалась высокой и достигала $0,86 \pm 0,020$ ммоль/л. Несмотря на некоторое снижение этого метаболита в подостром периоде и стадии рубцевания, на 35 день инфаркта миокарда гиперурикемия сохраняется.

Введение глутамата и панангина изменяет содержание мочевой кислоты в крови. Как видно на рисунке 8, у больных, леченных панангином, на 3 и 7 дни инфаркта миокарда концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови была достоверно меньше, чем в контрольной группе обследованных. Эффект глутамата оказался

недостоверным.

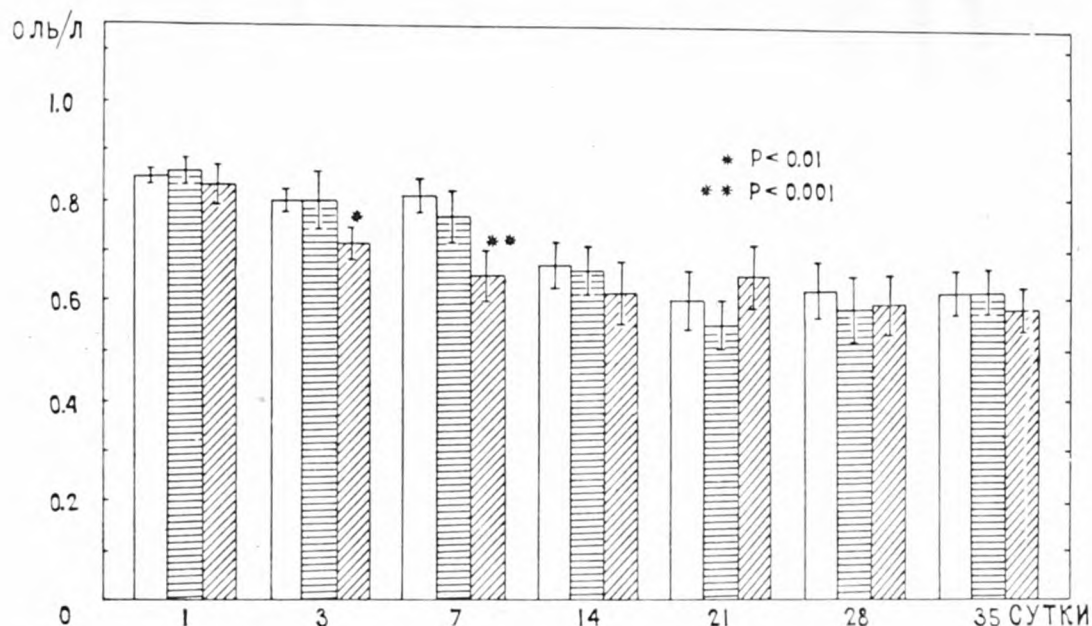


Рис. 8. Изменение содержания мочевой кислоты в крови под влиянием лечения. Обозначения те же, что и на рис. 3.

Не исключено, что аспарагинат калия и магния угнетает процессы катаболизма пуриновых оснований и это приводит к уменьшению образования мочевой кислоты.

При исследовании мочевой экскреции этого соединения обнаружено, что суточное выведение мочевой кислоты у больных, леченных панангином, увеличено (рис.9). По-видимому, при введении панангина уменьшается содержание молочной кислоты в крови больных инфарктом миокарда (Д.Растенене, 1972; Б.П.Соколов и др., 1972), а, как известно, лактат повышает реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах (R.Chirillo, P.Taschi, 1970).

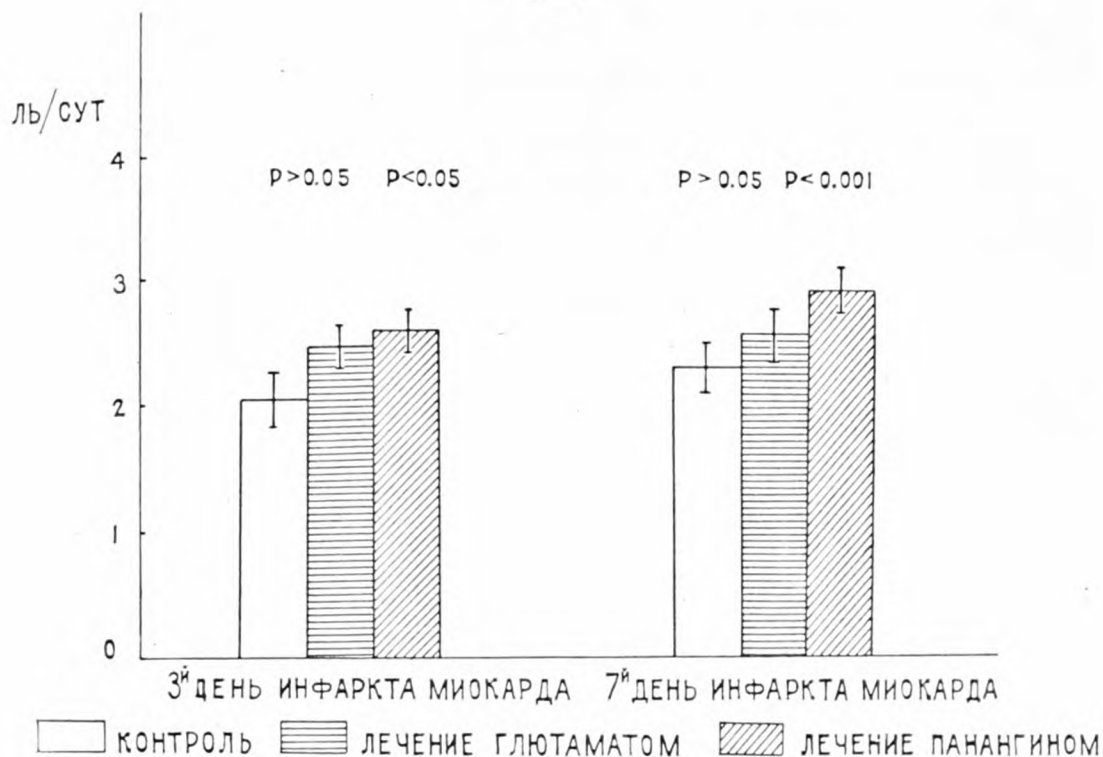


Рис. 9. Суточное выделение мочевой кислоты с мочой ($M \pm m$) у больных инфарктом миокарда

Для подтверждения этого положения исследовалось содержание молочной кислоты в сыворотке крови больных инфарктом миокарда до и после лечения глутаматом или панангином (1 и 7 дни болезни).

У 47 доноров, которые составили группу здоровых лиц, в венозной крови содержалось $1,1 \pm 0,02$ ммоль/л лактата.

У больных контрольной группы ($n = 35$) уровень молочной кислоты в крови составил $3,27 \pm 0,15$ ммоль/л в 1 день инфаркта миокарда ($P < 0,001$) и $3,16 \pm 0,24$ ммоль/л на 7 день ($P < 0,001$). Таким образом, для острого периода инфаркта миокарда характерна гиперлактатцидемия, причем тенденции к снижению лактата в крови к седьмому дню заболевания не обнаружено.

После лечения глутаматом ($n = 31$) концентрация молочной кислоты снизилась с $3,4 \pm 0,11$ ммоль/л до $2,05 \pm 0,09$ ммоль/л ($P < 0,001$). Панангин наиболее эффективно снижает накопление лактата в крови. У больных III группы ($n = 42$) после лечения аспарагинатом калия и магния содержание молочной кислоты в крови уменьшается с $3,22 \pm 0,15$ ммоль/л в I день инфаркта до $1,73 \pm 0,24$ ммоль/л на 7 день ($P < 0,001$).

Снижение концентрации молочной кислоты в крови сопровождается увеличением суточного выделения мочевой кислоты с мочой. На рисунке 9 представлены результаты исследования содержания мочевой кислоты в суточном количестве мочи на 3 и 7 дни инфаркта миокарда у больных I, II и III групп.

Выявлено, что панангин достоверно повышает суточное выделение почками мочевой кислоты на 3 и 7 дни болезни.

Таким образом, уменьшение степени гиперурикемии у больных инфарктом миокарда, леченных панангином, связано с угнетением реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах в результате снижения содержания молочной кислоты в крови.

4.3. Метаболизм свободных аминокислот, участвующих в реакциях нейтрализации аммиака; влияние экзогенного глутамата и аспартата

Содержание свободных аминокислот сыворотки крови изучено у 42 больных контрольной группы, 33 человек, леченных глутаматом, и 35 человек, леченных панангином.

Полученные результаты представлены в таблице 9.

Как видно из таблицы, уровень большинства сывороточных аминокислот в остром периоде инфаркта миокарда снижается, а в подостром периоде и в стадии рубцевания постепенно нормализуется. В I день инфаркта миокарда резко снижается концентрация

Содержание свободных аминокислот ($M \pm m$) в сыворотке крови больных
инфарктом миокарда, ммоль/л

Амино- кислоты	Содержание в норме	Сроки исследования (дни болезни)						
		I	3	7	14	21	28	35
Лизин	301,5 $\pm$ 19,1	215,2 $\pm$ 10,7 ***	194,3 $\pm$ 22,1 ***	208,1 $\pm$ 19,3 ***	320,6 $\pm$ 11,9	266,5 $\pm$ 17,1	249,0 $\pm$ 11,5 *	315,6 $\pm$ 22,1
Гистидин	129,4 $\pm$ 10,2	72,4 $\pm$ 13,8 ***	70,6 $\pm$ 18,8 **	102,5 $\pm$ 10,1	136,0 $\pm$ 23,3	110,8 $\pm$ 14,4	135,4 $\pm$ 12,7	119,4 $\pm$ 7,7
Аргинин	115,6 $\pm$ 6,1	42,6 $\pm$ 9,1 ***	59,1 $\pm$ 16,5 **	82,3 $\pm$ 5,5 ***	115,1 $\pm$ 20,2	100,2 $\pm$ 11,9	112,6 $\pm$ 5,1	109,1 $\pm$ 6,3
Глицин	98,2 $\pm$ 3,7	73,4 $\pm$ 14,6	55,8 $\pm$ 12,7 **	65,4 $\pm$ 6,1 ***	84,6 $\pm$ 3,1 **	126,7 $\pm$ 15,5	91,7 $\pm$ 13,8	104,5 $\pm$ 11,8
Серин	95,4 $\pm$ 8,8	77,1 $\pm$ 15,9	106,4 $\pm$ 4,6 ***	100,3 $\pm$ 3,7 ***	95,6 $\pm$ 15,1	111,4 $\pm$ 7,6	103,6 $\pm$ 12,7	92,0 $\pm$ 5,4
Цистин	104,1 $\pm$ 6,3	122,0 $\pm$ 8,3	45,8 $\pm$ 11,6 ***	59,1 $\pm$ 3,3 *	117,2 $\pm$ 20,6	101,8 $\pm$ 5,2	98,6 $\pm$ 4,1	93,2 $\pm$ 11,7
Аспартат	95,7 $\pm$ 5,2	118,1 $\pm$ 10,5 ***	122,5 $\pm$ 3,3 *	113,6 $\pm$ 4,9 **	84,4 $\pm$ 9,5 **	87,4 $\pm$ 6,6	92,5 $\pm$ 7,3	106,8 $\pm$ 13,5
Глутамат	136,4 $\pm$ 14,1	81,4 $\pm$ 5,5 *	100,0 $\pm$ 11,4	100,5 $\pm$ 8,1	91,7 $\pm$ 5,5 *	91,7 $\pm$ 5,5	127,3 $\pm$ 13,5	139,1 $\pm$ 3,5
Треонин	150,2 $\pm$ 11,8	105,3 $\pm$ 13,8	129,6 $\pm$ 5,7 ***	133,5 $\pm$ 10,5 **	116,3 $\pm$ 8,1 **	132,4 $\pm$ 15,6	146,5 $\pm$ 11,2	163,5 $\pm$ 14,5

Продолжение таблицы 9

Амино- кислоты	Содержание в норме	Срок исследования (дни болезни)						
		I	3	7	14	21	28	35
Аланин	316,7±22,1	277,2±5,6	216,3±4,6 ^{**}	243,2±9,5	255,0±4,3 [*]	303,1±17,4 [*]	355,4±20,3	285,1±16,7
Тирозин	83,4±6,6	55,9±8,4 ^{***}	61,5±4,1 ^{***}	83,4±10,6 ^{**}	105,6±9,2 ^{**}	118,0±12,5	91,0±14,5	91,3±5,2
Триптофан	52,9±2,3	23,7±8,1	19,9±6,5	40,2±3,5 [*]	34,1±5,5	52,4±7,1 [*]	48,2±6,7	64,1±7,8
Метионин	31,3±5,8	35,4±3,3 ^{**}	37,4±2,8	46,1±0,8	25,7±4,1	18,2±1,6 [*]	33,5±6,8	41,5±2,1
Валин	231,1±19,3	307,6±15,2	270,5±21,1	238,5±17,4	238,3±20,4	280,5±14,3	290,0±15,1 [*]	243,3±25,1
Лейцин	190,4±15,2	169,2±17,8	205,4±13,6	190,1±20,6	183,7±13,1	181,1±19,7	167,3±14,8	175,4±13,3
Фенил- аланин	104,9±10,6	107,5±9,1	104,8±11,2	95,5±7,1	117,5±16,2	121,8±6,5	115,9±16,7	110,0±4,1
Глютамин	245,1±18,8	116,2±5,3 ^{***}	200,6±14,7	218,0±8,3	256,4±21,7	193,7±10,6 [*]	233,1±17,5	215,0±12,9

*P < 0,05

** P < 0,01

*** P < 0,001

лизина, глицина, аргинина, глутамата, тирозина, глутамина. Содержание метионина, аспартата превышает значения, полученные в группе здоровых лиц. На 3, 7 дни заболевания значительным становится дефицит в сыворотке глицина, серина, цистина, треонина, аланина; уровень метионина и аспартата остаётся высоким. С 14 дня начинается восстановление содержания свободных аминокислот и на 35 день инфаркта миокарда достоверных отклонений концентрации сывороточных аминокислот от нормы не обнаружено.

В эритроцитах крови удалось идентифицировать и количественно определить только четыре аминокислоты: глутамин, глутамат, аспартат, аланин. В I день инфаркта миокарда обнаружено резкое снижение внутриэритроцитарного содержания аспартата, а также глутамина и аланина, содержание глутамата было выше нормы (см. табл.10). На 3 день концентрация глутамина в эритроцитах оказалась выше нормальных значений, уменьшился дефицит аспартата, аланина, снизилось содержание глутамата. На 7, 14, 21 и 28 дни отмечается тенденция к повышению в эритроцитах содержания глутамина, глутамата и к снижению аланина. Концентрация аспартата на 14 день еще сохраняется достоверно ниже нормальных значений.

Таким образом, при инфаркте миокарда развивается выраженный дисбаланс свободных аминокислот как в сыворотке крови, так и в эритроцитах. Обращает внимание динамика содержания аминокислот, участвующих в реакциях нейтрализации аммиака и цикле синтеза мочевины. Обнаружено снижение глутамата и его амида в сыворотке крови при повышении внутриэритроцитарного содержания глутамата. На I и 3 дни инфаркта миокарда происходит повышение сывороточного аспартата и снижение его внутриэритроцитарной концентрации. На I, 3 и 7 дни болезни и в сыворотке, и в эритроцитах крови падает уровень аланина. Сывороточное содержание предшественника мочевины - аргинина уменьшается.

Таблица 10

Свободные аминокислоты эритроцитов ($\bar{M} \pm m$) при инфаркте миокарда, ммоль/л

Амино- кислоты	Содержание в норме	Сроки исследования (дни болезни)						
		1	3	7	14	21	28	35
Глутамин	318,4 $\pm$ 20,6	226,6 $\pm$ 31,4 P<0,05	390,2 $\pm$ 25,5 P<0,05	354,6 $\pm$ 15,1 P>0,05	293,6 $\pm$ 11,1 P>0,05	426,3 $\pm$ 16,5 P<0,001	350,9 $\pm$ 16,4 P>0,05	309,1 $\pm$ 11,7 P>0,05
Глутамат	136,1 $\pm$ 10,5	185,4 $\pm$ 11,3 P<0,01	156,8 $\pm$ 12,4 P>0,05	173,1 $\pm$ 10,6 P<0,05	156,2 $\pm$ 14,7 P>0,05	160,1 $\pm$ 13,3 P>0,05	143,9 $\pm$ 12,6 P>0,05	128,5 $\pm$ 2,6 P>0,05
Аспартат	131,7 $\pm$ 8,2	27,5 $\pm$ 2,1 P<0,001	74,8 $\pm$ 7,1 P<0,001	103,8 $\pm$ 10,4 P<0,05	89,5 $\pm$ 11,6 P<0,01	165,4 $\pm$ 28,9 P>0,05	130,4 $\pm$ 7,8 P>0,05	161,5 $\pm$ 22,1 P>0,05
Аланин	323,5 $\pm$ 14,1	129,4 $\pm$ 9,6 P<0,001	157,2 $\pm$ 3,6 P<0,001	241,1 $\pm$ 20,5 P<0,001	349,4 $\pm$ 25,1 P>0,05	280,4 $\pm$ 35,8 P>0,05	267,6 $\pm$ 19,3 P<0,05	286,1 $\pm$ 20,4 P>0,05

При введении больным инфарктом миокарда глутаминовой кислоты и панангина наиболее выраженные изменения обнаружены в содержании глутамата, глутамина, аспартата и аргинина.

Как видно из таблицы II, после недельного курса лечения глутаминовой кислотой сывороточное содержание аспартата и глутамата снизилось и составило $91,7 \pm 4,4$ мкмоль/л ($P < 0,01$) и $83,1 \pm 6,1$ мкмоль/л ($P > 0,05$), соответственно. Глутамин и аргинин сыровотки крови, как и в контрольной группе больных, после введения глутаминовой кислоты повышается. Лечение глутаминовой кислотой изменяет метаболизм аланина. Если у контрольных больных аланин сыровотки уменьшается с $277,2 \pm 5,6$ мкмоль/л до $243,2 \pm 9,5$ мкмоль/л ($P < 0,01$), то после введения глутамата содержание аланина возрастает с $211,5 \pm 16,2$ мкмоль/л до $272,3 \pm 14,6$ мкмоль/л ($P < 0,01$). В эритроцитах крови (см. таблицу I2) изменение содержания глутамина, аланина соответствует динамике этих аминокислот у контрольных больных. Обращает внимание достоверное повышение внутриэритроцитарной концентрации глутамата с $134,9 \pm 17,6$ мкмоль/л до $185,2 \pm 14,8$ мкмоль/л ($P < 0,05$).

При лечении инфаркта миокарда панангином содержание глутамата, глутамина, аланина практически не изменилось (см. таблицу II), однако аспартат и аргинин сыровотки крови уменьшились. Возможно, что нагрузка аспарагином калия и магния приводит к повышению потребления эндогенных аспартата и аргинина. Изменение внутриэритроцитарного содержания глутамина, глутамата, аспартата и аланина аналогичны их динамике у контрольной группы обследованных (см. таблицу I2).

Таким образом, под действием глутамата и солей аспартата повышается усвоение в организме эндогенного аспартата, что проявляется снижением его сывороточного содержания и повышением концентрации аспартата в эритроцитах крови. Изменение концент-

Таблица II

Изменение уровня свободных аминокислот в сыворотке крови больных инфарктом миокарда при лечении глутаминовой кислотой (II группа) и панангином (III группа), мкмоль/л

Сывороточные аминокислоты	Группа больных					
	I		2		3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Аспартат	118,1 ± 10,5	113,6 ± 4,9 P > 0,05	134,5 ± 7,2	91,7 ± 4,4 P < 0,001	125,1 ± 5,5	73,4 ± 6,2 P < 0,001
Глутамат	81,4 ± 5,5	100,5 ± 8,1 P > 0,05	106,3 ± 10,8	83,1 ± 6,1 P > 0,05	92,4 ± 13,6	118,5 ± 7,1 P > 0,05
Глутамин	116,2 ± 5,3	218,0 ± 8,3 P < 0,001	154,9 ± 13,6	266,1 ± 15,9 P < 0,001	122,9 ± 17,4	110,8 ± 11,3 P > 0,05
Аланин	277,2 ± 5,6	243,2 ± 9,5 P < 0,01	211,5 ± 16,2	272,3 ± 14,6 P < 0,01	253,6 ± 13,1	219,6 ± 15,2 P > 0,05
Аргинин	42,6 ± 9,1	82,3 ± 5,5 P < 0,001	54,1 ± 3,1	93,6 ± 5,4 P < 0,001	63,2 ± 7,7	38,4 ± 4,5 P < 0,01

Таблица 12

Содержание свободных аминокислот в эритроцитах крови больных инфарктом миокарда после лечения глутаминовой кислотой (II группа) и панангином (III группа), мкмоль/л

Аминокислоты эритроцитов	Группа больных					
	I		II		III	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Глутамин	226,0 $\pm$ 31,4	354,6 $\pm$ 15,1	244,1 $\pm$ 18,5	405,0 $\pm$ 13,1	355,1 $\pm$ 12,4	427,3 $\pm$ 15,3
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
Глутамат	185,4 $\pm$ 11,3	173,1 $\pm$ 14,6	134,9 $\pm$ 17,6	185,2 $\pm$ 14,8	161,8 $\pm$ 23,5	183,4 $\pm$ 16,1
	P > 0,05		P < 0,05		P > 0,05	
Аспартат	27,5 $\pm$ 2,1	103,8 $\pm$ 6,4	31,7 $\pm$ 5,4	123,2 $\pm$ 10,8	21,1 $\pm$ 4,5	107,1 $\pm$ 15,3
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
Аланин	129,4 $\pm$ 9,1	241,1 $\pm$ 20,5	111,7 $\pm$ 23,4	308,2 $\pm$ 16,4	116,3 $\pm$ 12,5	155,2 $\pm$ 12,6
	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,05	

рации глутамата в сыворотке крови было недостоверным, однако под действием экзогенного глутамата его внутриэритроцитарная концентрация возрастает. Лечение глютаминовой кислотой приводит к значительному повышению как внутриклеточного, так и внеклеточного аланина. При введении солей аспарагиновой кислоты почти в два раза снижается сывороточное содержание аргинина, что может косвенно свидетельствовать о потреблении этой аминокислоты для реакций синтеза мочевины.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ВЕЛИЧИНУ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА

Среди многочисленных фармакологических препаратов, способных уменьшать величину ишемического повреждения сердечной мышцы, Б.П. Соколов и соавт. (1972), П.Е. Лукомский, Е.И. Жаров (1973), Т.А. Алиев и соавт. (1975), Р.Г. Оганов и соавт. (1977), P.R.Maroko, E.Braunvald (1976) выделили средства метаболической терапии, т.е. такие соединения, которые оказывают защитное действие на ишемизированный миокард, коррегируя обменные нарушения в сердце.

В последние годы интенсивно изучается влияние на миокард ядерной ДНК (N.Koyama et al., 1980), карнитина (Y.Suzuki et al., 1980; R.Ferrari et al., 1980), аспарагиновой кислоты (P.R.Moret, V.Lutzen, 1977; G.Krieger, H.G.Classen, 1979), α -токоферола (Н.А. Онищенко и соавт., 1980), глюкозы (J.R.Serur et al., 1976; A.Lochner et al., 1976; G.B.Lewis, K.Prasad, 1977) и т.д. По мнению Е.Е.Рау и соавт. (1979), наиболее перспективно клиническое исследование азотистых метаболитов (глютамата, аспартата, аргинина, орнитина), способных восстанавливать функциональную активность сердечной мышцы после аноксии.

В настоящей работе определяли влияние глютамата, смеси калиевой и магниевой солей аспартата на величину ишемического повреждения сердечной мышцы, которая оценивалась по результатам серийного анализа креатинфосфокиназы крови и прекардиального картирования сегмента ST в 35 грудных отведениях ЭКГ.

Серийный анализ сывороточной активности КФК проведён у 88 больных острым инфарктом миокарда. Случаи с клиническими, элек-

трокардиографическими, лабораторными признаками рецидивирования и больные с "выраженной" сердечной недостаточностью из анализа исключались.

Контрольную (I) группу составили 28 пациентов. Во вторую (II) группу - 30 человек - вошли больные, получавшие глутамат, а в третью (III) - 30 человек, леченных панангином.

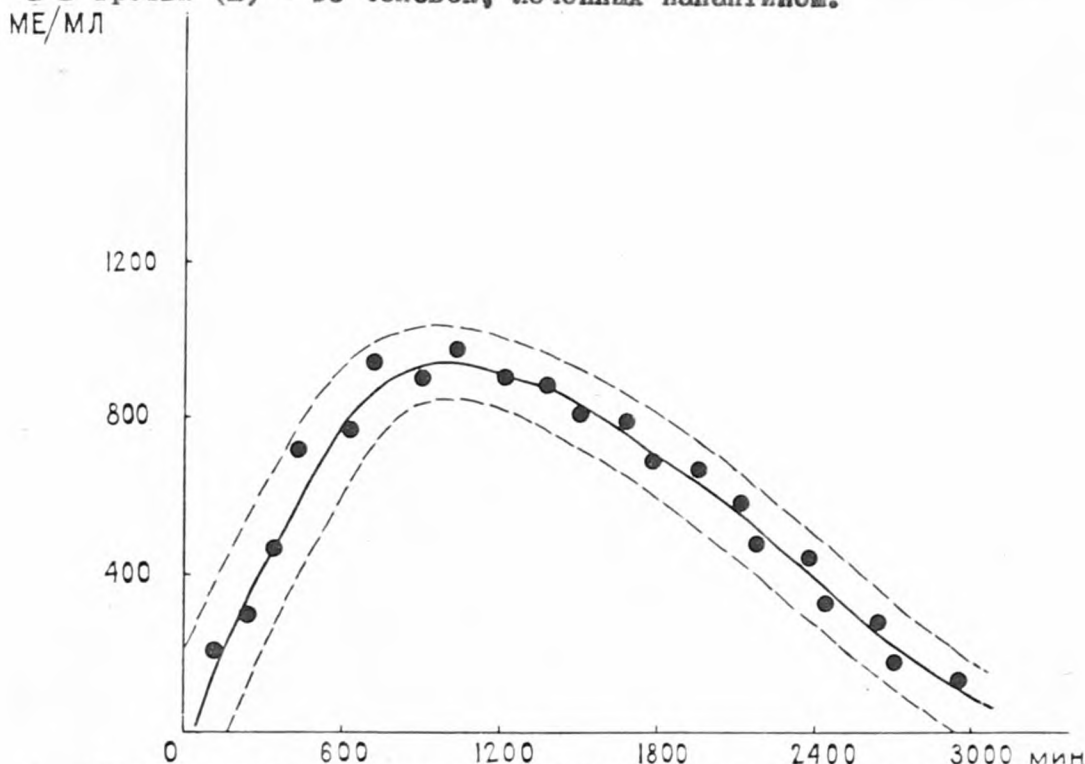


Рис. 10. Изменение активности КФК в сыворотке крови больного контрольной группы. Точки - экспериментально полученные результаты; пунктирная линия - границы интервала в ± 2 сигмы; сплошная линия - прогнозируемая кривая изменения активности фермента, рассчитанная на ЭВМ, по данным первых пяти измерений. Нулевая точка времени совпадает с началом повышения активности фермента свыше 100 МЕ/мл

Обнаружено, что при остром инфаркте миокарда (рис.10) активность КФК сыворотки крови повышается через 6-8 часов от начала заболевания, достигает максимума через 18-24 часа и постепенно снижается в течение 3-4 суток. Наблюдаемая и прогнозируе-

мая кривые активности КФК у всех больных контрольной группы находились в пределах интервала ± 2 сигмы, который определяет статистическую достоверность полученных значений активности КФК.

На рисунке II представлена кумулятивная кривая, отражающая суммарный выход фермента из сердечной мышцы в случае, показанном на рисунке IO.

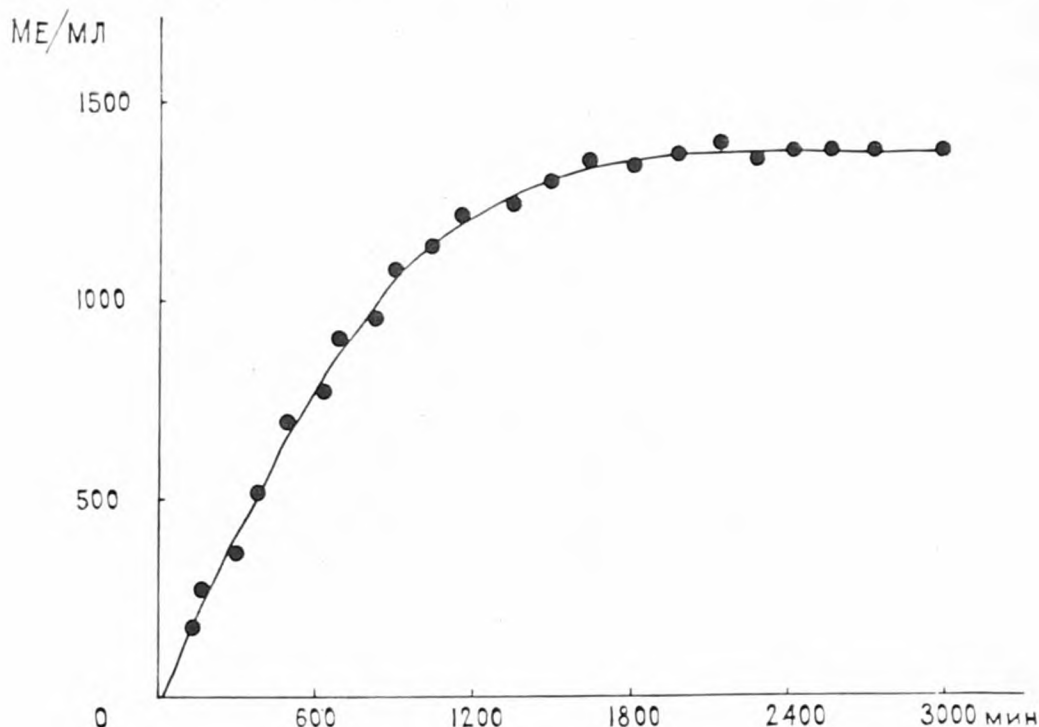


Рис. II. Кумулятивная кривая, отражающая суммарный выход фермента из сердечной мышцы, в случае, показанном на рисунке IO

Рассчитанные на ЭВМ, прогнозируемый и наблюдаемый размеры инфаркта миокарда у больных контрольной группы достоверно не отличаются ($P > 0,05$) и составляют $70,5 \pm 4,8$ г-экв КФК и $73,2 \pm 4,1$ г-экв КФК, соответственно.

Двукратное, через 17 и 21 час, введение глутамата изменяет активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови. У 19 человек

(63,3%) уменьшение активности КФК происходило в течение 30-60 минут после внутривенного капельного вливания препарата, причем кривая наблюдаемой активности КФК выходит за пределы -2 сигмы, т.е. результаты достоверны. У 10 человек (33,4%) уменьшение активности КФК крови было недостоверным. В одном случае активность фермента после введения глутамата продолжала нарастать, однако не выходила за пределы +2 сигмы. На рисунке 12 приведён пример снижения активности КФК под влиянием глутамата.

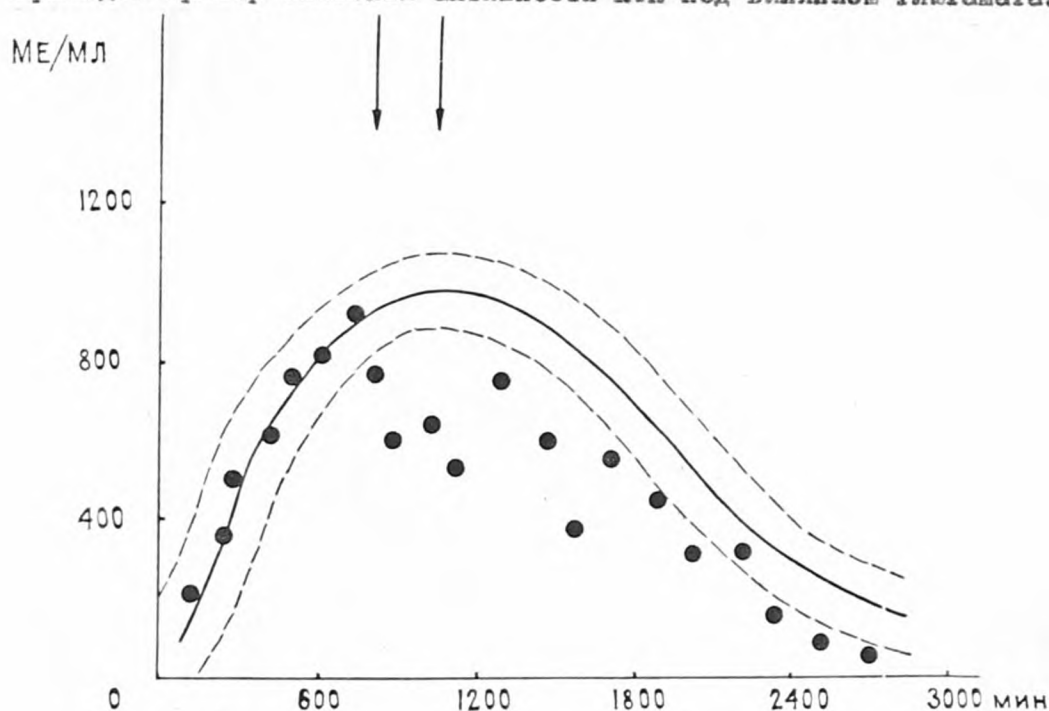


Рис.12. График машинной обработки результатов изменения сывороточной активности КФК больного Б-И В.И., 54 года, номер истории болезни 3.387, после введения глутамата (момент введения показан стрелками). Обозначения те же, что и на рисунке 10

У 63,3% обследованных данной группы падение активности КФК в сыворотке крови после лечения глутаматом на кумулятивной кривой проявляется значительным снижением "плато" суммарного выхода креатинфосфокиназы из сердечной мышцы.

Рассчитанный по суммарной активности креатинфосфокиназы на-

наблюдаемый размер инфаркта миокарда у больных II группы составил $63,7 \pm 2,6$ г-экв КФК, что меньше ($P < 0,05$), чем прогнозируемый размер инфаркта миокарда ($76,1 \pm 5,3$ г-экв КФК).

Таким образом, серийный анализ сывороточной активности КФК крови показывает, что глутамат достоверно уменьшает выделение креатинфосфокиназы из сердечной мышцы, и это определяет уменьшение наблюдаемого размера инфаркта миокарда по отношению к прогнозируемому, рассчитанному по машинной программе Шелл, Собел.

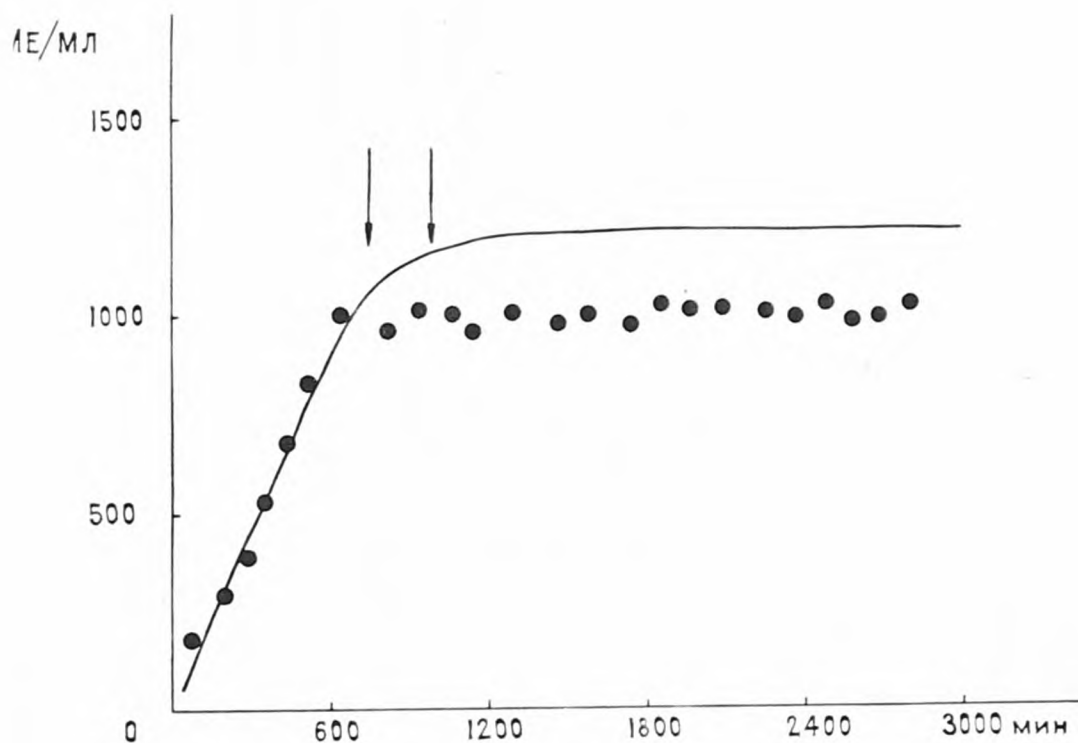


Рис. 13. Кумулятивная кривая уменьшения активности КФК у больного инфарктом миокарда после применения глутамата

Больным III группы внутривенно капельно вводили панангин в дозе 43 мг/кг и 21 мг/кг через 17 и 21 час после развития бо- левого синдрома.

Выявлено, что применение панангина приводит к снижению активности КФК сыворотки крови через 30-60 минут у всех 30 больных, из них у 28 человек (93%) - снижение активности фермента было достоверным. Ниже приведён пример снижения активности КФК сыворотки под влиянием панангина.

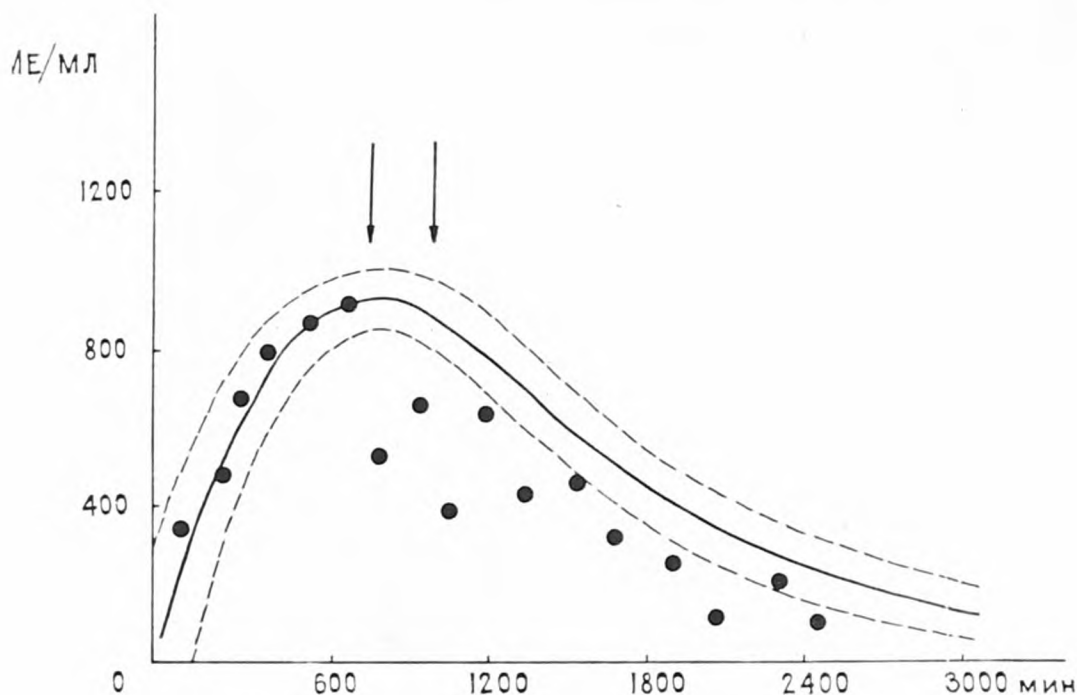


Рис. 14. Изменение активности КФК в сыворотке крови больного Ш-а Ю.П., 41 года, номер истории болезни 578, после двукратного введения панангина. Обозначения те же, что и на рис. 10 и 12

Кумулятивная кривая уменьшения суммарной активности КФК у больного инфарктом миокарда после введения панангина представлена на рисунке 15.

Наблюдаемый размер инфаркта миокарда после лечения равнялся $54,6 \pm 2,2$ г-экв КФК, что достоверно меньше ($P < 0,001$) прогнозируемого размера инфаркта, который составил $69,5 \pm 3,4$ г-экв КФК.

Серийный анализ сывороточной активности КФК доказывает, что

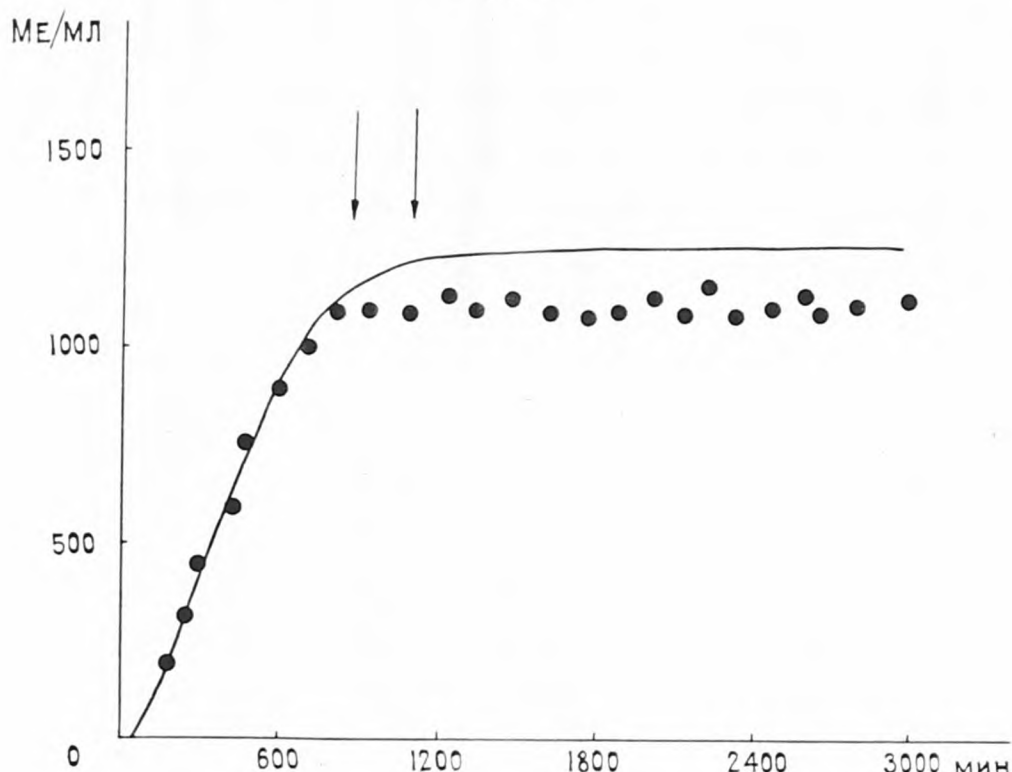


Рис.15. Кумулятивная кривая уменьшения активности КФК под влиянием панангина (в случае, показанном на рисунке I4)

панангин при двукратном применении в остром периоде инфаркта миокарда уменьшает величину ишемического повреждения сердечной мышцы, что проявляется снижением выделения креатинфосфокиназы из миокарда. У больных, леченных панангином, наблюдаемый размер инфаркта миокарда оказался достоверно меньше, чем прогнозируемый, рассчитанный по математической модели и программе Шелл, Собел.

Таким образом, при остром инфаркте миокарда глитаминовая кислота, калий-, магниевая соли аспарагиновой кислоты уменьшают величину ишемического повреждения сердца. Точкой приложения вводимых препаратов, скорее всего, являются обратимо поврежденные мышечные волокна перинфарктной зоны, которые в значительной степени определяют окончательные размеры зоны некроза

(W.E.Shell et al., 1971; B.E.Sobel et al., 1972).

Проведение метаболической терапии, направленной на повышение "выживаемости" миоцитов, уменьшает число необратимо повреждённых мышечных волокон и за счет этого ограничивает распространение инфаркта миокарда. Вероятно, положительный эффект препаратов должен проявляться уменьшением "размеров перинфарктной зоны", для исследования которой анализировали подъём сегмента ST в 35 грудных отведениях ЭКГ.

Методом регистрации множественных отведений ЭКГ с прекардиальной области обследовано 95 больных неосложнённым трансмуральным инфарктом миокарда на передней и передне-боковой стенках левого желудочка сердца. При проведении лечебных мероприятий не назначались препараты с бета-адреноблокирующим действием, антагонисты кальция, периферические вазодилаторы.

Первую, контрольную группу составили 30 человек. Больным второй группы (34 пациента) в течение первой недели заболевания ежедневно внутривенно капельно вводили 1% раствор глутамата по 25 мг/кг. Третью группу из 31 человека составили больные, которые получали семидневный курс лечения панангином по 43 мг/кг на 100 мл физиологического раствора в виде внутривенных инфузий.

Клиническое, электрокардиографическое, лабораторное и рентгенологическое наблюдения позволили исключить из обследованных групп лиц с подозрением на перикардит, острую аневризму левого желудочка, а также случаи рецидивирования инфаркта миокарда.

При регистрации множественных прекардиальных отведений ЭКГ в первые 10 часов от начала заболевания выявлено, что рассматриваемые группы являются достаточно сопоставимыми, так как средние величины $\sum ST, NST, AST, AQS$ у обследованных больных на момент поступления в отделение достоверно друг от друга не

отличаются (табл. I3).

В контрольной группе максимальный подъем сегмента ST на ЭКГ, регистрируемой в 35 грудных отведениях, наблюдался не в первый, а на третий день болезни, что можно объяснить госпитализацией больных уже в первые часы инфаркта миокарда, когда "развивается" элевация сегмента ST над изолинией.

Таблица I3

Исходные результаты прекардиального картирования подъема сегмента ST и комплекса QS у больных острым инфарктом миокарда (первые 10 часов от начала болевого синдрома)

Группа больных	Исследуемые показатели				
	Σ ST, мм	NST, мм	AST, см ²	AQS, см ²	AST/AQS
I	69,5 $\pm$ 6,6	2,2 $\pm$ 0,11	31,5 $\pm$ 1,2	9,2 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 0,1
II	72,4 $\pm$ 10,1	2,1 $\pm$ 0,03	34,5 $\pm$ 1,4	10,3 $\pm$ 1,5	3,4 $\pm$ 0,1
P _{2-I}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
III	63,4 $\pm$ 11,8	2,1 $\pm$ 0,06	30,2 $\pm$ 1,4	11,7 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 0,2
P _{3-I}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Так 24 человека (80%) из I группы поступили в течение первых пяти часов от начала ангинозного приступа, 6 человек (20%) - в последующие 6 - 10 часов.

Значение AST (средняя величина площади регистрации подъема сегмента ST над изолинией) на I и 3 дни заболевания равнялось 31,5 $\pm$ 1,2 см². В дальнейшем AST, Σ ST, NST постепенно снижаются и на 35 день составляют: AST - 18,0 $\pm$ 0,13 см², Σ ST - 10,8 $\pm$ 1,1 мм, NST - 0,6 $\pm$ 0,07 мм. Площадь регистрации комплекса QS на всех сроках исследования практически не изменялась. Коэффициент AST/AQS с максимальных значений в I день

($3,5 \pm 0,1$) снижается до $2,0 \pm 0,1$ на 35 день исследования ($P < 0,001$) /табл. I4/.

У больных, которым вводили глутаминовую кислоту, величина NST на всех сроках исследования имела более низкие значения, чем в контрольной группе, а показатель $\sum ST$ был достоверно меньше только на 3 и 7 дни болезни (табл. I5). Площадь регистрации подъёма сегмента ST (AST) на 3 день составила $25,8 \pm 1,3 \text{ см}^2$ ($P < 0,01$), на 7 день - $22,3 \pm 1,1 \text{ см}^2$ ($P < 0,01$), а на 35 день - $17,1 \pm 1,2 \text{ см}^2$ ($P > 0,05$). Постепенное снижение коэффициента AST/AQS , как и в первой группе больных, происходит за счет величины AST , так как значение AQS практически не меняется. Таким образом, под влиянием лечения наиболее устойчивыми и длительными были изменения величин среднего подъёма сегмента ST над изолинией и площади регистрации подъёма ST-сегмента.

У 22 больных острым инфарктом миокарда на 1, 3, 7 дни болезни регистрировали ЭКГ во множественных прекардиальных отведениях до капельного введения раствора глутамата и сразу после. Как видно из рисунка I6, применение глутамата в дозе 25 мг/кг уменьшает значения $\sum ST$, NST, AST на всех сроках исследования. Наиболее динамичным оказался показатель $\sum ST$ в I день заболевания, когда он снизился с $70,5 \pm 2,4$ мм до $58,6 \pm 1,4$ мм ($P < 0,001$).

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Б-й Ж-в Н.П., 55 лет, история болезни II499, поступил в реанимационное отделение 17.12.1978 г. в 12 часов 15 минут с диагнозом: ишемическая болезнь сердца. Острый трансмуральный инфаркт миокарда на передне-боковой стенке левого желудочка с распространением на верхушку и боковую стенку. Атеросклеротический кардиосклероз.

Таблица 14

Результаты картирования подъема сегмента ST и комплекса QS у больных контрольной группы по данным 35 прекардиальных отведений электрокардиограммы

Анализируемые показатели	Сроки исследования (дни болезни)						
	I	3	7	14	21	28	35
$\Sigma ST, \text{мм}$	69,5 $\pm$ 6,6	73,6 $\pm$ 4,5	52,8 $\pm$ 4,0	50,6 $\pm$ 2,3	44,9 $\pm$ 2,2	27,5 $\pm$ 1,6	10,8 $\pm$ 1,1
P		> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001
NST, мм	2,2 $\pm$ 0,11	2,3 $\pm$ 0,05	2,0 $\pm$ 0,04	2,3 $\pm$ 0,04	2,4 $\pm$ 0,02	1,5 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,06
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
AST, см ²	31,5 $\pm$ 1,2	31,5 $\pm$ 1,2	26,4 $\pm$ 0,7	22,0 $\pm$ 0,6	18,4 $\pm$ 0,13	18,0 $\pm$ 0,15	18,0 $\pm$ 0,13
P		-	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
AQS, см ²	9,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,4	9,0 $\pm$ 0,3
P		-	-	-	-	-	-
AST/AQS	3,5 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1
P		> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001

P - статистическая достоверность различий с результатами исследования в I-й день болезни

Таблица 15

Изменения электрокардиограммы (по данным 35 прекардиальных отведений) у больных, леченных глутаматом

Анализиру- емые пока- затели	Сроки исследования (дни болезни)						
	I	3	7	14	21	28	35
Σ ST, мм	72,4 $\pm$ 10,1	54,9 $\pm$ 3,8	38,2 $\pm$ 4,1	35,6 $\pm$ 7,2	25,4 $\pm$ 9,4	19,6 $\pm$ 4,3	11,2 $\pm$ 2,9
P	> 0,05	< 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
NST, мм	2,1 $\pm$ 0,03	2,1 $\pm$ 0,01	1,7 $\pm$ 0,06	1,6 $\pm$ 0,24	1,4 $\pm$ 0,27	1,1 $\pm$ 0,13	0,5 $\pm$ 0,08
P	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,05
AST, см ²	34,5 $\pm$ 1,4	25,8 $\pm$ 1,3	22,3 $\pm$ 1,1	21,9 $\pm$ 1,5	18,6 $\pm$ 1,4	17,3 $\pm$ 1,4	17,1 $\pm$ 1,2
P	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
AQS, см ²	10,3 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,5	9,8 $\pm$ 0,3	9,8 $\pm$ 0,3
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
AST/AQS	3,4 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1
P	> 0,05	< 0,001	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001

P - статистическая достоверность различий с результатами контрольных исследований в те же дни болезни (см. таблицу 14)

Жалобы на резкие, сжимающие боли за грудиной, чувство удушья, страх смерти. Заболел остро, когда 17 декабря в 5 часов 30 минут внезапно появились резкие боли в области сердца.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. Границы относительной сердечной тупости перкуторно в норме. Тоны сердца глухие, ритмичные, артериальное давление 20,0/13,3 кПа (150/100 мм рт.ст.), пульс 64 в минуту. Дыхание везикулярное, 16 в минуту. Печень не увеличена, отёков нет.

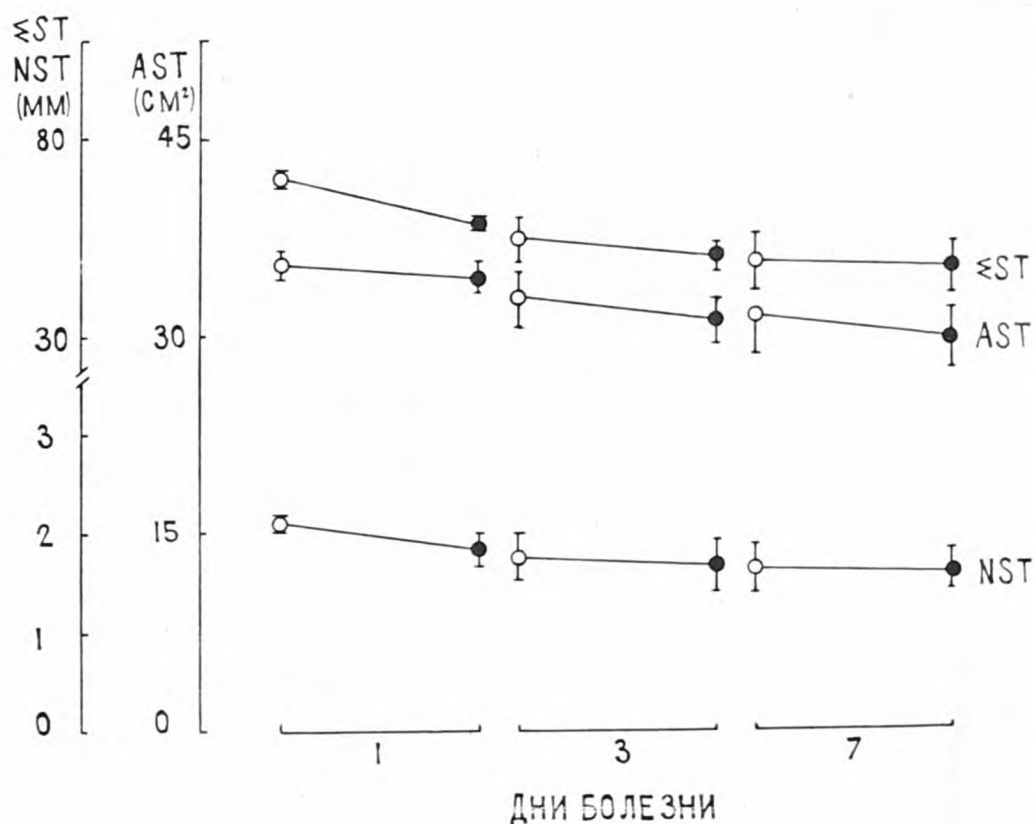


Рис. 16. Динамика сегмента ST под влиянием глутамата при регистрации множественных грудных отведений ЭКГ:

○ - до введения, ● - после введения

ЭКГ: ритм синусовый. Электрическая ось сердца отклонена влево за счет позиции. Признаки острого трансмурального инфар-

кта миокарда на передне-боковой стенке левого желудочка с распространением на верхушку и межжелудочковую перегородку.

Анализ крови: эритроцитов $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин - 9,18 ммоль/л, лейкоцитов $11,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 6 мм/час.

Холестерин крови 5,7 ммоль/л, бета-липопротеиды 7,8 г/л. Дифенилаламиновая проба 0,230 ед, реакция на С-реактивный белок резко положительная.

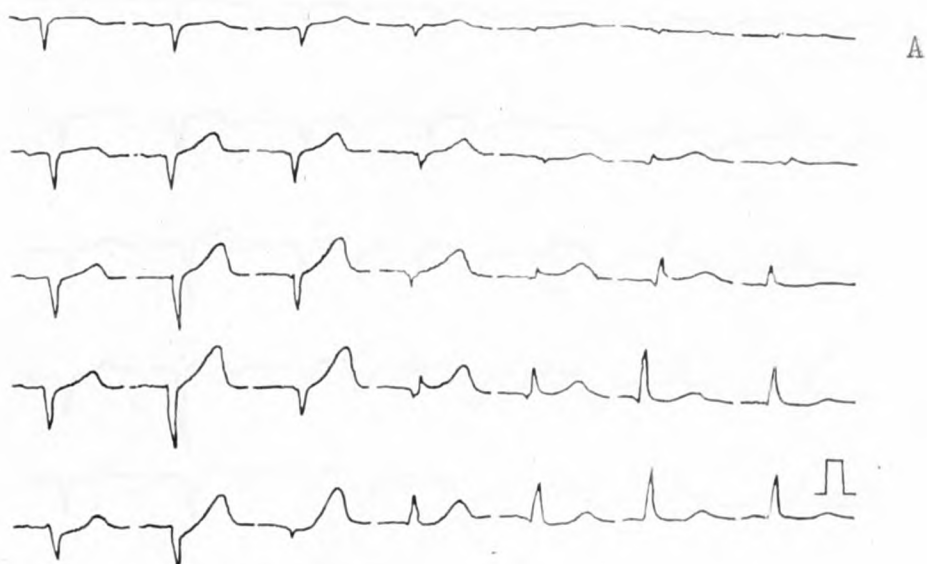
В течение первых семи дней заболевания больному вводили 1% раствор глютаминовой кислоты по 250 мл внутривенно.

Прогнозируемый размер инфаркта миокарда, рассчитанный по результатам серийного анализа сывороточной активности КФК, равнялся 71 г-экв КФК, а наблюдаемый размер инфаркта оказался меньше и составил 65 г-экв КФК.

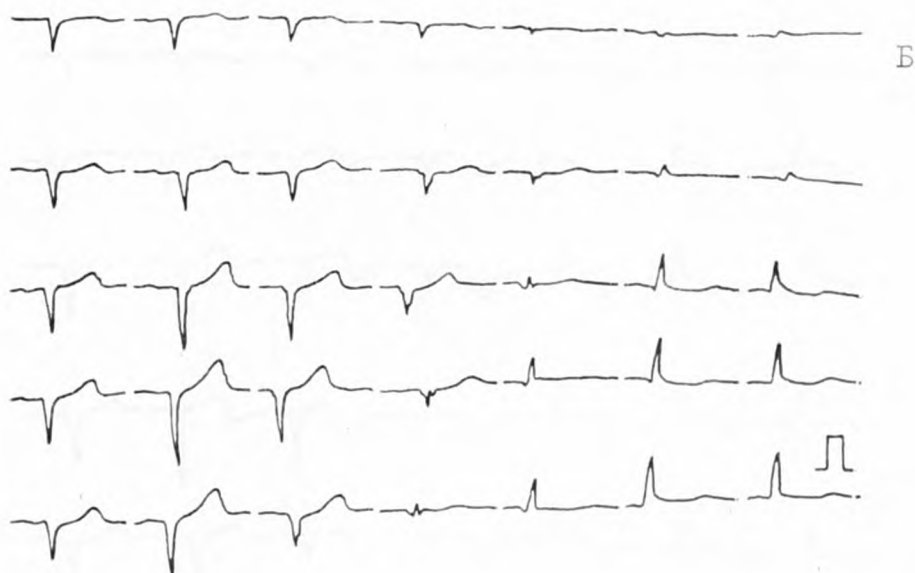
Результаты регистрации 35 грудных отведений ЭКГ до и после применения препарата на 1, 3, 7 дни заболевания представлены на рисунках 17, 18, 19.

Из приведённых данных видно, что глутамат уменьшает величину ишемического повреждения сердечной мышцы у больных острым инфарктом миокарда. Это проявляется выраженной положительной динамикой сегмента ST в 35 грудных отведениях электрокардиограммы по сравнению с контролем.

У больных третьей группы внутривенное введение панангина в течение первых семи дней заболевания уменьшает величины суммарного и среднего подъёма сегмента ST над изолинией и площадь регистрации подъёма сегмента ST на 3, 7 и 14 дни болезни (таблица 16). Значения $\sum ST$, NST на 21 и 28 дни были также достоверно меньше, чем у больных контрольной группы. Под действием панангина показатель AST снизился до $17,1 \pm 0,5 \text{ см}^2$ на 21 день ($P < 0,05$), до $12,6 \pm 0,3 \text{ см}^2$ на 28 день ($P < 0,001$), а на 35 день AST составил $11,4 \pm 0,3 \text{ см}^2$ ($P < 0,001$).

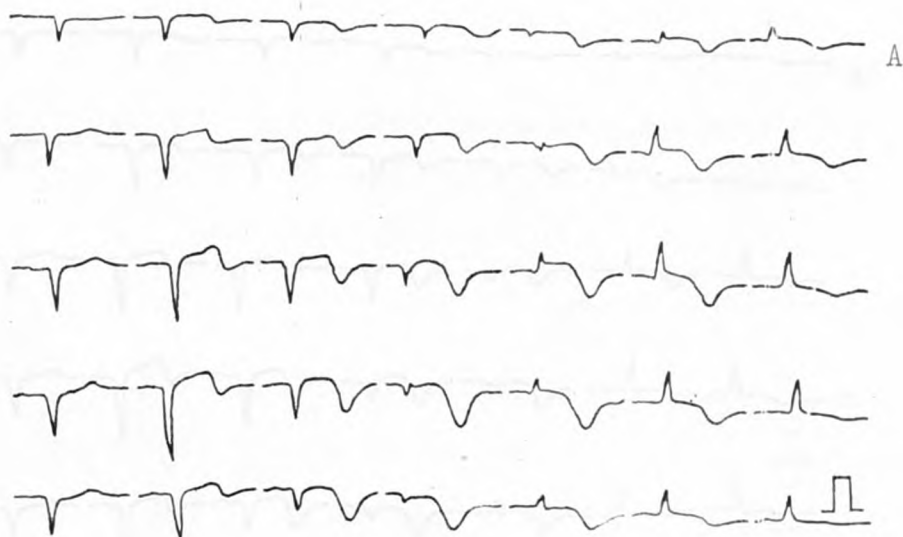


$$\sum ST = 4,5 \text{ mm} \quad NST = 0,9 \text{ mm} \quad AST = 5,0 \text{ cm}^2$$

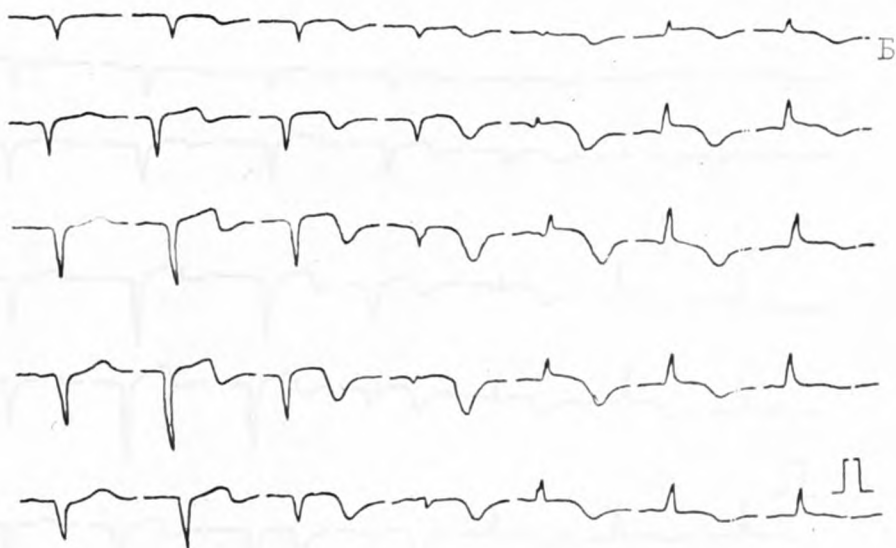


$$\sum ST = 1,0 \text{ mm} \quad NST = 0,5 \text{ mm} \quad AST = 2,0 \text{ cm}^2$$

Рис. 17. ЭКГ больного Ж-а Н.П. (35 отведений) в I-й день инфаркта миокарда: А - до введения глутаминовой кислоты, Б - после введения

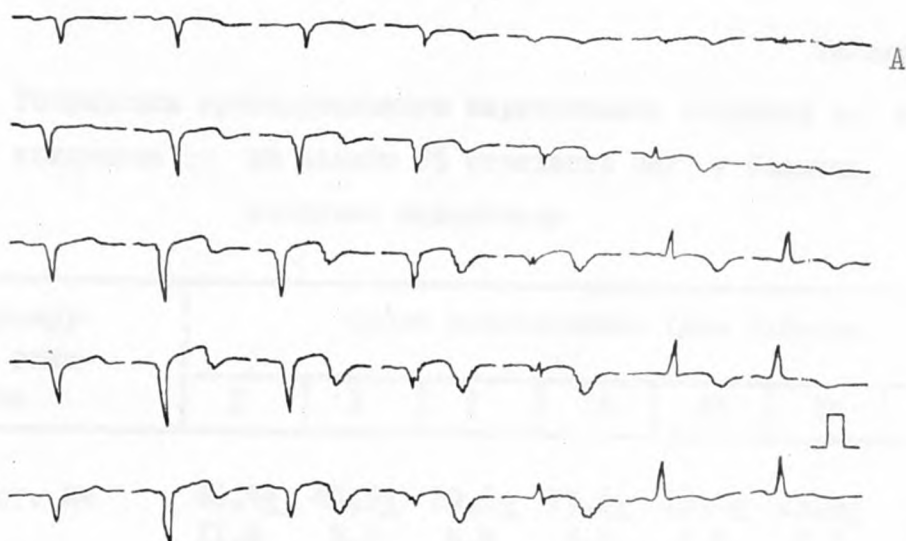


$$\sum ST = 10,0 \text{ mm} \quad NST = 1,1 \text{ mm} \quad AST = 9,0 \text{ cm}^2$$

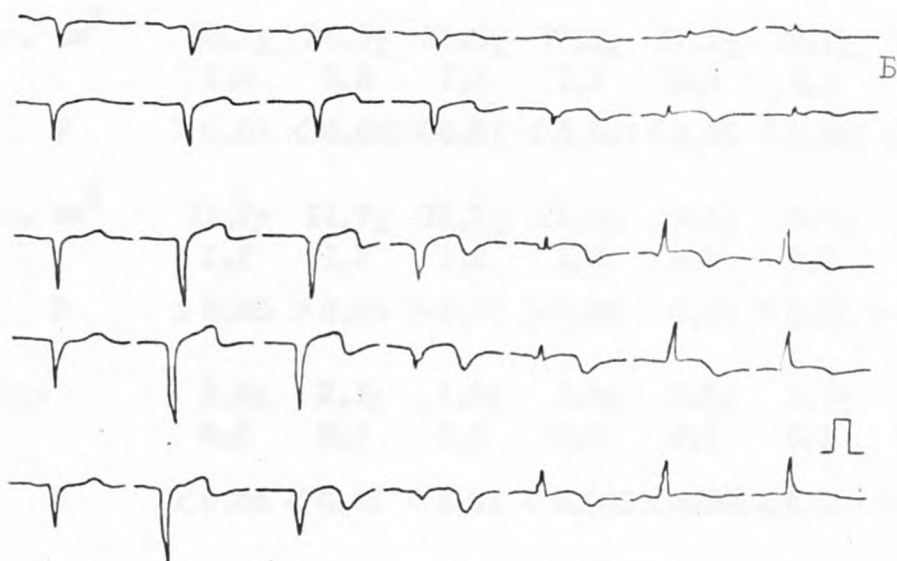


$$\sum ST = 8,0 \text{ mm} \quad NST = 1,1 \text{ mm} \quad AST = 7,0 \text{ cm}^2$$

Рис. 18. ЭКГ больного Ж-а Н.П. на 3-й день инфаркта миокарда до (А) и после (Б) введения глутаминовой кислоты



$$\sum ST = 4,0 \text{ mm} \quad NST = 1,0 \text{ mm} \quad AST = 4,0 \text{ cm}^2$$



$$\sum ST = 3,0 \text{ mm} \quad NST = 0,6 \text{ mm} \quad AST = 5,0 \text{ cm}^2$$

Рис. 19. ЭКГ больного Ж-а Н.П. на 7-й день инфаркта миокарда: А - до введения глютаминовой кислоты, Б - после введения

Таблица 16

Результаты прекардиального картирования сегмента ST и комплекса QS по данным 35 отведений ЭКГ у больных, леченных панангином

Анализиру- емые пока- затели	Сроки исследования (дни болезни)						
	I	3	7	14	21	28	35
Σ ST, мм	63,4 $\pm$ 11,8	41,5 $\pm$ 9,3	30,3 $\pm$ 4,8	17,5 $\pm$ 6,2	15,4 $\pm$ 2,2	11,4 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 1,7
P	> 0,05 < 0,01 < 0,01 < 0,001 < 0,001 < 0,001 > 0,05						
NST, мм	2,1 $\pm$ 0,06	1,5 $\pm$ 0,03	1,4 $\pm$ 0,03	1,0 $\pm$ 0,02	0,9 $\pm$ 0,02	0,9 $\pm$ 0,01	0,8 $\pm$ 0,01
P	> 0,05 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001						
AST, см ²	30,2 $\pm$ 1,4	26,9 $\pm$ 0,8	22,3 $\pm$ 1,1	17,5 $\pm$ 1,2	17,1 $\pm$ 0,5	12,6 $\pm$ 0,3	11,4 $\pm$ 0,3
P	> 0,05 < 0,001 < 0,01 < 0,001 < 0,05 < 0,001 < 0,001						
AQS, см ²	11,7 $\pm$ 1,2	11,7 $\pm$ 1,2	11,7 $\pm$ 1,2	11,7 $\pm$ 1,2	9,5 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,7	9,3 $\pm$ 0,6
P	> 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05 > 0,05						
AST/AQS	2,6 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1
P	< 0,05 < 0,01 < 0,01 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001						

P - статистическая достоверность различий с результатами контрольных исследований в те же дни болезни (табл. 14)

Прекардиальное картирование сегмента ST проводилось у 17 больных до и сразу после капельного введения препарата на 1, 3 и 7 дни болезни. Как видно из рисунка 20, панангин в дозе 43 мг/кг приводит к значительной достоверной положительной динамике $\sum ST$, NST, AST на 1 и 3 дни инфаркта миокарда.

Для иллюстрации влияния аспарагината калия и магния приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной С-в М.С., 81 года, история болезни 15176, поступил 16.12.1979 г. в 7 час. 50 мин. Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца, острый трансмуральный инфаркт миокарда на передне-боковой стенке левого желудочка с распространением на верхушку и перегородку. Атеросклеротический кардиосклероз.

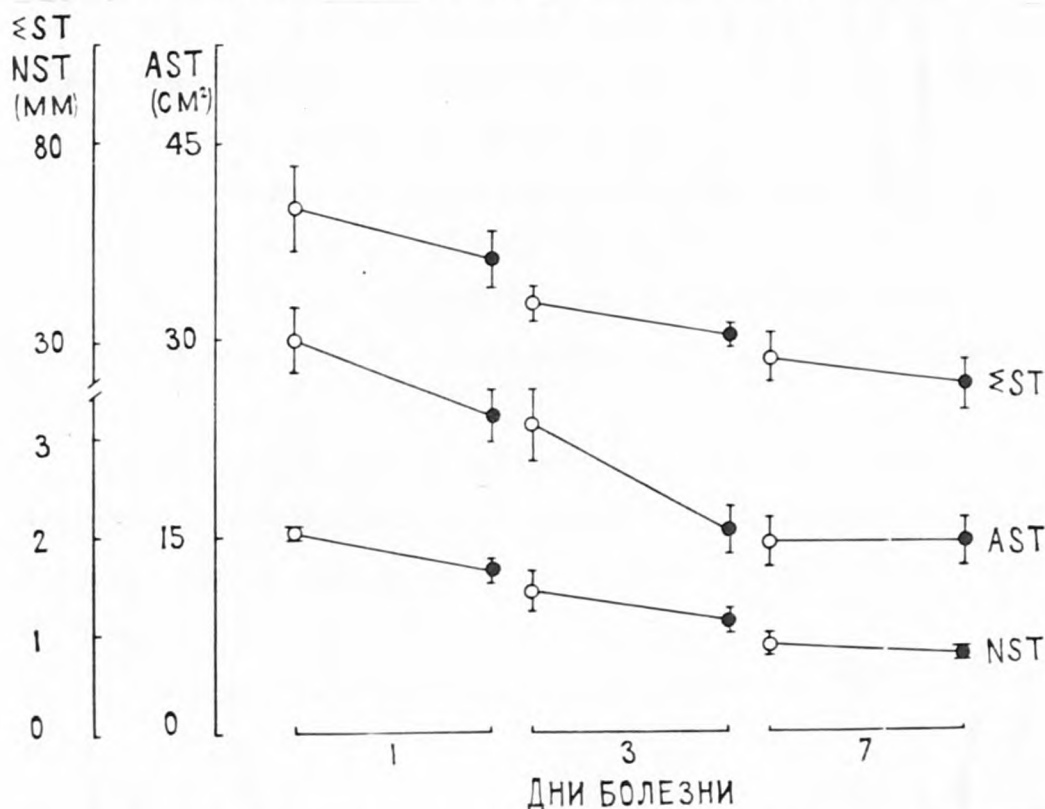


Рис. 20. Динамика сегмента ST во множественных прекардиальных отведениях ЭКГ под действием панангина: ○ - до введения, ● - после введения

При поступлении жаловался на жгучие, сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо. Заболел остро, когда в 3 часа ночи появилась слабость, резкие загрудинные боли.

При поступлении общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные. Границы относительной сердечной тупости перкуторно смещены на I см кнаружи от левой среднеключичной линии в пятом межреберье. Тоны сердца глухие, ритмичные, артериальное давление 16/10,7 кПа (120/80 мм рт.ст.), пульс 84 в минуту. Дыхание везикулярное, выслушиваются сухие хрипы по всем лёгочным полям, частота дыхания 17 в минуту. Печень не пальпируется, отёков нет.

ЭКГ: синусовый ритм; отклонение электрической оси сердца влево. Признаки острого трансмурального инфаркта миокарда на передне-боковой стенке левого желудочка с распространением на верхушку и межжелудочковую перегородку.

В крови отмечается умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ, положительная реакция на С-реактивный белок.

Больному проведён семидневный курс лечения панангином, по 30 мл препарата на 100 мл физиологического раствора внутривенно.

Прогнозируемый размер инфаркта миокарда, рассчитанный по результатам серийного анализа активности КФК в крови, равнялся 68 г-экв КФК, а наблюдаемый размер инфаркта составил только 53 г-экв КФК.

Результаты регистрации 35 грудных отведений ЭКГ представлены на рисунках 21, 22, 23.

Применение калий-, магниевой солей аспарагиновой кислоты уменьшает ишемическое повреждение сердечной мышцы, что демонстрируется ускорением положительной динамики со стороны сегмента ST во множественных прекардиальных отведениях электрокардиограммы.

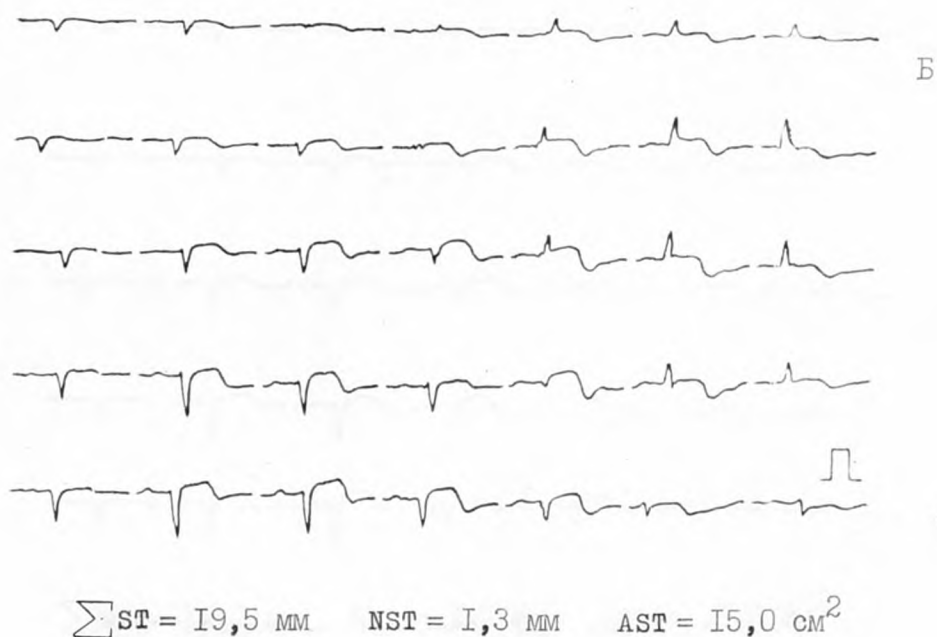
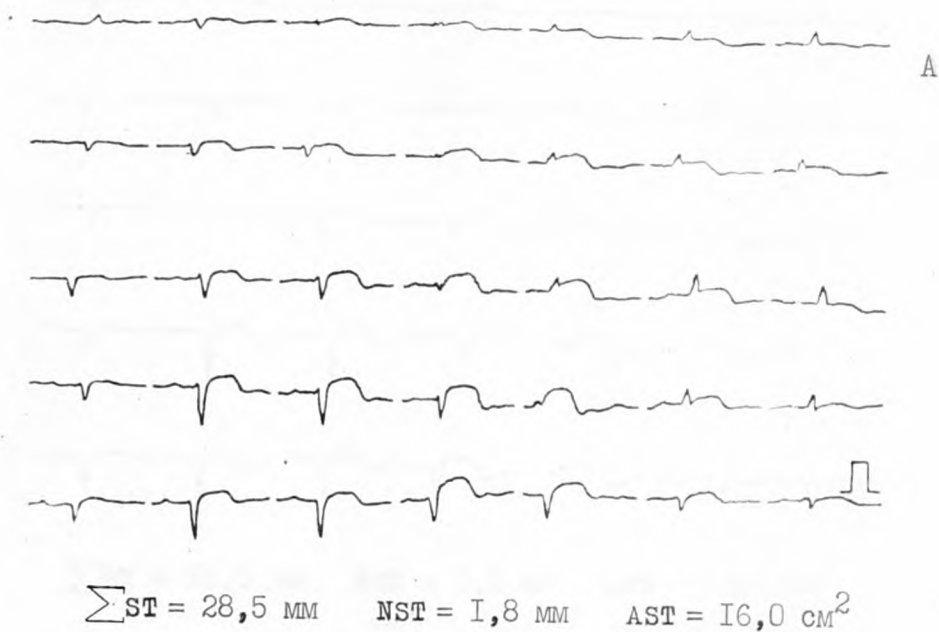
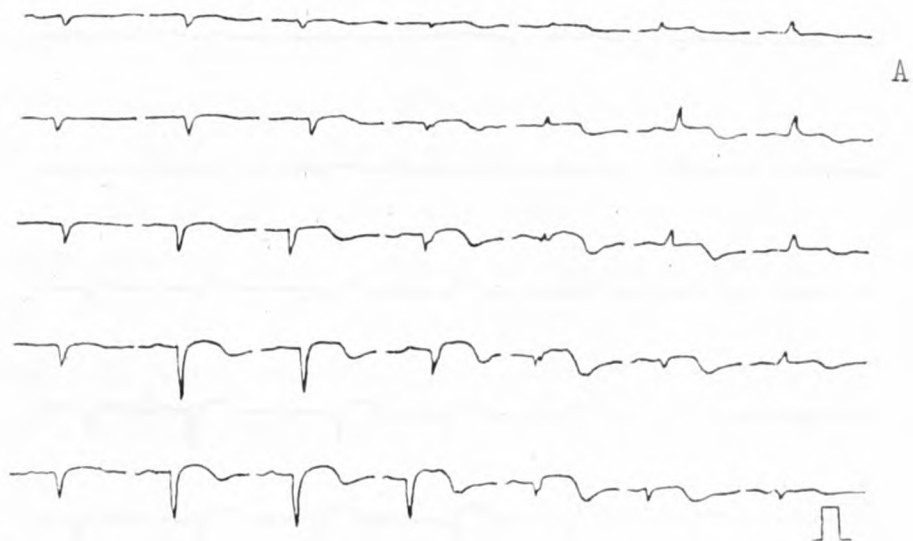


Рис. 21. ЭКГ больного С-а М.С. (35 отведений) в I-й день инфаркта миокарда: А - до введения панангина, Б - после введения



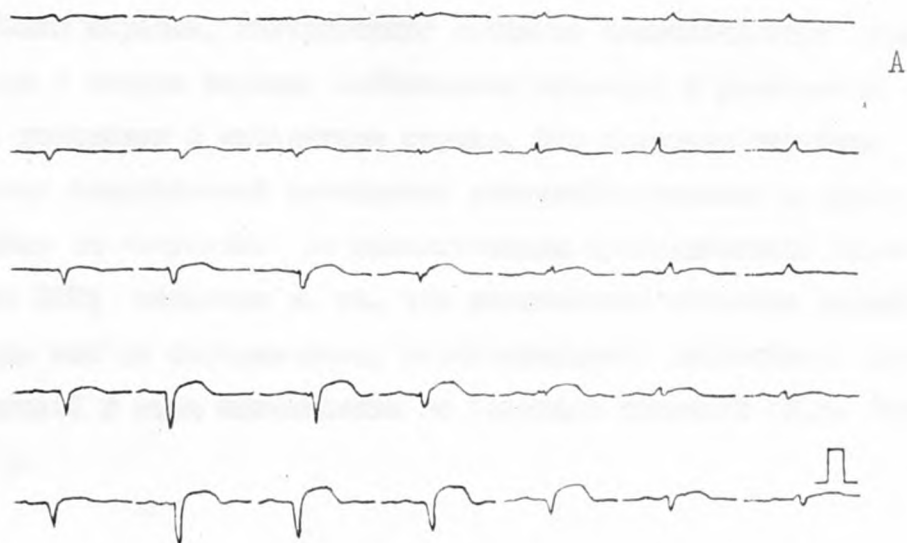
$$\sum ST = 16,5 \text{ mm} \quad NST = 1,2 \text{ mm} \quad AST = 14,0 \text{ cm}^2$$



$$\sum ST = 14,0 \text{ mm} \quad NST = 1,1 \text{ mm} \quad AST = 13,0 \text{ cm}^2$$

Рис. 22. ЭКГ больного С-а М.С. на 3-й день инфаркта миокарда:

А - до введения панангина, Б - после введения



$$\sum ST = 16,5 \text{ mm} \quad NST = 1,8 \text{ mm} \quad AST = 9,0 \text{ cm}^2$$



$$\sum ST = 13,0 \text{ mm} \quad NST = 1,4 \text{ mm} \quad AST = 9,0 \text{ cm}^2$$

Рис. 23. ЭКГ больного С-а М.С. на 7-й день инфаркта миокарда:

А - до введения панангина, Б - после его введения

Таким образом, внутривенное введение аминокислотных препаратов в остром периоде заболевания приводит к уменьшению очага поражения в инфарктном сердце. Это доказано серийным анализом сывороточной активности креатинфосфокиназы и картированием ST-сегмента во множественных прекардиальных отведениях ЭКГ; несмотря на то, что клиническое значение данных методов еще не определилось, перспективность дальнейших исследований в этом направлении не вызывает сомнений (М.Я. Руда, 1981).

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ АЗОТИСТОГО МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ У СОБАК С ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ

6.1. Коронарная артерио-венозная разница по азотистым соединениям при острой ишемии миокарда

Для изучения особенностей азотистого обмена при инфаркте миокарда проведены экспериментальные исследования на собаках с острой коронарной окклюзией. О преобладании потребления или выделения сердцем аммиака, мочевины, глутамина судили по содержанию этих соединений в крови коронарного синуса и аорты (Скс - а).

Как видно из таблицы 17, в контрольной серии опытов через 30, 60 и 480 минут после перевязки коронарной артерии миокард выделяет свободный аммиак в кровоток. Резкое возрастание аммиака в крови коронарного синуса, вероятно, связано с его повышенным образованием в сердечной мышце, так как венозное содержание метаболита преобладает над артериальным (положительная артерио-венозная разница). В пробах крови, полученных из аорты, содержание аммиака возрастает с $52,9 \pm 12,4$ мкмоль/л до $194,1 \pm 16,5$ мкмоль/л к 480 минуте ишемии ($P < 0,001$). Это сопровождается снижением содержания мочевины в артериальной крови с $6,8 \pm 0,5$ мкмоль/л до $3,5 \pm 0,2$ мкмоль/л ($P < 0,001$). Возможно, что и гипераммониемия, и снижение уровня мочевины крови связаны с угнетением орнитинового цикла в печени. Так, по данным Т.В.Фетисовой (1976), уже через 60 минут после коронарной окклюзии активность ферментов мочевинообразования в печеночных клетках снижается на 10-15%.

В этих условиях возрастает роль орнитинового цикла сердечной мышцы как дополнительного механизма нейтрализации избыточ-

ного количества аммиака. В инфарктном сердце активируется синтез мочевины, что проявляется положительной артерио-венозной разницей для этого соединения через 480 минут после коронарной окклюзии. Не исключено, что при остром инфаркте миокарда гипер-аммониемия приводит к активации орнитинового цикла в сердечной мышце и это является компенсаторной реакцией в ответ на накопление цитотоксического аммиака. Если сердце здоровых собак ($n = 8$) содержит $4,0 \pm 0,3$ мкмоль/г мочевины, то в зоне повреждения после коронарной окклюзии накапливается до $5,4 \pm 0,3$ мкмоль/г мочевины ($P < 0,05$). Гистохимически это характеризуется значительным отложением кристаллов ксантигидролмочевины после коронарной окклюзии в мышце как передней, так и задней стенки левого желудочка сердца (рис. 24, 25, 26).

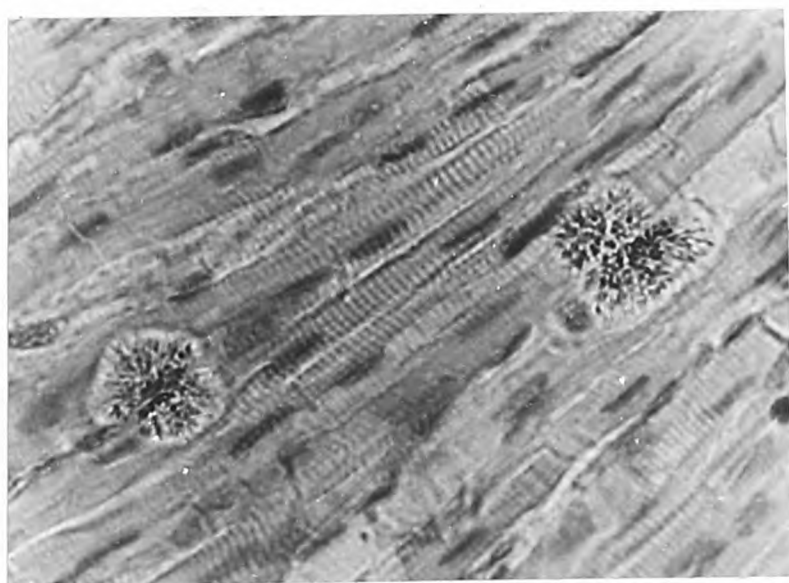


Рис. 24. Отложение единичных кристаллов ксантигидролмочевины в сердечной мышце здоровых собак. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

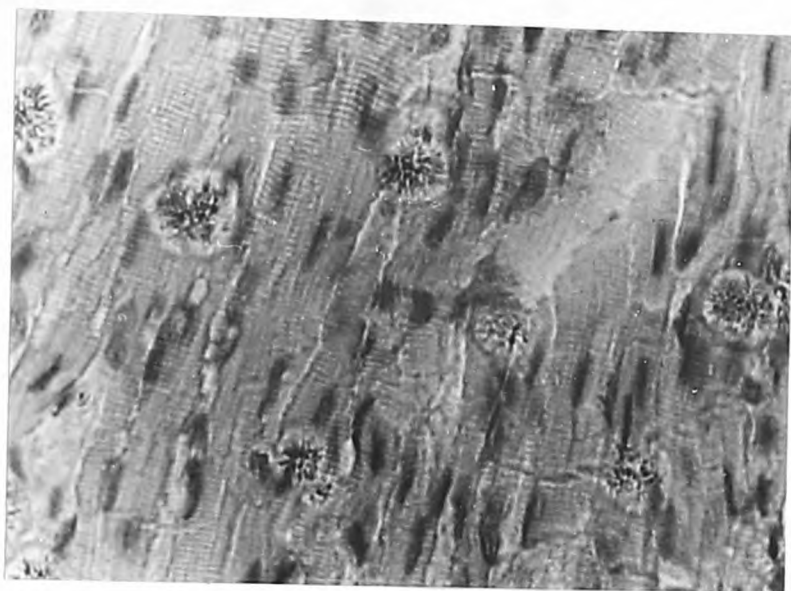


Рис. 25. Накопление кристаллов ксантигидролмочевины в миокарде зоны ишемии через 8 часов после коронарной окклюзии. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

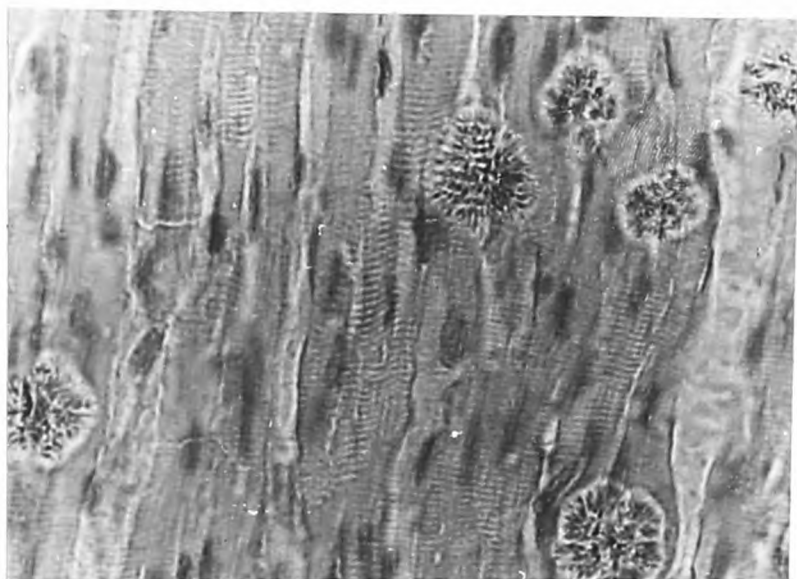


Рис. 26. Накопление кристаллов ксантигидролмочевины в ткани задней стенки левого желудочка через 8 часов после коронарной окклюзии. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

Однако усиление мочевинообразования в миокарде происходит при угнетении синтеза глутамина. В крови коронарного синуса концентрация глутамина снижается от $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л до $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($P < 0,05$). Как видно из рисунка 27, чем интенсивнее образование мочевины в миокарде и выделение её из сердца в кровь, тем меньшее количество аммиака связывается в виде глутамина. Коэффициент корреляции между артерио-венозной разницей по глутамину и мочеине составил $-0,61 \pm 0,20$ ($P < 0,01$).

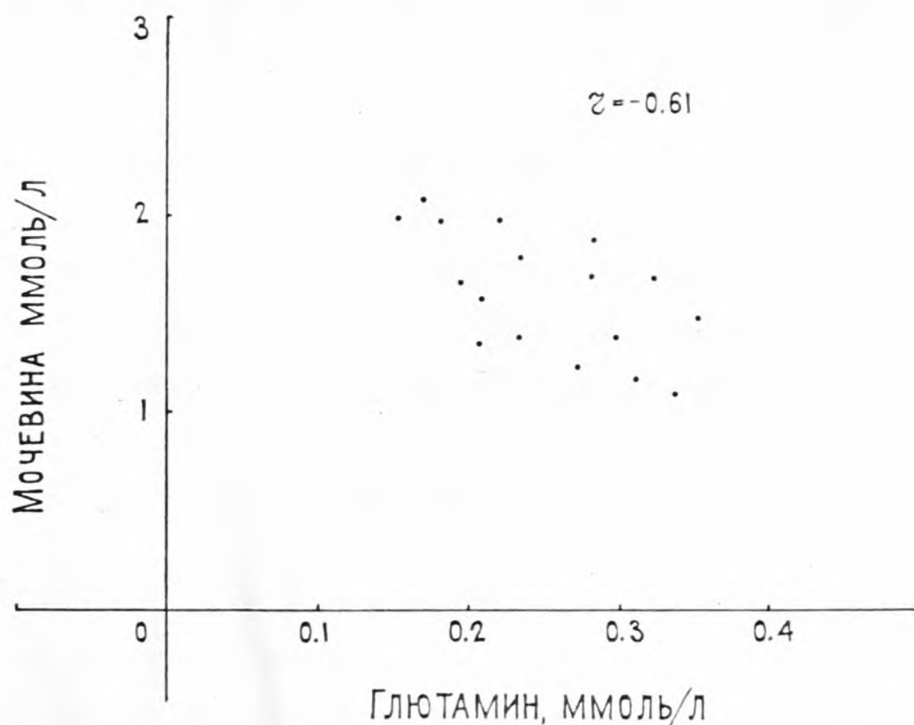


Рис. 27. Зависимость между коронарной артерио-венозной разницей по мочеине и глутамину в контрольной серии исследований

Таким образом, при инфаркте миокарда в сердечной мышце накапливается свободный аммиак. Необходимость нейтрализации этого цитотоксического метаболита несомненна. Активация механизмов

связывания аммиака происходит по пути подавления глутаминсинтетазной реакции в сердце и стимуляции реакций цикла синтеза мочевины.

Введение предшественника глутамина - глутамата должно изменить не только степень гипераммониемии, но и вклад отдельных азотистых соединений в процессы детоксикации аммиака. При внутривенном применении раствора глутамата (200 мг/кг между 30 и 60 минутами ишемии) обнаружено, что концентрация аммиака как в притекающей, так и оттекающей от сердца крови уменьшается до $11,8 \pm 0,6$ мкмоль/л ($P < 0,001$) и $70,6 \pm 20,5$ мкмоль/л ($P > 0,05$) соответственно, но коронарная артерио-венозная разница для него на 60 минуте остаётся положительной (см. табл. I7). Из этого следует, что, несмотря на введение глутамата, инфарктное сердце продолжает выделять аммиак в кровоток, однако в значительно меньшем количестве. Содержание мочевины в артериальной крови через 480 минут после перевязки коронарной артерии ($6,9 \pm 0,3$ ммоль/л) оказалось выше, чем в контрольной серии опытов ($3,5 \pm 0,2$ ммоль/л, $P < 0,001$). Это, по-видимому, связано с активацией мочевинообразования в печени (Л.И. Кательническая, 1975).

Несмотря на то, что после введения глутаминовой кислоты в сердце притекает большее количество мочевины, её уровень в оттекающей крови, по сравнению с опытами без введения аминокислот, остаётся достаточно высоким, а коронарная артерио-венозная разница по мочеине на 480 минуте ишемии становится положительной ($P < 0,01$), то есть в сердечной мышце синтезируется мочеина. Гистохимически введение глутамата проявляется значительным усилением отложения кристаллов ксантгидролмочевины как в зоне ишемии, так и в "интактном" миокарде задней стенки левого желудочка (рис. 28, 29).

Таблица 17

Коронарное артерио-венозное содержание аммиака, мочевины, глутамина
при введении аминокислотных препаратов ($\bar{M} \pm m$)

Условия опыта	Аммиак, мкмоль/л		Мочевина, мкмоль/л		Глутамин, мкмоль/л	
	аорта	коронарный синус	аорта	коронарный синус	аорта	коронарный синус

Первая серия (n = 17)

исходный уровень	52,9 $\pm$ 12,4	58,8 $\pm$ 8,2	6,8 $\pm$ 0,5	6,4 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,3 *
30 мин. ишемии	52,9 $\pm$ 13,5	82,4 $\pm$ 3,5 **	6,9 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2 **
60 мин. ишемии	47,1 $\pm$ 8,8 **	123,5 $\pm$ 4,7 * *	5,8 $\pm$ 0,5 **	5,7 $\pm$ 0,3 *	0,7 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,1 **
480 мин. ишемии	194,1 $\pm$ 16,5	329,4 $\pm$ 7,1 *	3,5 $\pm$ 0,2 *	5,1 $\pm$ 0,3 *	0,4 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,04

Вторая серия (n = 25)

исходный уровень	64,7 $\pm$ 8,2	117,6 $\pm$ 31,8	5,5 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,1
30 мин. ишемии	47,1 $\pm$ 3,5	170,6 $\pm$ 41,2	4,9 $\pm$ 0,6	4,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1 **
60 мин. ишемии	*** 11,8 $\pm$ 0,6 **	*** 70,6 $\pm$ 20,5 *	6,3 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,1 * ** ***
480 мин. ишемии	*** 41,2 $\pm$ 5,3	*** 58,8 $\pm$ 10,0 **	*** 6,9 $\pm$ 0,3 *	* ** 8,2 $\pm$ 0,2 ***	0,6 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1

Условия опыта	Аммиак, мкмоль/л		Мочевина, мкмоль/л		Глютамат, мкмоль/л	
	аорта	! коронарный ! синус	аорта	! коронарный ! синус	аорта	! коронарный ! синус
Третья серия (n = 19)						
исходный уровень	35,3 $\pm$ 5,8	58,8 $\pm$ 10,6	6,4 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,003	0,7 $\pm$ 0,2
30 мин. ишемии	23,5 $\pm$ 2,9	23,5 $\pm$ 4,1	6,0 $\pm$ 0,7	5,8 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,1
60 мин. ишемии	58,8 $\pm$ 11,2	88,2 $\pm$ 17,1	5,0 $\pm$ 0,5	* ** 7,5 $\pm$ 0,7 ***	0,9 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2
480 мин. ишемии	129,4 $\pm$ 31,2 ** ***	50,6 $\pm$ 6,5 ***	6,1 $\pm$ 0,3 ***	* ** 8,0 $\pm$ 0,5 ***	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1
Четвертая серия (n = 21)						
исходный уровень	82,4 $\pm$ 23,7	117,6 $\pm$ 2,9	7,3 $\pm$ 0,6	6,9 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,003
30 мин. ишемии	64,7 $\pm$ 19,4	158,8 $\pm$ 47,1	6,2 $\pm$ 0,4	7,4 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,04	0,7 $\pm$ 0,1
60 мин. ишемии	141,1 $\pm$ 30,6 ***	76,5 $\pm$ 10,6 *** **	6,0 $\pm$ 0,6	*** 8,2 $\pm$ 0,6 *	1,1 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,05
480 мин. ишемии	100,8 $\pm$ 1,8 ***	76,5 $\pm$ 23,5 ***	5,2 $\pm$ 0,5 ***	** *** 8,8 $\pm$ 1,1 *	0,5 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2

* - статистическая достоверность артерио-венозной разницы;

*** - статистическая достоверность к результатам контрольной серии;

** - статистическая достоверность различий с исходным уровнем в серии



Рис. 28. Кристаллы ксантгидролмочевины в зоне ишемического повреждения после введения глутаминовой кислоты. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

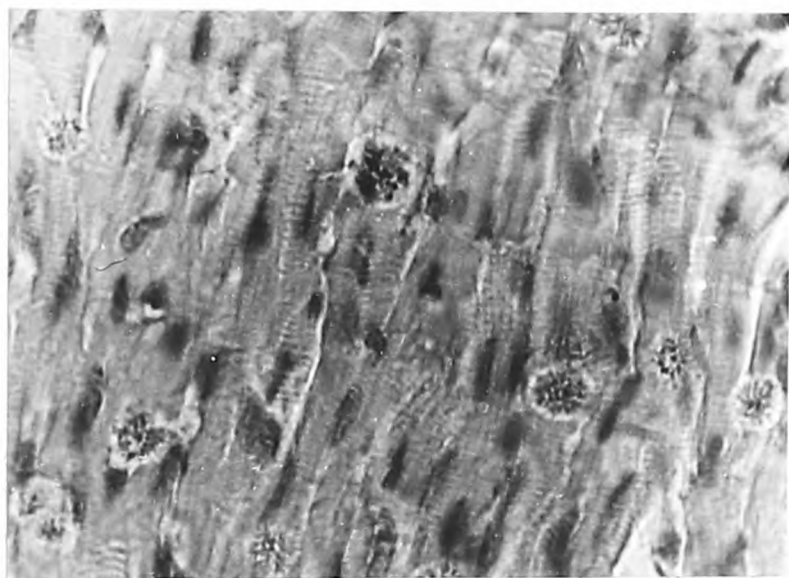


Рис. 29. Накопление ксантгидролмочевины в ткани задней стенки левого желудочка сердца под влиянием глутаминовой кислоты. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

Количественное содержание мочевины в участках ишемического повреждения составило $7,1 \pm 0,4$ мкмоль/г, а в ткани задней стенки левого желудочка $4,7 \pm 0,5$ мкмоль/г. Это достоверно больше, чем в опытах без введения глутаминовой кислоты ($3,2 \pm 0,3$ мкмоль/г).

Восполнение дефицита глутамата в сердечной мышце (Ф.З. Мерсон, 1960; О.И.Писаренко и др., 1980а) приводит к его быстрому вовлечению в реакции синтеза глутамина. На 60-й минуте ишемии миокарда артерио-венозная разница по глутамину становится положительной ($P < 0,001$), а в крови коронарного синуса концентрация глутамина повышается с $1,0 \pm 0,1$ ммоль/л до $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($P < 0,001$). Вероятно, при достаточном "насыщении" ткани сердца глутаминовой кислотой должна быть определённая зависимость в метаболизме глутамина и аммиака.

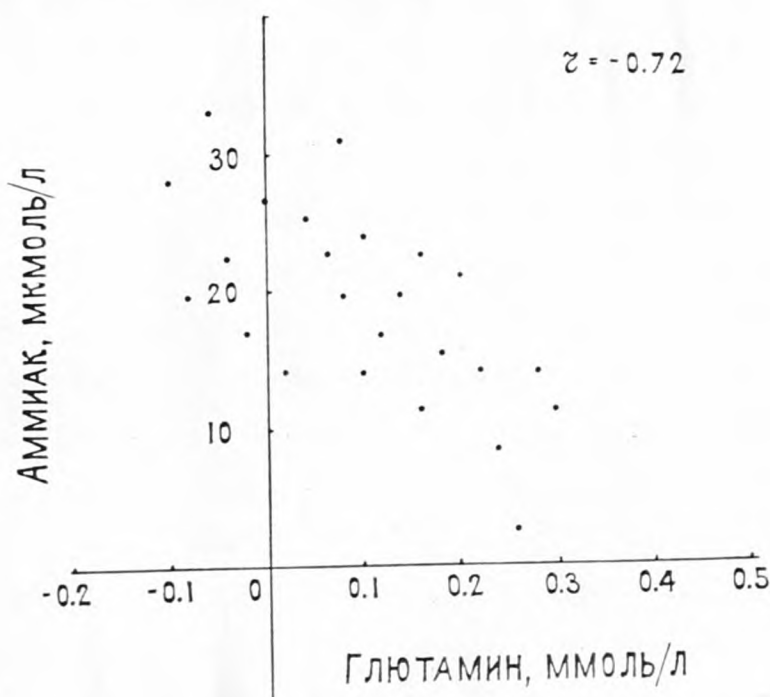


Рис. 30. Зависимость между коронарной артерио-венозной разницей по глутамину и аммиаку в опытах с введением глутаминовой кислоты

При парном корреляционном анализе (рис.30) выявлена достаточно сильная обратная связь ($r = -0,72 \pm 0,14$, $P < 0,001$) между артерио-венозной разницей по глутамину и аммиаку; чем больше глутамин синтезируется и выделяется миокардом, тем меньше свободного аммиака поступает из сердца в кровь.

Таким образом, применение глутаминовой кислоты при остром ишемическом повреждении миокарда уменьшает содержание свободного аммиака в крови и сердечной мышце за счет связывания его в глутамин и мочевины.

В III и IV сериях опытов изучалось действие панангина и L-аспарагиновой кислоты. Из приведённой таблицы I7 видно, что аспарагиновая кислота и её соли уменьшают концентрацию свободного аммиака после коронарной окклюзии в оттекающей от сердца крови. Венозное содержание цитотоксического метаболита оказалось несколько ниже, чем артериальное, т.е. под влиянием аспартата сердечная мышца потребляет аммиак для синтеза азотсодержащих соединений. Таким соединением может быть мочевина.

На 60 и 480 минутах ишемии миокарда артерио-венозная разница по мочеvine является положительной, а его содержание в крови коронарного синуса достоверно повышается (см.табл. I7).

Следует отметить, что чем больше мочевины синтезируется и выделяется сердцем в кровь, тем меньше образуется свободного аммиака. Коэффициент корреляции между артерио-венозной разницей по мочеvine и аммиаку равен $-0,82 \pm 0,14$ ($P < 0,001$) в опытах с L-аспарагиновой кислотой (рис.31) и $-0,65 \pm 0,17$ ($P < 0,001$) - в опытах с введением панангина (рис. 32).

Результаты биохимического исследования подтверждаются гистохимически значительным отложением кристаллов ксантгидролмочевину в различных отделах сердечной мышцы под влиянием панангина и L-аспарагиновой кислоты (рис. 33, 34, 35, 36). Таким

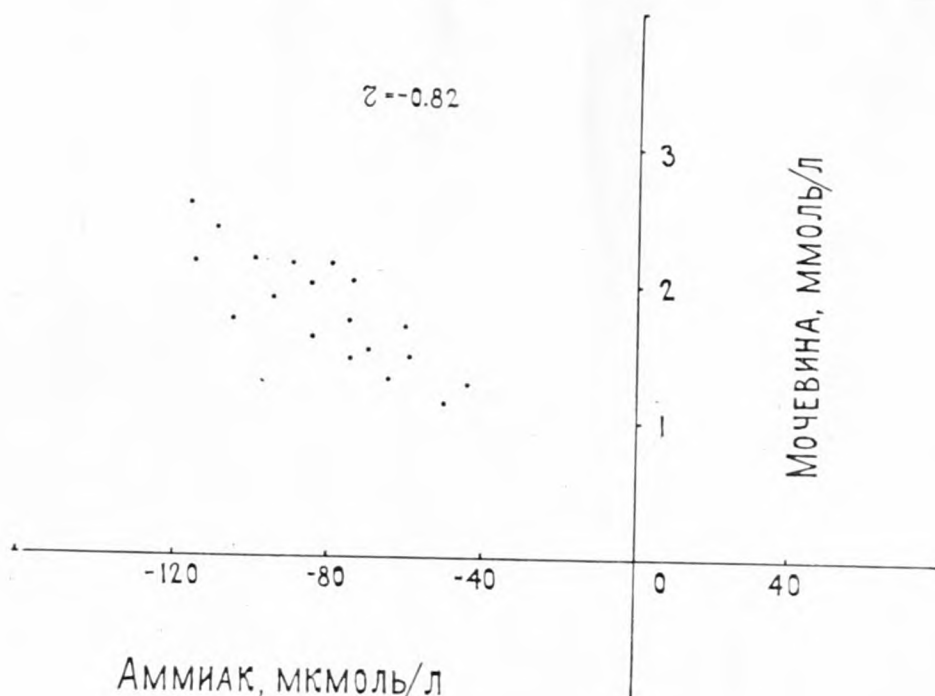


Рис. 31. Зависимость между коронарной артерио-венозной разницей по аммиаку и мочеvine после введения 1-аспарагиновой кислоты

образом, аспарат и его соли активируют мочевинообразование в сердце, что, вероятно, происходит за счет включения аминокислоты в орнитинный цикл на этапе перехода цитруллина в аргинин.

При исследовании артерио-венозного содержания глутамина достоверных изменений после введения 1-аспарагиновой кислоты или панангина не обнаружено (см. табл. 17).

Изучение коронарной артерио-венозной разницы по аммиаку, мочеvine, глутамину показало, что при инфаркте миокарда происходит перестройка азотистого обмена по пути блокирования глутаминсинтетазной реакции, при этом значение синтеза мочевины в механизмах удаления избыточного количества аммиака возрастает.

Экзогенная глутаминовая кислота вовлекается в сердечной

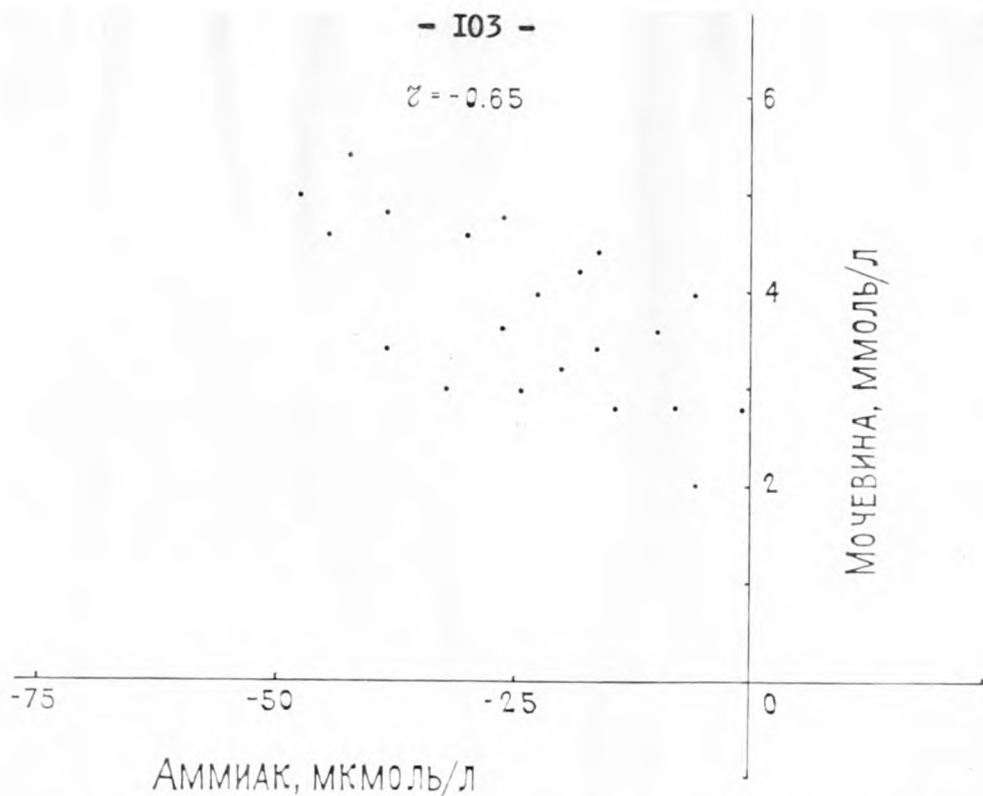


Рис.32. Зависимость между коронарной артерио-венозной разницей по аммиаку и мочеине после введения панангина

мышце и печени в процессы детоксикации, стимулируя образование глутамина и мочевины. Введение аспарагиновой кислоты и её солей значительно активизирует орнитинный цикл в миокарде, что приводит к снижению уровня аммиака за счет потребления его азота для синтеза мочевины.

6.2. Влияние аминокислотных препаратов на активность ферментов цикла синтеза мочевины в мышце сердца

Исследование коронарной артерио-венозной разницы по азотистым метаболитам у собак доказало возможность усиления мочевинообразования в сердечной мышце аминокислотными препаратами. По-видимому, введение аспарагиновой кислоты и предшественника орнитина — глутаминовой кислоты должно повышать активность ферментов цикла синтеза мочевины.

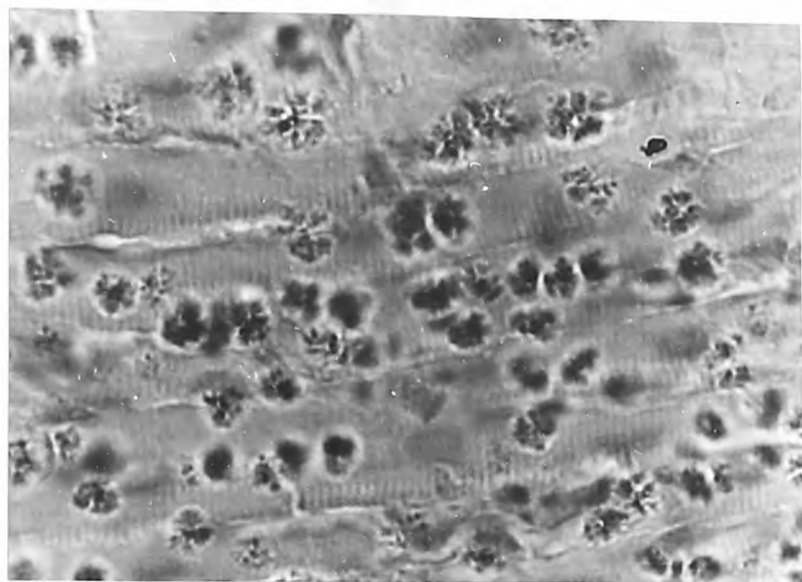


Рис. 33. Образование значительного количества кристаллов ксантгидролмочевины в ишемизированном миокарде после введения 1-аспарагиновой кислоты. Окраска гематоксилин-эозином, x200

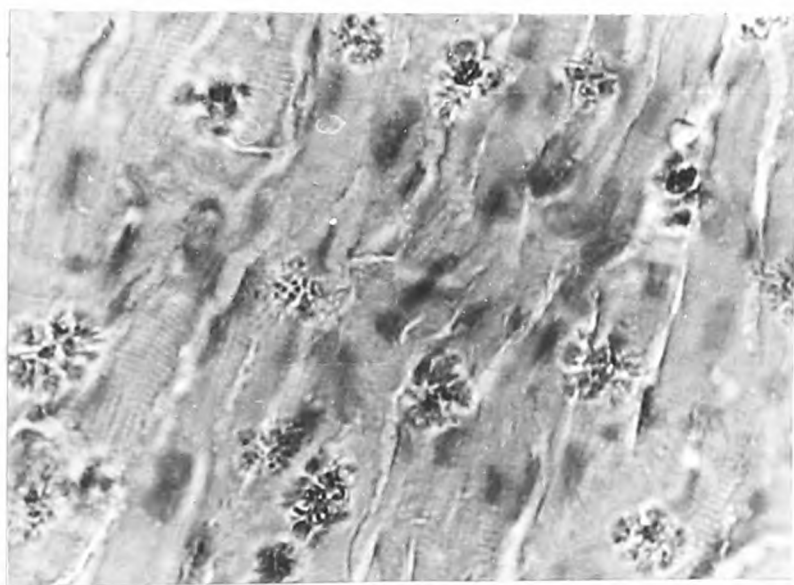


Рис. 34. Кристаллы ксантгидролмочевины в миокарде задней стенки левого желудочка сердца в опытах с применением 1-аспарагиновой кислоты. Окраска гематоксилин-эозином, x200

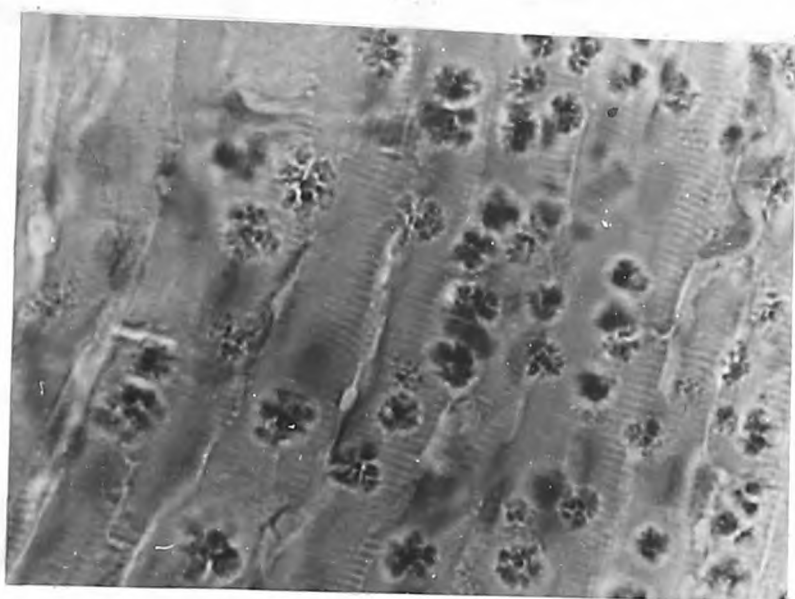


Рис. 35. Отложение ксантгидролмочевины в зоне повреждения после введения панангина. Окраска гематоксилин-эозином, х200

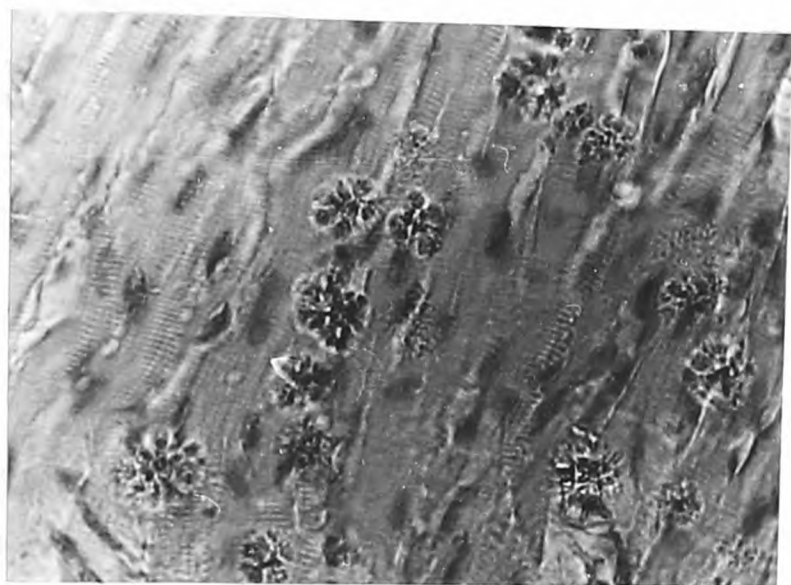


Рис. 36. Кристаллы ксантгидролмочевины в сердечной мышце задней стенки левого желудочка при сочетании коронарной окклюзии с применением панангина. Окраска гематоксилин-эозином, х200

В настоящей работе определяли активность аргиназы и орнитинтранскарбамилазы после коронарной окклюзии в миокарде передней стенки левого желудочка (зона повреждения) и задней стенки левого желудочка ("интактный" миокард). При исследовании указанных ферментов предполагалось, что они в достаточной мере отражают "напряженность" орнитинового цикла, так как орнитинтранскарбамилаза является ключевым ферментом образования мочевины на этапе синтеза цитруллина, а аргиназа катализирует конечное звено синтеза, расщепляя аргинин до орнитина и мочевины.

В сердечной мышце у здоровых половозрелых собак ($n = 8$) активность аргиназы составляет $154,0 \pm 12$ мг N /100 г/1 час, а орнитинтранскарбамилазы - $5,7 \pm 1,3$ мг N /100 г/1 час. Острая коронарная окклюзия значительно изменяет активность ферментов в миокарде. В контрольной серии опытов (I серия) в зоне повреждения активность аргиназы, и орнитинтранскарбамилазы оказалась достоверно выше, чем в нормальной ткани, и составила, соответственно, 205 ± 8 мг N /100 г/1 час ($P < 0,05$) и $14,0 \pm 2,4$ мг N /100 г/1 час ($P < 0,05$). Для миокарда задней стенки левого желудочка сердца характерно повышение активности орнитинтранскарбамилазы до $15,7 \pm 0,8$ мг N /100 г/1 час ($P < 0,01$); изменение аргиназной активности недостоверно.

Из приведённых данных видно, что активация ферментов цикла синтеза мочевины наиболее значительна в зоне ишемического повреждения, однако в ткани задней стенки левого желудочка, которая является "интактной" и не входит в бассейн кровоснабжения передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, обнаружено значительное повышение активности орнитинтранскарбамилазы.

Влияние аминокислотных препаратов на активность аргиназы и орнитинтранскарбамилазы представлено в таблице 18. После вве-

дения глутаминовой кислоты (II серия) в зоне повреждения активность аргиназы возрастает до 251 ± 13 мг N /100 г/ I час ($P < 0,01$), а орнитинтранскарбамилазы до $22,9 \pm 1,6$ мг N /100 г/ I час ($P < 0,01$). Повышение активности ферментов в миокарде задней стенки левого желудочка по сравнению с контрольными опытами было недостоверным.

У 16 животных, составивших III серию опытов, изучалось действие 1-аспарагиновой кислоты на миокардиальную активность аргиназы и орнитинтранскарбамилазы. Выявлено, что через восемь часов после коронарной окклюзии (см. табл. 18) активность аргиназы в зоне ишемического повреждения повышается до 274 ± 15 мг N /100 г/ I час ($P < 0,01$), а в мышце задней стенки левого желудочка до 210 ± 19 мг N /100 г/ I час ($P > 0,05$). Под влиянием 1-аспарагиновой кислоты активность орнитинтранскарбамилазы в миокарде передней стенки левого желудочка возросла до $25,6 \pm 2,9$ мг N /100 г/ I час ($P > 0,01$), а в "интактной" сердечной мышце несколько снизилась ($12,4 \pm 3,3$ мг N /100 г/ I час, $P > 0,05$).

Таблица 18

Изменение активности аргиназы, орнитинтранскарбамилазы (мг N /100 г/ I час) в сердечной мышце передней и задней стенок левого желудочка (ЛЖ) при введении аминокислот

Условия опытов	Активность аргиназы		Активность орнитинтранскарбамилазы	
	передняя стенка ЛЖ	задняя стенка ЛЖ	передняя стенка ЛЖ	задняя стенка ЛЖ
I серия	205 ± 8	160 ± 19	$14,0 \pm 2,4$	$15,7 \pm 0,8$
II серия	251 ± 13	185 ± 17	$22,9 \pm 1,6$	$20,2 \pm 2,4$
P_{2-I}	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
III серия	274 ± 15	210 ± 19	$25,6 \pm 2,9$	$12,4 \pm 3,3$
P_{3-I}	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
IV серия	261 ± 11	207 ± 22	$23,6 \pm 2,1$	$18,1 \pm 1,5$
P_{4-I}	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$

Использование калий-, магниевой солей d,l-аспарагиновой кислоты (IV серия) приводит к повышению в передней стенке левого желудочка тканевой активности аргиназы до 261 ± 11 мг N /100 г/1 час ($P < 0,001$), орнитинтранскарбамилазы до $23,6 \pm 2,1$ мг N /100 г/1 час ($P < 0,01$) и к недостоверному повышению активности ферментов в миокарде задней стенки левого желудочка.

В результате проведённых исследований выявлено, что аспарагиновая кислота и её соли активируют мочевинообразование в сердечной мышце собак после коронарной окклюзии, главным образом в зоне повреждения. Вероятно, это обусловлено вовлечением аминокислоты в орнитиновый цикл сердца (C.Balestrieri et al., 1967). Аспартат является единственным и непосредственным донатором аминогруппы при превращении цитруллина в аргинин. В реакциях переаминирования с α -кетоглитаровой кислотой аспартат переходит в глутамат, который является источником N-ацетил-глутаминовой кислоты - активатора карбамилфосфатсинтетазы и источника орнитина. Таким образом, метаболическое действие экзогенных аспарагиновой и глутаминовой кислот тесно связано и направлено на нейтрализацию избыточного количества свободного аммиака и активацию мочевинообразования в сердце.

6.3. Действие аминокислотных препаратов на величину ишемического повреждения миокарда в эксперименте

Для исследования величины ишемического повреждения сердечной мышцы у собак анализировали динамику сегмента ST в эпикардальных электрограммах с 16 участков передней стенки левого желудочка до введения препарата (30 минута ишемии) и после введения (60 минута ишемии). О степени повреждения миокарда судили по величине суммарного подъёма сегмента ST над изолинией во всех 16 точках ($\sum ST$) и числу информативных отведений

(N_i), то есть отведений с элевацией ST выше 2 мв.

Показатель N_i является не только электрофизиологическим признаком ишемии, но и отражает структурные изменения в миокарде после коронарной окклюзии. P.R.Maroko и соавт. (1971, 1972) установлено, что в участках сердечной мышцы с подъёмом сегмента ST над изолинией выше 2 мв в 97% случаев имеются патоморфологические проявления ишемии, а в участках с подъёмом ST до 2 мв - только в 4%. Таким образом, снижение значения N_i косвенно указывает на уменьшение повреждённых мышечных волокон.

В контрольных исследованиях (I серия) после внутривенного введения физиологического раствора значения $\sum ST$ и N_i практически не изменялись. Показатель N_i равнялся $12,6 \pm 1,4$ на 30 минуте и на 60 минуте ишемии, а $\sum ST$ несколько снизился - с 155 ± 12 мв до 143 ± 10 мв ($P > 0,05$).

В таблице 19 представлены результаты анализа электрограмм после введения аминокислотных препаратов.

Таблица 19

Влияние аминокислотных препаратов на величину суммарного подъёма сегмента ST ($\sum ST, мв$) и число информативных отведений (N_i, абс. цифры) эпикардальных электрограмм у собак с острой ишемией миокарда

Серия опытов	До лечения		После лечения	
	$\sum ST$	N _i	$\sum ST$	N _i
I	155 ± 12	$12,6 \pm 1,4$	143 ± 10 $P > 0,05$	$12,6 \pm 1,4$
II	161 ± 14	$10,1 \pm 2,0$	67 ± 28 $P < 0,01$	$4,3 \pm 1,9$ $P < 0,05$
III	127 ± 25	$13,8 \pm 2,2$	61 ± 9 $P < 0,05$	$5,7 \pm 1,3$ $P < 0,01$
IV	183 ± 12	$11,1 \pm 1,5$	76 ± 15 $P < 0,01$	$5,5 \pm 1,1$ $P < 0,05$

Как видно из таблицы 19, наиболее выраженные изменения со стороны сегмента ST происходят после применения панангина (IV серия опытов). Величина $\sum ST$ снизилась со 183 ± 12 мв до 76 ± 15 мв ($P < 0,01$), а n_i - с $11,1 \pm 1,5$ до $5,5 \pm 1,1$ ($P < 0,01$). Как известно, панангин вызывает положительную динамику электрокардиограммы при инфаркте миокарда, и, согласно принципам "электролитно-транспортной терапии", это объясняется повышением внутриклеточного содержания ионов калия и магния (G.Krieger, H.G.Classen, 1979; E.-A.Niemack et al., 1979). Однако участие аминокислотной части препарата в реакциях детоксикации аммиака в сердечной мышце после коронарной окклюзии, возможно, также влияет на развитие ишемического повреждения миокарда. Не исключено, что накопление свободного аммиака в ткани сердца способствует распространению зоны ишемии; тогда активация реакций связывания этого цитотоксического метаболита должна повышать устойчивость мышечных волокон к последствиям острой коронарной недостаточности.

Выявлено (III серия опытов), что L-аспарагиновая кислота в дозе 50 мг/кг уменьшает величину суммарного подъема сегмента ST над изолинией со 127 ± 25 мв до 61 ± 9 мв ($P < 0,05$). Число отведений с элевацией ST свыше 2 мв до введения препарата составляло $13,8 \pm 2,2$, а после введения - $5,7 \pm 1,3$ ($P < 0,01$).

Аналогичное действие оказывает глутаминовая кислота в дозе 200 мг/кг во II серии опытов (см.табл. 19).

Таким образом, по результатам эпикардиальной электрографии внутривенное введение глутаминовой, аспарагиновой кислот, а также аспарагината калия и магния уменьшает величину ишемического повреждения миокарда. Одним из механизмов защитного действия аминокислотных препаратов является коррекция азотистых нарушений в сердечной мышце. Применение глутамата, аспар-

тата и его солей ограничивает накопление свободного аммиака в ткани сердца в результате усиления реакций его нейтрализации. Это проявляется выделением избыточного количества мочевины в кровь коронарного синуса, активацией ферментов орнитинового цикла в миокарде, а также повышением тканевого содержания мочевины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе обследовано 167 больных с целью изучения особенностей азотистого обмена при инфаркте миокарда, возможности целенаправленной коррекции выявленных метаболических нарушений и уменьшения величины ишемического повреждения сердечной мышцы с помощью аминокислотных препаратов.

Проводилось определение содержания аммиака, мочевины, креатина, креатинина, мочевой кислоты в крови, сывороточного и внутриэритроцитарного содержания аминокислот, активности ключевых ферментов орнитинового цикла и суточной экскреции с мочой азотсодержащих соединений.

Для определения величины и степени ишемического повреждения сердца, а также для оценки эффективности метаболической защиты ишемизированного миокарда использовали серийный анализ креатинфосфокиназной активности сыворотки крови и прекардиальное картирование сегмента ST во множественных отведениях ЭКГ.

В результате исследований показателей азотистого обмена выявлено, что при инфаркте миокарда в периферической венозной крови повышается содержание аммиака. Степень гипераммониемии зависит от обширности инфаркта миокарда, а также выраженности гемодинамических нарушений. Так, у больных с размерами инфаркта свыше 80 г-экв КФК отмечается значительное повышение концентрации аммиака, особенно в остром периоде заболевания. По мере прогрессирования симптомов недостаточности сердца степень гипераммониемии возрастает. При инфаркте миокарда, который осложнился кардиогенным шоком, отёком лёгких, наблюдается наиболее значительное накопление аммиака в крови. Возможно, что нарастание аммиакообразования в организме происходит вследствие снижения сократительной способности сердца и развития гипоксии

в тканях (W.Thorn , J.Heimann , 1958).

Изучение азотистого метаболизма сердца у собак с экспериментальной ишемией миокарда показало, что в ответ на острую коронарную недостаточность в сердечной мышце накапливается значительное количество этого цитотоксического метаболита. Не исключено, что повышение содержания аммиака в миокарде не только угнетает сократительную способность инфарктного сердца (T.Watanabe , 1968), но и способствует распространению инфаркта миокарда в результате цитотоксического действия на мышечные волокна перинекротической зоны. В этом случае активация реакций детоксикации аммиака должна приводить к уменьшению ишемического повреждения миокарда.

По полученным в настоящей работе данным можно считать, что лечебное применение глутамата и солей аспартата снижает содержание аммиака в крови больных инфарктом миокарда путём активации реакций мочевинообразования, синтеза глутамина и аланина.

Сердечная мышца может потреблять сравнительно большое количество аминокислот, которые используются и как пластический материал, и как источник энергии (V.Brodan et al. , 1978).

R.J.Bing и соавт. (1954) установлено, что при повышении уровня аминокислот в крови всего на 20% экстракция их миокардом возрастает на 245%.

Применение глутамата, аспарагината калия и магния в остром периоде заболевания уже через 17 и 21 час от начала развития ангинозного приступа уменьшает выделение креатинфосфокиназы из инфарктного сердца. Серийный анализ сывороточной активности КФК показал снижение "плато" выброса креатинфосфокиназы на кумулятивной кривой активности фермента. Расчет прогнозируемого и реального размеров инфаркта миокарда доказывает, что после введения аминокислот масса повреждённого миокарда становится

меньше предсказанного по первым пяти величинам активности креатинфосфокиназы.

Предполагалось, что ограничение распространения инфаркта миокарда происходит в результате "уменьшения" перинекротической зоны, поэтому вторым методом исследования степени ишемического повреждения сердца явился метод прекардиального картирования сегмента ST во множественных отведениях ЭКГ.

Судя по результатам регистрации ЭКГ в 35 грудных отведениях у больных, леченных глутаматом, величина среднего подъёма сегмента ST над изолинией имела более низкие значения на всех сроках исследования по сравнению с контрольной группой, а показатели суммарного подъёма и площади регистрации подъёма сегмента ST были достоверно меньше на 3 и 7 дни инфаркта миокарда.

У больных третьей группы после недельного курса лечения панангином показатели $\sum ST$, NST, AST были достоверно меньше с 3 по 28 день болезни.

Таким образом, внутривенное введение глутамата и панангина больным инфарктом миокарда в остром периоде заболевания приводит к ограничению распространения ишемического повреждения сердечной мышцы. Это происходит в результате повышения устойчивости к ишемии мышечных волокон перинфарктной зоны.

Следует отметить, что сравниваемые группы больных являются вполне сопоставимыми, так как по прогностическому индексу Пила, исходным данным прекардиального картирования и по прогнозируемому размеру зоны некроза изученные группы не различаются между собой.

Данные клинического исследования находят подтверждение в эксперименте. Методом эпикардиальной электрографии установлено, что глутамат, 1-аспартат, аспарагинат калия и магния

уменьшают величину ишемического повреждения сердечной мышцы. После введения указанных аминокислотных препаратов отмечалась положительная динамика эпикардального сегмента ST, что косвенно свидетельствует о внутримиекардиальном повышении напряжения кислорода, содержания АТФ (J.J.Sayen et al., 1958; C.S.Angell et al., 1975; D.J.Hearse et al., 1977) и даже уменьшении морфологических признаков ишемии (P.R.Maroko et al., 1971, 1972).

Определение коронарной артерио-венозной разницы по аммиаку, мочеvine, глутамину у 82 собак с острой ишемией миокарда показало, что в ответ на значительное накопление в инфарктном сердце аммиака происходит стимуляция орнитинового цикла сердечной мышцы. В настоящей работе обнаружена активация ферментов цикла синтеза мочевины в миокарде, повышение тканевого содержания мочевины, а также увеличение выделения данного азотистого метаболита в кровь коронарного синуса.

Однако активация цикла синтеза мочевины сочетается с подавлением глутаминсинтетазной реакции, причем чем больше образуется в миокарде мочевины, тем меньшее количество аммиака связывается в виде глутамина.

Под действием экзогенного глутамата происходит дальнейшая активация механизмов детоксикации аммиака. В зоне ишемического повреждения повышается аргиназная активность и активность орнитинтранскарбамилазы, усиливается отложение кристаллов ксант-гидролмочевины и накопление мочевины.

Возможно, это является следствием включения глутамата в реакции орнитинового цикла. Как известно, глутаминовая кислота является источником орнитина — самого узкого звена цикла синтеза мочевины в сердце. Один из промежуточных этапов этой реакции — N-ацетилглутаминовая кислота активирует синтез

карбамилфосфата, который также является субстратом орнитинового цикла.

Под действием экзогенного глутамата изменяется и метаболизм глутамина в сердечной мышце собак с острой коронарной окклюзией. Глутамат повышает роль глутаминсинтетазной реакции в процессах нейтрализации свободного аммиака. Чем больше синтезируется инфицированной сердечной мышцей глутамина после введения его предшественника — глутамата, тем меньше выделяется в кровь коронарного синуса аммиака.

Не исключено, что выделение избыточного количества связанного в глутамин аммиака является компенсаторной реакцией миокарда при ишемии и снижении сократительной способности сердца. Дефицит глутамата в ткани сердца, возможно, способствует прогрессированию недостаточности миокарда, так как сопровождается снижением общего количества адениннуклеотидов и АТФ (T. Watanabe et al., 1969). Это подтверждает мнение Е. И. Чазова и соавт. (1972, 1973), что у больных ишемической болезнью сердца выделение в коронарный синус аммиака и глутамина является ранним проявлением сердечной недостаточности и делает патогенетически оправданным введение глутамата для лечения инфаркта миокарда.

В настоящее время пока нельзя определить пусковые механизмы и клиническое значение активации механизмов детоксикации аммиака, синтеза мочевины в частности. Однако несомненно, что стимуляция орнитинового цикла является реакцией компенсаторной, направленной на нейтрализацию цитотоксического метаболита. По-видимому, низкая мочевинообразовательная активность миокарда в условиях гипераммониемии приводит к дальнейшему угнетению сократительной способности сердечной мышцы и распространению

зоны ишемического повреждения.

Применение 1-аспартата, аспарагината калия и магния значительно усиливает мочевинообразование в миокарде, причем это происходит как в повреждённых, так и интактных отделах сердца. Исследование коронарной артерио-венозной разницы показало, что чем больше образуется и выделяется миокардом мочевины под влиянием экзогенного аспартата, тем меньше образуется в сердце свободного аммиака. Достоверных изменений артерио-венозного содержания глутамина не произошло.

Как известно, свободные аминокислоты в сердце представлены в основном глутаматом и его амидом (А.И. Силакова, 1955). Вероятно, при развитии ишемического повреждения миокарда после коронарной окклюзии реакции переаминирования глутамата в сердечной мышце протекают предпочтительно в сторону образования аспартата, и это способствует воспроизводству энергетически более эффективного субстрата - сукцината (Е.И. Маевский, 1970). Кроме того, аспартат служит основным донатором аминок групп для синтеза мочевины (Э.Гофман, 1971), что также объясняет более значительную активацию орнитинового цикла под влиянием экзогенного аспартата.

Таким образом, глутамат, аспартат и его соли уменьшают образование свободного аммиака в инфарктном сердце, активируя механизмы его детоксикации. Это сопровождается, по данным серийного анализа сывороточной активности креатинфосфокиназы, прекардиального картирования сегмента ST и эпикардиальной электрографии, уменьшением величины и степени ишемического повреждения миокарда. Не исключено, что локальное накопление в миокарде свободного аммиака в силу его выраженной цитотоксичности не только угнетает сократительную способность сердечной мышцы, но и является одной из причин распространения

инфаркта миокарда.

Другим азотистым метаболитом, который имеет патогенетическое значение в развитии инфаркта миокарда, является моченая кислота. Как известно, моченая кислота представляет собой конечный продукт распада пуриновых оснований, входящих в состав белков - нуклеопротеидов. Экзогенная моченая кислота образуется из продуктов питания, богатых пуриновыми веществами, а эндогенная - синтезируется без участия нуклеиновых кислот. При этом непосредственным источником двух атомов азота из четырех, входящих в пуриновое ядро эндогенной мочевой кислоты, являются глицин и аспарагиновая кислота. Два других атома азота пуринового ядра происходят из амидной группы глутамина, то есть в конечном счете из аммиака (А.Е. Браунштейн, 1959). Таким образом, метаболизм мочевой кислоты связан с обменом аммиака, глутамата и аспартата.

Кроме того, по содержанию мочевой кислоты в крови можно судить о степени распада нуклеопротеидов при патологических состояниях, которые приводят к клеточным повреждениям. Повышенный интерес исследователей к этому соединению, по-видимому, объясняется и тем, что гиперурикемия при ишемической болезни сердца способствует повреждению интимы артериальных сосудов и тромбообразованию (D.J.McCarty, J.L.Hollander, 1961).

При инфаркте миокарда развитие гиперурикемии скорее всего связано с метаболическими нарушениями, центральное место среди которых занимают изменения фильтрационно-реабсорбционной функции почек (Л.В. Шхвацабая, 1972).

По данным наших исследований, повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови наиболее характерно для острого периода заболевания, однако, несмотря на некоторое снижение уровня этого соединения в подостром периоде и стадии

рубцевания, гиперурикемия сохраняется и на 35 день инфаркта миокарда. Достоверных изменений суточной экскреции мочевой кислоты обнаружено не было.

При введении панангина концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови на 3 и 7 дни инфаркта миокарда была достоверно ниже, чем в контрольной группе обследованных. Не исключено, что аспарагинат калия и магния угнетает процессы катаболизма пуриновых оснований или тормозит синтез эндогенной мочевой кислоты, что и приводит к снижению степени гиперурикемии у больных инфарктом миокарда.

Однако результаты данной работы показывают, что суточное выведение мочевой кислоты с мочой после лечения панангином увеличивается. Вероятно, это связано с тем, что при внутривенном введении солей аспарагиновой кислоты в сыворотке крови больных инфарктом миокарда снижается содержание молочной кислоты, а как известно, лактат повышает реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах (R.Chirillo, P.Taschi, 1970).

Исследование свободных аминокислот показало, что в остром периоде заболевания уровень большинства из них снижается, а в подостром периоде и в стадии рубцевания постепенно нормализуется. В первый день инфаркта миокарда резко снижается концентрация лизина, глицина, аргинина, глутамата, тирозина, глутамина. Содержание метионина, аспартата повышается. С 14 дня начинается восстановление содержания свободных аминокислот в крови. Внутриэритроцитарное содержание аспартата, глутамина, аланина снижается. На 3 день концентрация глутамина в эритроцитах становится выше нормы, уменьшается дефицит аспартата, аланина.

После недельного курса лечения глутаминовой кислотой сывороточное содержание глутамина и аспартата снижается, содер-

жение аланина возрастает. При введении глутаминовой кислоты повышается внутриэритроцитарная концентрация глутамата. Лечение аспаргинатом калия и магния приводит к повышению потребления эндогенного аспартата и аргинина, что происходит вследствие активации орнитинового цикла в печени.

Изучая обмен мочевины, удалось выявить, что у больных контрольной группы в первые сутки заболевания происходит снижение мочевины крови, что сочетается в 84% случаев с повышением сывороточной активности аргиназы и в 61% случаев с повышением активности орнитинтранскарбамилазы.

По мнению Л.И. Кательницкой (1975), при остром инфаркте миокарда угнетение синтеза мочевины в печени проявляется снижением тканевой активности ферментов орнитинового цикла и повышением их сывороточной активности.

Это использовалось для оценки эффективности лечения инфаркта миокарда аминокислотными препаратами. После введения глутамата и солей аспартата повышается содержание мочевины в сыворотке крови, а также нарастает суточная экскреция этого метаболита с мочой. Аргиназная активность сыворотки крови после указанной метаболической терапии достоверно снижается, что, вероятно, отражает степень восстановления мочевинообразования в печени.

Таким образом, под действием экзогенных аминокислот у больных инфарктом миокарда происходит активация реакций детоксикации аммиака. Это сопровождается изменением спектра свободных аминокислот сыворотки, снижением степени гипераммониемии и гиперурикемии.

Обнаруженное снижение уровня креатина крови в остром периоде заболевания, возможно, происходит в результате нарастания его синтеза из метионина, аргинина и глицина. В настоя-

щее время установлено, что содержание креатина и креатинфосфата (В.А.Сакс и др., 1979; M.W.Seraydarian, L.Artaza, 1976) тесно коррелирует с сократительной способностью миокарда. Уменьшение степени ишемического повреждения миокарда под действием предшественника креатина - аргинина установлено Е.Е.Рау и соавт.(1979). Н.Ф.Новак и соавт. (1974) показали защитный эффект аргинина при повреждении сердца изопrenalином.

В доступной нам литературе не найдено данных о развитии гипокреатинемии у больных острым инфарктом миокарда. В связи с этим дальнейшее исследование метаболизма креатина представляется чрезвычайно перспективным, так как оно позволит раскрыть дополнительные звенья патогенеза развития сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца.

В настоящей работе для коррекции нарушений азотистого обмена применяли аминокислотные препараты. Использование глутаминовой кислоты, солей аспарагиновой кислоты обеспечивает действие на клеточном уровне как на энергетический, так и пластический обмен, что позволяет проводить коррекцию азотистых нарушений непосредственно в ишемизированном миокарде в результате потребления указанных аминокислот сердечной мышцей. Экзогенные аспартат и глутамат способны вступать в реакции трансаминирования с щавелевоуксусной кислотой и тем самым активировать окислительные процессы (В.С. Якушев, 1979). Реакция аминирования глутамата не только нейтрализует аммиак, но и ведёт к образованию глутамина, который может использоваться для синтеза более сложных соединений (Н.Б.Козлов, 1971). Защитное действие глутамата и аспартата проявляется и через образование α -кетоглutarовой кислоты в ходе реакций переаминирования с пировиноградной и щавелевоуксусной кислотами. Как известно, нейтрализация аммиака α -кетоглutarовой кислотой служит важ-

ным механизмом устранения аммиака в ткани сердца (Т. Watanabe et al., 1969). Кроме того, глутаминовая кислота оказывает антиаритмическое действие при острой коронарной недостаточности (Е.М. Чунаева, 1965), стимулирует развитие коллатерального кровообращения в сердце (А.В. Сапожков, 1975).

Использование современных методов оценки величины ишемического повреждения миокарда позволило впервые доказать, что глутаминовая кислота, аспарагинат калия и магния ограничивают размеры инфаркта миокарда вследствие повышения "выживаемости" обратимо повреждённых мышечных волокон перинфарктной зоны.

Данный метод уменьшения очага поражения при инфаркте миокарда может быть рекомендован для широкого клинического применения в специализированных отделениях. Особенностью лечебного применения аминокислот является то, что и глутамат, и аспартат представляют собой естественные метаболиты, которые участвуют в азотистом обмене клеток. При внутривенном введении препаратов не наблюдается побочных явлений и осложнений.

Предложенный вариант коррекции азотистых нарушений с целью уменьшения размеров инфаркта миокарда является одним из перспективных направлений метаболической терапии ишемической болезни сердца.

ВЫВОДЫ

1. У больных инфарктом миокарда повышается содержание аммиака в крови, уровень которого зависит от величины некроза и выраженности гемодинамических расстройств. Степень гипераммониемии определяется угнетением мочевинообразования в печени и возрастает по мере прогрессирования сердечной недостаточности.

2. Острое ишемическое повреждение приводит к перестройке азотистого метаболизма миокарда по пути блокирования глутамин-синтетазной реакции и активации цикла синтеза мочевины. Усиление мочевинообразования в сердце является компенсаторной реакцией, направленной на нейтрализацию и выведение аммиака. Активация орнитинового цикла происходит как в зоне поражения, так и в неповреждённых участках миокарда.

3. При инфаркте миокарда развивается дисбаланс свободных аминокислот крови. В первый день заболевания в сыворотке крови снижается концентрация аргинина, глицина, глутамата, глутамина, лизина, тирозина. Сывороточная концентрация аспартата, метионина повышается при снижении внутриэритроцитарного содержания аспартата, глутамина и повышении концентрации глутамата. С четырнадцатого дня инфаркта миокарда начинается восстановление уровня свободных аминокислот в крови, однако содержание аспарагиновой кислоты в эритроцитах остаётся высоким.

4. Лечение острого инфаркта миокарда глутаминовой кислотой, аспарагинатом калия и магния ведёт к активации процессов детоксикации аммиака в организме. Под действием глутаминовой кислоты усиливается синтез мочевины и аланина в печени. Аспарагинат калия и магния активирует орнитиновый цикл, что сопровождается усвоением эндогенного аспартата.

5. Под действием панангина у больных острым инфарктом миокарда снижается степень гиперурикемии вследствие повышения экскреции с мочой мочевой кислоты.

6. Глютаминовая кислота, аспарагинат калия и магния уменьшают величину ишемического повреждения сердечной мышцы при остром инфаркте миокарда. Ограничение очага поражения характеризуется снижением выделения креатинфосфокиназы из инфарктного сердца. Аминокислотные препараты ограничивают размеры инфаркта миокарда и перинфарктную зону.

7. Одним из механизмов защитного действия глютаминовой кислоты на ишемизированный миокард является активация синтеза глютамина и мочевины в сердечной мышце.

8. Ограничение размеров инфаркта миокарда под влиянием аспарагината калия и магния, в определённой степени, обусловлено действием аминокислотной части препарата. Аспарагиновая кислота значительно усиливает мочевинообразование в мышце сердца вследствие активации орнитинового цикла миокарда.

9. Глютаминовая кислота, аспарагинат калия и магния рекомендуются для клинического применения при инфаркте миокарда с целью коррекции азотистых нарушений в организме, метаболической защиты сердечной мышцы, ограничения размеров зоны некроза и перинекротической зоны в остром периоде заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение аргиназной активности сыворотки крови может служить одним из дополнительных ферментативных показателей для диагностики инфаркта миокарда на протяжении 1-10 дня заболевания.

2. С целью ограничения размеров инфаркта миокарда и ликвидации нарушений азотистого обмена рекомендуется применение глютаминовой кислоты в дозе 25 мг/кг внутривенно капельно в виде 1% водного раствора и внутривенное введение аспарагината калия и магния в дозе 43 мг/кг на 100-150 мл физиологического раствора ежедневно, в течение первых семи дней заболевания.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

На основании выявленных нарушений азотистого обмена при инфаркте миокарда проведено сравнительное наблюдение за клиническим эффектом, биохимическими сдвигами, размерами зоны некроза и перинекротической зоны у больных, получавших глютаминую кислоту в дозе 25 мг/кг внутривенно капельно в течение первых 7 дней заболевания, и у контрольной группы обследованных.

В результате лечения глутаминовой кислотой отмечено снижение уровня аммиака в крови, активация реакций его детоксикации, уменьшение дисбаланса свободных аминокислот в крови, уменьшение размеров инфаркта миокарда и перинфарктной зоны.

Возможность коррекции азотистых нарушений и ограничения очага повреждения в сердечной мышце, а также хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать его применение для лечения больных в остром периоде инфаркта миокарда.

При исследовании показателей азотистого обмена у больных инфарктом миокарда выявлено повышение сывороточной активности аргиназы через 8-20 часов от начала болевого синдрома, которое сохраняется в течение первых 7-10 дней заболевания и прямо пропорционально отражает степень угнетения мочевинообразовательной функции печени.

Определение активности аргиназы в сыворотке крови является одним из дополнительных тестов, используемых для диагностики инфаркта миокарда, а также позволяет оценивать эффективность метаболической терапии, направленной на коррекцию азотистых нарушений при этом заболевании.

При определении размеров очага повреждения в сердечной мышце у больных инфарктом миокарда выявлена высокая информатив-

ность метода регистрации множественных (35) прекардиальных отведений электрокардиограммы. Метод позволяет определять размеры зоны некроза, перинекротической зоны, прогноз заболевания в первые часы инфаркта миокарда, а также оценивать эффективность лекарственной терапии по ограничению инфаркта миокарда.

Это позволяет рекомендовать данный метод для широкого клинического применения.

Предложение об использовании глутаминовой кислоты для коррекции азотистых нарушений и ограничения размеров инфаркта миокарда, определение сывороточной активности аргиназы для диагностики инфаркта миокарда, а также регистрация множественных прекардиальных отведений ЭКГ внедрены в кардиологическом отделении Первой городской клинической больницы г.Оренбурга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А л е к с е е в а А.М. К вопросу о превращении креатинфосфата в креатинин и о новом методе определения креатинфосфата. - Биохимия, 1951, т.16, вып.2, с.97-103.

2. А п а н а с е н к о А.А. Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние сердца у больных атеросклеротическим кардиосклерозом. - В кн.: 37-я научная сессия Курского института по вопросам экспериментальной и клинической кардиологии. Курск, 1968, с.125-127.

3. А ф о н с к а я Н.И. Изучение влияния гиалуронидазы на размеры инфаркта миокарда. (Клинико-экспериментальное исследование). - Дис. ... канд. мед. наук. - М., 1977. - 148с.

4. Б е р л и н а С.Е., П р и х о д ь к о В.В. О влиянии панангина на сократительную способность миокарда и электролитный обмен при сердечной недостаточности. - В кн.: Недостаточность сердца и патология миокарда. Оренбург, 1973, т.28, вып.5, с.56-62.

5. Б о г д а н о в а Л.И. Функциональное состояние почек при ишемической болезни сердца. (Стенокардия, инфаркт миокарда). - Дис. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 1970. - 234с.

6. Б р а у н ш т е й н А.Е. Некоторые черты химической интеграции процессов азотистого обмена. - Вестник АМН СССР, 1959, № 5, с.45-60.

7. В а л е е в а Г.А., Б а е в В.И. Разделение и количественное определение свободных аминокислот в тканях и сыворотке крови методом электрофореза в сочетании с хроматографией в тонком слое. - Лабор. дело, 1975, № 7, с.418-422.

8. В а л о в А.П. Влияние глутаминовой кислоты на напряжение кислорода (pO_2) и окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) в некоторых органах белых крыс в условиях гипоксии. - В кн.:

Современные проблемы биохимии дыхания и клиника. Иваново, 1970, т.1, с.119-121.

9. В а л о в А.П. Влияние глутаминовой кислоты на некоторые показатели окислительных процессов в крови и тканях животных при гипоксической гипоксии: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Свердловск, 1972. - 32с.

10. В и н о г р а д о в А.В., А р у т ю н о в Г.П., Г л а - з у н о в А.С. Определение величины поражения сердечной мышцы электрокардиографическим и патологоанатомическим методами. - Кардиология, 1981, т.21, № 2, с.73-79.

11. Влияние внутривенного введения нитроглицерина на размеры поражения у больных острым инфарктом миокарда /Ю.М.Острогорский, Н.И.Афонская, М.Л.Бланк и др.-Кардиология, 1981, т.21, №6, с.22-26.

12. Внутривенное введение пропранолола в остром периоде инфаркта миокарда /Н.А. Грацианский, Ю.А. Карпов, В.В. Евдокимов, В.Е. Бунаева. - Тер.арх., 1980, т.52, № 10, с.33-39.

13. Воздействие на метаболизм сердца у больных острым инфарктом миокарда /Р.Г. Оганов, А.А.Александров, В.Е.Тугутова, И.В.Виноградова. - Кардиология, 1977, т.17, № 4, с.22-29.

14. В о р о б ъ е в Б.И., С а м о ф а л о в а М.С.Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови, эритроцитах и мышце сердца при инфаркте миокарда.- Тер.арх., 1967, т.39, вып.6, с.52-59.

15. В о р о б ъ е в Б.И., К а т е л ь н и ц к а я Л.И. Биохимические и гистохимические показатели функционального состояния печени при инфаркте миокарда.- Кровообращение, 1974, т. 7, № 6, с.73-78.

16. В о р о н к о в Ю.И. Внутриклеточное распределение креатинфосфокиназы и изучение возможности количественной оценки величины ишемического повреждения миокарда по изменениям её сывороточной активности. (Экспериментально-клиническое исследование). -

Дис. ... канд. мед. наук.- М., 1977.- 185с.

17. Г а с а н о в С.Г. Количественное определение мочевины в тканях по фенолгипохлоритной реакции. - Лабор. дело, 1962, №12, с. 3-6.

18. Г а с и л и н В.С., Б о г д а н о в Н.Н., И в а н о в В. М. Достижения кардиологии в десятой пятилетке. - Кардиология, 1981, т.21, № 2, с.5-9.

19. Г а ц у р а В.В., Г у б а р е в Е.А. Некоторые аспекты патогенетической фармакотерапии острой ишемии миокарда в эксперименте. - Фармакол. и токсикол., 1974, т.37, № 6, с.645-651.

20. Г е о р г а д з е М.В. О специфическом взаимодействии иона аммония с сократительными белками.- В кн.: Свойства и функции макромолекул и макромолекулярных систем. М., 1969, с.86-88.

21. Г л о т о в Н.А. Влияние глутаминовой кислоты на активность НАДН-зависимых дегидрогеназ и НАДН₂: цитохром С-редуктазы в митохондриях печени в норме и при гипоксии.- В кн.: Материалы 32-й и 33-й годовичных научных сессий Свердловского медицинского института. Свердловск, 1970, с.51-52.

22. Г л о т о в Н.А. Влияние глутаминовой кислоты на активность глутаматдегидрогеназы, Mg^{++} - и динитрофенол-стимулируемых аденозинтрифосфатаз в митохондриях почек, сердца и печени белых крыс при острой и хронической гипоксии.- Булл.экспер.мед., 1971, т.71, № 5, с.61-64.

23. Г л о т о в Н.А. Окислительные процессы в митохондриях при гипоксии и их коррекция глутаминовой кислотой: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук.- Свердловск, 1973.- 27с.

24. Г л о т о в Н.А., Ш м е л ё в а Л.Г. Влияние гипоксии и глутаминовой кислоты на активность митохондриальных ферментов и содержание некоторых кетокислот цикла Кребса в миокарде. - В кн.: Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по биохимии

мышечной системы. Л., 1972, с.61-62.

25. Глутаминовая кислота. Биохимическое обоснование практического использования /М.С. Волков, А.М. Генкин, Н.А. Готов, Е.И. Маевский. - Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство, 1975. - 119с.

26. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты в комплексном лечении циркуляторной гипоксии /Г.А. Баскович, В.А.Бондина, Н.И.Кочетыгов, З.А. Чаплыгина.- Пат.физиол., 1978, № 1, с.20-25.

27. Горбунова З.В., Яськова О.И., Удинцев Н.А. Влияние глутаминовой кислоты на окислительные процессы при недостаточности кровообращения у больных ревматическими пороками сердца. - Тер.арх., 1960, т.32, вып.8, с.50-57.

28. Гриненко А.Я. Фармакология смеси солей калий и магния глутаматов. (Экспериментальное исследование).: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Караганда, 1975. - 17с.

29. Ефимова Л.Г. Изменение содержания некоторых аминокислот в сыворотке крови при острых инфарктах миокарда. - Cor et vasa, Ed ross. 1963, т.5, № 1, с.29-36.

30. Иванченко К.Н. Нарушения азотистого обмена у больных с сердечной недостаточностью и их коррекция. - Дис. ... канд. мед. наук. - Оренбург, 1978. - 158с.

31. Изменение активности сывороточной креатинфосфокиназы у больных острым инфарктом миокарда после введения терапевтических доз строфантина-К /Е.И.Чазов, Ю.И.Воронков, Д.Б.Сапрыгин и др.- В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы 2-го советско-американского симпозиума 28-30 мая 1975 года, Сочи (СССР). М.: Медицина, 1977, с.19-30.

32. К вопросу о механизме действия нового венгерского препарата панангин /В.Г.Кукес, Б.П.Соколов, Г.А.Никитин, Л.А.Кириченко, В.И.Похомов.- В кн.: Тезисы Советско-Венгерского симпозиума

по результатам клинического изучения венгерского препарата пан-ангин. М., 1969, с.26-28.

33. К лечению инфаркта миокарда в аспекте коррекции и предупреждения метаболических расстройств /Т.А.Алиев, Г.М.Мирсалимова-Тагиева, Е.Б.Гельфгат и др.- Азерб.мед.журн., 1975, №II, с.42-47.

34. К а з н а ч е е в а А.И. Аминокислотный спектр крови при ишемической болезни сердца и его прогностическое значение. - Дис. ... канд. мед. наук. - Ставрополь, 1978.- 243с.

35. К а т е л ь н и ц к а я Л.И. Функциональное состояние печени у больных инфарктом миокарда. - Дис. ... канд.мед.наук.- Ростов-на-Дону, 1975. - 338с.

36. К а ц И.М. Функция почек в остром периоде инфаркта миокарда. -Казан. мед. журн., 1975, т.56, № I, с.19-21.

37. К и с т е н ь Н.А., Г р и н е н к о А.Я. Экспериментальные исследования глутаминовой кислоты и её калий-магниево-й соли. - В кн.: Труды Целиноградского государственного медицинского института. Целиноград, 1969, т.3, с.148-149.

38. К и ш е н е ц В.А. Функциональное состояние почек у больных инфарктом миокарда, осложнённого недостаточностью кровообращения. - В кн.: Декомпенсация сердца. Ужгород, 1973, с.127-130.

39. К и ш е н е ц В.А. Почечная гемодинамика и некоторые показатели функционального состояния почек в остром периоде инфаркта миокарда и изменение их под влиянием аминазина и дроперидола.: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. - Ужгород, 1974. - 28с.

40. К о б з а р ь Н.А., К а т е л ь н и ц к а я Л.И. Содержание аммиака в крови у больных инфарктом миокарда. - В кн.: Вопросы коронарной и лёгочной патологии. Ростов-на-Дону, 1971, т.2, с.64-67.

41. К о в а л ё в В.Ф., Т р о ф и м о в Г.А. Мочевой синд-

ром и состояние фильтрационно-реабсорбционной функции почек у больных инфарктом миокарда. - В кн.: Проблемы кардиологии и нефрологии. Казань, 1973, с.34-35.

42. К о з л о в Н.Б. Обмен аммиака и роль его в развитии некоторых патологических состояний. - Дис. ... докт.мед.наук. - Смоленск, 1962. - 285с.

43. К о з л о в Н.Б. Аммиак, его обмен и роль в патологии. - М.: Медицина, 1971. - 127с.

44. К о м а р о в Ф.И. Научно-технический прогресс и клиническая кардиология. - Кардиология, 1980, т.20, № 12, с.5-9.

45. К о м а р о в Ф.И., К о р о в к и н Б.Ф., М е н ь - ш и к о в В.В. Биохимические исследования в клинике. - Л.: Медицина, 1976. - 383с.

46. Коронарная артерио-венозная разница в содержании некоторых продуктов азотистого обмена у человека /Е.И.Чазов, В.Н.Смирнов, А.В.Мазаев и др. - Кардиология, 1972, т.12, № 10, с.11-19.

47. К я н д ж у н ц е в а Э.А., У д е л ь н о в М.Г. Роль очага некроза в происхождении обратимых изменений электрокардиограммы при очаговых поражениях миокарда. - В кн.: Вопросы патологии и физиологии сердца. М., 1955, с.24-36.

48. Л е щ и н с к и й Л.А., Т р у с о в В.В., Ш и н к а - р е в а И.А. Изменения белкового и электролитного метаболизма под влиянием анаболических стероидов и панангина у больных инфарктом миокарда. - Клин. мед., 1978, т.56, № 1, с.69-74.

49. Л у к о м с к и й П.Е., Ж а р о в Е.И. Лечение больных инфарктом миокарда путём воздействия на метаболизм сердца. - В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии и кардиологии. Труды I-го Моск. мед. ин-та. М., 1973, т.81, с.249-256.

50. М а е в с к и й Е.И. Влияние гипоксии и глутамата на реакции дыхательной цепи митохондрий некоторых органов. - Дис. ...

канд. мед. наук. - Свердловск, 1970. - 244с.

51. М а н с у р о в а И.Д., К а л е т и н а Л.Г. Микрометод определения активности аргиназы в сыворотке крови.- Лабор. дело, 1969, № 4, с.219-221.

52. М а х а н ь к о М.А. О функциональном состоянии почек у больных инфарктом миокарда. - Здравоохранение Белоруссии, 1972, № 9, с.17-22.

53. М е р с о н Ф.З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. М.: АМН СССР, 1960. - 258с.

54. Метаболизм аммиака в сердечной мышце /В.Н.Смирнов, А.В. Мазаев, Г.Б.Асафов и др. - В кн.: Современные методы исследований в кардиологии. М., 1974, с.106-109.

55. М н у ш к и н А.С., Б о г д а н о в а Л.И. Рефлекторная анурия в остром периоде инфаркта миокарда.- Сов. мед., 1968, № 12, с.78-81.

56. М н у ш к и н А.С., Б о г д а н о в а Л.И. Азотовыделительная функция почек и почечная гемодинамика у больных инфарктом миокарда.- Кардиология, 1970, т.10, № 3, с.108-112.

57. Нейтрализация аммиака и синтез мочевины в сердечной мышце /В.Н.Смирнов, Г.Б.Асафов, Н.М.Черпаченко и др. - В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы I-го советско-американского симпозиума 4-6 ноября 1973 года, Понте-Ведра, Флорида, США. М.: Медицина, 1975, с.123-156.

58. Н е к р а с о в а А.А., Е ф и м о в а Л.Г. Изменения активности трансаминаз и содержание аминокислот в сыворотке крови больных инфарктом миокарда.- Кардиология, 1963, т.3, № 4, с. 69-72.

59. Н и к и ф о р о в А.П. Влияние глутаминовой кислоты на содержание свободных аминокислот в тканях в норме и при гипоксии.- Дис. ... канд. мед. наук. - Свердловск, 1967. - 218с.

60. О механизме влияния глутаминовой кислоты на обменные процессы в организме /А.М. Генкин, Н.А. Удинцев, М.С. Волков и др.- Здравоохранение Казахстана, 1966, № 9, с.43-44.

61. (Онищенко Н.А., Сейфулла Р.Д., Хлоповская Е.И.) Onischenko N.A., Seifulla R.D., Chlopovskaja E.I. Effects of α -tocopherol, sodium selenite, their combination and of trental on ischemic myocardium. - J.Molec.Cell.Cardiol., 1980, vol. 12, suppl.1, p.118.

62. Пейсахов Б.И. Исследование некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда.- Клин. мед., 1960, т.38, № 3, с.III-II8.

63. Пейсахов Б.И. О содержании некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови больных инфарктом миокарда.- Дис.... канд.мед.наук.- М., 1961.- 299с.

64. Писаренко О.И., Минковский Е.Б., Студнева И.М. Нейтрализация аммиака сердечной мышцей.- Бюлл.экспер. биол., 1980, т.89, № 3, с.289-291.

65. Писаренко О.И., Минковский Е.Б., Студнева И.М. Синтез мочевины в сердечной мышце.- Бюлл. экспер. биол., 1980а, т.89, № 2, с.165-168.

66. (Писаренко О.И., Студнева И.М., Артемов А.В.) Pisarenko O.I., Studneva I.M., Artemov A.V. Ammonia formation from L-[^{15}N] amino acids during perfusion of isolated rat heart. - J.Molec.Cell.Cardiol., 1980 b, vol.12, p.125.

67. Писаренко О.И., Артемов А.В., Смирнов В.Н. Изучение азотистого обмена в сердечной мышце с помощью изотопа ^{15}N . - В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы 4-го Советско-американского симпозиума 14-16 сентября 1979 г., Ташкент, СССР. М.: Медицина, 1981, с.282-300.

68. Показатели фильтрационной функции почек и их коррекция у больных инфарктом миокарда /В.Г. Спесивцева, В.М. Лепешков, В.Х. Френкель, Н.Е. Чернышева. - Кардиология, 1976, т.16, № 8, с.103-106.

69. Применение глутаминовой кислоты для лечения сердечной недостаточности /Я.И. Коц, Э.Ф. Буриан, К.Н.Иванченко, С.В.Ченина. - В кн.: Новое в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. М., 1976, с.106-107.

70. Приходько В.В. Лечебное применение панангина (аспарагината калия и магния) при сердечной недостаточности. - Дис. ... канд. мед.наук. - Оренбург, 1974.- 172с.

71. Растенен Д. Количественные изменения молочной и пировиноградной кислот у больных инфарктом миокарда после инфузий аспарагината калия-магния. - В кн.: Материалы 3-й конференции научного общества кардиологов Литовской ССР. Каунас, 1972, с. 211-213.

72. Роль креатинфосфокиназных реакций в энергетическом метаболизме сердечных клеток /В.А.Сакс, Л.В.Розенштраух, В.Г.Шаров и др. - В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы 3-го Советско-американского симпозиума 9-11 мая 1977 года, г.Вильямсбург, США. М.: Медицина, 1979, с.215-241.

73. Руда М.Я. Об ограничении очага поражения при инфаркте миокарда. - Кардиология, 1981, т.21, № 1, с.5-8.

74. Русских В. Случай врождённого порока сердца и результаты применения при нём глутаминовой кислоты. - В кн.: Труды конференции по производству и использованию аминокислот в медицине. М., 1956, с.179-183.

75. Рыбальченко О.С., Ефремушкин Г.Г. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у больных инфарктом миокарда. - В кн.: Материалы 10-й краевой научно-практической конференции,

посвященной актуальным проблемам кардиологии. Красноярск, 1974, с.34-35.

76. Рыков В.А. К морфологическому обоснованию нарушения функции почек у больных инфарктом миокарда. - В кн.: Проблемы урологии и нефрологии. Ч.2. Кемерово, 1975, с.31-32.

77. Рыков В.А. Постинфарктная острая почечная недостаточность. - В кн.: Структурно-функциональные основы печеночно-почечной недостаточности. Труды Моск. НИИ скорой помощи. М., 1978, т.28, с.74-75.

78. Рябькина Г.В., Дорофеева З.З. Оценка состояния перинфарктной зоны у больных острым инфарктом миокарда по данным 35 прекардиальных отведений. - Кардиология, 1977, т.17, № 8, с.89-96.

79. Рябькина Г.В., Галахов И.Б. Сопоставление данных электрокардиографической (35 отведений) и патологоанатомической диагностики по определению размеров некротической и перинфарктной зон. - Кардиология, 1978, т.18, № 6, с.95-99.

80. Сакс В.А., Воронков Ю.И. Диагностическое значение активности креатинфосфокиназы при инфаркте миокарда. - Тер. арх., 1974, т.46, № 6, с.32-38.

81. Самофалова М.С. Содержание свободных аминокислот в крови и в мышце сердца при инфаркте миокарда. - Дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 1967. - 277с.

82. Самофалова М.С. Содержание свободных аминокислот в крови и мышце сердца в различные сроки развития инфаркта миокарда у человека. - Кардиология, 1968, т.8, № II, с.107-114.

83. Сапожков А.В. Действие глутаминовой и аспарагиновой кислот на коллатеральное кровообращение и напряжение кислорода в миокарде. - Пат. физиол., 1968, т.12, № 5, с.20-23.

84. Сапожков А.В. Влияние некоторых метаболитов на

развитие коллатерального кровообращения в миокарде после окклюзии венечной артерии. - Пат. Физиол., 1975, № 1, с.62-64.

85. С и л а к о в а А.И. Обмен азотистых экстрактивных веществ (аденозинтрифосфорной кислоты, глутамина и глутаминовой кислоты) в мышцах. - Дис. ... докт. биол.наук.- Киев, 1955. - 463с.

86. С и л а к о в а А.И., Т р у ш Г.П., Я в и л я к о - в а А. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых трихлоруксусных экстрактах. - Вопр. мед. химии, 1962, т.8, вып.5, с.538-544.

87. С м е т н е в А.С., П е т р о в а Л.И., З а к и н А.И. Лечение отёка лёгких при инфаркте миокарда. - Сов. мед., 1971, № 4, с.10-15.

88. (С м и р н о в В.Н., П и с а р е н к о О.И., К о ц Я.И.)
Smirnov V.N., Pisarenko O.I., Kots Ya.I. Correction of disturbances of myocardial nitrogen metabolism by exogenous amino acids. - J.Molec.Cell.Cardiol., 1980, vol.12, suppl.1, p.157.

89. С о к о л о в Б.П., С и в к о в И.И., М а з и й С.А. Опыт применения калий-магний аспарагината (панангина) в лечении инфаркта миокарда. - В кн.: Тезисы Советско-Венгерского симпозиума по результатам клинического изучения венгерского препарата панангина. М., 1969, с.9-11.

90. С о к о л о в Б.П., Ф е д о р о в Е.А., П о т е к а е - в а С.А. Влияние коррегирующей ("метаболической") терапии на изоферментный спектр сывороточной лактатдегидрогеназы в остром периоде инфаркта миокарда. - Сов.мед., 1972, № 9, с.123-128.

91. Т о п а р с к а я В.Н. Физиология и патология углеводного, липидного и белкового обмена. - М.: Медицина, 1970. - 248с.

92. Т р я п ы ш к о А.Д. Содержание некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови при коронарной недостаточности. - Клин.мед., 1966, т.44, № 8, с.65-69.

93. Фердман Д.Л., Силакова А.И. О превращениях глутамина в мышцах.- Биохимия, 1957, т.22, вып. 1-2, с.283-293.

94. Фетисова Т.В. Некоторые азотсодержащие компоненты крови коронарного синуса и аорты при экспериментальном инфаркте миокарда. - Кардиология, 1976, т.16, № 6, с.89-93.

95. Фетисова Т.В., Заболотнюк И.П. Влияние глюкозы и инсулина на белки тканей при экспериментальном инфаркте миокарда.- Кардиология, 1969, т.9, № 1, с.102-108.

96. Фетисова Т.В., Фролькис Р.А. Биохимия инфаркта миокарда. - Киев: Здоровье, 1976. - 167с.

97. Фролькис Р.А. Влияние никотинамида на компоненты тканевой дыхательной цепи сердца при экспериментальном инфаркте миокарда. - Пат. физиол., 1970, т.14, № 5, с.11-15.

98. Фролькис Р.А. К механизму нарушения окисления -кетоглутарата сердечной мышцы при экспериментальном инфаркте миокарда. - В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Киев, 1971, вып.3, с.154-157.

99. Фролькис Р.А. Некоторые компоненты биологического окисления в сердечной мышце при экспериментальном инфаркте миокарда. - Cor et vasa, 1977, т.19, № 2, с.123-130.

100. Функциональное состояние печени, почек и надпочечников при остром инфаркте миокарда / А.С. Мнушкин, Л.И. Богданова, С.С. Гаппаров, Р.Ю.Рахимджанова.- В кн.: Атеросклероз и ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Ташкент, 1976, с.44-49.

101. Хани Х. Значение содержания аммиака в крови при хронической сердечно-сосудистой недостаточности. - В кн.: Материалы 2-й республиканской научно-практической конференции кардиологов Эстонской ССР. Тарту, 1972, с.77.

102. (Хани Х.) Hani H. Blood ammonia levels in patients

with chronic congestive heart failure. - Nourkoguude Eesti Tervisthoid (Soviet Estonian Health), 1973, N 6, p.495 - 497.

103. Х о д ж а е в А.Х., Х о д ж и е в а М.Ш. О нарушении обмена аминокислот при атеросклерозе и инфаркте миокарда. - В кн.: Атеросклероз и ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Ташкент, 1976, с.33-36.

104. Ч а з о в Е.И. Особенности нарушений метаболизма миокарда при развитии сердечной недостаточности. - Тер. арх., 1973, т.45, № 12, с.37-37.

105. Ч а з о в Е.И., Б о г о л ю б о в В. М. Нарушения ритма сердца. - М.: Медицина, 1972. - 248с.

106. Ч а з о в Е.И., Е л и с е е в О.М. Развитие и достижения кардиологии в СССР в десятой пятилетке.- Тер. арх., 1981, т.53, № 1, с.3-11.

107. Ч у б у х ч и е в Б.Х., К а т е л ь н и ц и я Л.И. Применение дискретной информационной модели биорегулирования для оценки эффективности лечения больных инфарктом миокарда глутаминовой кислотой. - В кн.: Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. Ростов-на-Дону, 1973, вып.2, с.83-85.

108. Ч у н а е в а Е.М. К вопросу о батмотропном действии дикарбоновых аминокислот и АТФ при экспериментальной аритмии. - В кн.: Материалы к докладам 7-й научной конференции Кемеровского медицинского института и практических врачей Кузбасса. Кемерово, 1965, вып.1, с.207-208.

109. Ш и п о в А.А. Аммониевая интоксикация при аликозе и ацидозе в эксперименте. - В кн.: Сборник научных трудов научно-практической конференции /Костромской областной отдел здравоохранения. Ярославль, 1970, с.189-193.

110. Ш м е л е в а Л.Г., Г л о т о в Н.А. Влияние глута-

миновой кислоты на содержание цитохрома С и активность цитохрома С-оксидазы в митохондриях печени, почек и сердечной мышцы белых крыс при адаптации к гипоксии. - В кн.: Тезисы докладов 7-й Уральской научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов с участием практических врачей. Ижевск, 1973, с.305-306.

III. Ш о р и Ф., Ш в е й ц а р Ю. Действие андрогенных гормонов на активность аргиназы и трансаминазы в почках. - Биохимия, 1955, т.20, вып.5, с.241-248.

II2. Ш т е л ь м а х Н.И., А щ е у л о в а И.К. Рациональная схема современного лечения инфаркта миокарда. - В кн.: Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. Материалы научной конференции. Киев, 1966, вып.67, с.271-272.

II3. Ш х в а ц а б а я Л.В. Содержание мочевой кислоты в крови при инфаркте миокарда. - Кардиология, 1972, т.12, № 8, с. 57-60.

II4. Э й д и н о в Я.Б. Свободные аминокислоты крови и тканей при ишемической болезни сердца. (Клинико-экспериментальное исследование). - Тер. арх., 1968, т.40, вып.12, с.41-44.

II5. Э й д и н о в Я.Б., Повторный инфаркт миокарда: состояние и динамика некоторых показателей азотистого обмена в сыворотке крови и тканях. - В кн.: Повторные инфаркты миокарда. Неотложная кардиохирургия. Горький, 1974, с.105-106.

II6. Я к у ш е в В.С. Влияние S-аспарагиновой кислоты и 4-метилурацила на некоторые стороны обмена веществ сердечной мышцы при экспериментальном инфаркте миокарда. - В кн.: Новые методы диагностики, профилактики и лечения: Тез. докл.к научн. конф. Челябинск, 1970, с.20-22.

II7. Я к у ш е в В.С. Электрокардиографические изменения и активность ферментов переаминирования при введении 4-метилурацила и L-аспарагиновой кислоты в остром периоде экспериментальной

ишемической болезни сердца у кроликов. - В кн.: Экспериментальная и возрастная кардиология. Материалы 2-й межвузовской конференции. Владимир, 1971, ч.2, с.234-236.

118. Я к у ш е в В.С. L-аспарагиновая кислота как возможный фактор нормализации обменных процессов при экспериментальных ишемических состояниях сердечной мышцы.- Дис. ...канд.мед.наук.- Челябинск, 1972.- 198с.

119. Я к у ш е в В.С. Метаболизм сохранившегося отдела левого желудочка при ишемическом некрозе сердца и его коррекция.- Дис. ... докт. мед.наук.- Оренбург, 1979.- 327с.

120. Я к у ш е в В.С., Л и ф ш и ц Р.И. Влияние L-аспарагиновой кислоты на спектр и активность изоферментов переаминирования в сердечной мышце в остром периоде инфаркта миокарда. - Фармакол. и токсикол., 1971, т.34, № 6, с.682-685.

121. Я с т р е б о в А.П., Г л о т о в Н.А., М а е в с к и й Е.И. К вопросу о влиянии глутаминовой кислоты на процессы адаптации организма к гипоксии. - В кн.: Экспериментальные исследования механизмов гемопоэза.- Свердловск, 1971, с.67-74.

122. Alterations of Myocardial Amino Acid Metabolism in Chronic Ischemic Heart Disease/G.H.Mudge, R.M.Mills, H.Taegtmeier et al. - J.Clin.Invest., 1976, vol.58, N 6, p.1185-1192.

123. A m i n W.M., R o s e R. Kalium - Magnesium - Aspartat bey der Therapie des Herzinfarktes. Klinische Erfahrungen. - Med.Welt, 1979, Bd 30, N 31-32, S.1173-1175.

124. An Atraumatic Method for Assessing Alterations in the Extent of Myocardial Ischemic Injury/P.R.Maroko, P.Libby, J.W.Covell et al. - Am.J.Cardiol., 1973, vol.29, N 2, p.223-230.

125. Applicazioni pratiche delle elettromeppa/P.Bobba, L.Tavazzi, J.Salerno, M.Ray. - G.Ital.Cardiol., 1976, vol.6, N 4, p.567-573.

126. Balestrery C., Cristafaro D., Cittadini D. Effect of ornithine - aspartate mixture on ^{15}N - ammonia incorporation into urea intact mice. - Life Sciences, 1967, vol.6, N 4, p.337-340.
127. Bessman S.P., Bessman A.N. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanisms of hepatic coma.- J.Clin.Invest., 1955, vol.34, N 4, p.622-628.
128. Bleifeld W.H., Hanrath P., Mathey D. Serial CPK Determinations for Evalution of size and Development of Acute Myocardial Infarction.- Circulation, 1976, vol.53, N 3, p.108-110
129. Body Surface Isopotential Maps Clinical Application to the Diagnosis of Myocardial Infarction /K.Yamada, J.Toyama, J.Sugenoya, M.Wada.- Jap.Heart J., 1978, vol.19, N 1, p.28-45.
130. (Braunwald E.B., Мароко P.R., Libby P.) Браунвальд Ю., Мароко П.Р., Либби П. Уменьшение размера инфаркта миокарда после коронарной окклюзии.- В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы I-го советско-американского симпозиума 4-6 ноября 1973 года, Понте-Ведра, Флорида, США. М.: Медицина, 1975, с.391-409.
131. Brown H., Brown M.E., McDermott W.V. Blood ammonia.- Jama, 1967, vol.199, N 7, p.473.
132. Busseman W.-D. Abnahme der CK- und CK-MB-Enzym-Aktivität und der Infarktgrösse durch intravenöses Nitroglyzerin.- Therapiewoche, 1979, Bd 29, N 42, S.6921-6941.
133. Carbonin P.U., Antico L., Di Gennaro M. La protezione del miocardio ischemico: stato attuale e prospettive future.- G.ital.Cardiol., 1977, vol.7, N 3, p.290-299.

134. Cartographie precordiale a la phase aigue de l'infarctus myocardique. Tentative de limitation de la nitres oraux et intraveineux /J.-P.Derrida, R.Sal, P.Hourdebaigt - Iarrusse, P.Chiche.- Coeur.Med.intern., 1976, vol.15, N 3, p.423-434.

135. Chanin M., Roberts E., Goldman A. Influence of experimental myocardial infarction of free amino acids of dog heart.- Circulat.Res., 1956, vol.4, N 6, p.713-717.

136. Characterization of the "Border Zone" in Acute Regional Ischemia in the Dog /D.J.Hearse, L.H.Opie, J.E.Katzeff et al.- Am.J.Cardiol., 1977, vol.40, N 5, p.716-726.

137. Chirillo R., Tascchi P. Metabolismo purinico e coronaropatie. Relievi biochimici e considerazioni etiopatogenetiche.- Minerva cardioangiol., 1970, vol.18, N 5, p.39-45.

138. CK MB verso CK totale nella quantificazione comparativa e valutazione di un metodo immunologico /G.Tommasini, A.Oddone, M.Orlandi, M.Birolli.- G.ital.Cardiol., 1977, vol.7, N 6, p.552-562.

139. Conway E.J. An absorbtion apparatus for the micro-determination of certain volatile substances. II.The determination of urea and ammonia in body fluids.- Biochem.J., 1933, vol.27, N 2, p.430-434.

140. Conway E.J. The blood ammonia with observations on normal human blood.- Biochem.J., 1935, vol.29, N 8, p.2755-2772.

141. Davidson S., Sonnenblick E.H. Glutamine Production by the Isolated perfused rat Heart During Ammonium Chloride Perfusion.- Cardiovasc.Res.Center Bull., 1975, vol.9, N 3, p.295-301.

142. Diagnosis og Right Ventricular Infarction: Experimental Study Through the Use of Body Surface Isopotential Maps /S.Sugiyama, M.Wada, Jun-ichi.Sugenoya, H.Toyoshima.- Am.Heart J., 1977, vol.94, N 4, p.445-453.

143. Diagnosis of High Posterior Infarction: Experimental Study through the Use of Body Surface Isopotential Maps /S.Sugiyama, J.Sugenoya, M.Wada, N.Nimi.- J.Electrocardiol., 1977 a, vol.10, N 3, p.251-256.

144. Diagnosis of Old Inferior Myocardial Infarction by Body Surface Isopotential Mapping /G.M.Vincent, J.A.Abildskov, M.J.Burgess, K.Millar.- Am.J.Cardiol., 1977, vol.39, N 4, p.510-515.

145. Differentialdiagnose von Skelettmuskel - und Herzmuskeltrauma bei polytraumatischen Verletzungen durch Bestimmung der herzspezifischen Kreatinphosphokinase (CKMB) /J.M.Hackl, B.Haid, B.Puschendorf, F.Dienstl.- Wien.Klin.Wschr., 1978, Bd 90, N 16, S.595-598.

146. Early estimation of myocardial damage in conscious dogs and patients with evolving acute myocardial infarction /W.E.Shell, J.F.Lavell, J.W.Covel, B.E.Sobel.- J.Clin.Invest., 1973, vol.52, N 10, p.2579-2590.

147. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion /P.R.Maroko, P.Libby, B.E.Sobel et al.- Circulation, 1972, vol.45, N 6, p.1160-1175.

148. Effect of Therapy with Methylprednisolone on the Size of Myocardial Infarcts in Man /R.W.Peters, A.Norman, W.W.Parmley, B.B.Emilsson.- Chest, 1978, vol.74, N 4, p.477-482.

149. Effects of L-carnitine on tissue levels of free fatty acid, acyl CoA and acylcarnitine in ischemic heart /Y.Suzuki, T.Kamikawa, A.Kobayashi, N.Yamazaki.- J.Molec.Cell.Cardiol., 1980, vol.12, suppl.1, p.163.

150. Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf Kannibalismus, Transportstreß und den Elektrolytgehalt im Herzen von Schweinen /E.-A.Niemack, F.Stockli, E.Husmann, J.Sonderregger.-

Krankenhausarzt, 1979, Bd 52, N 4, S.354-357.

151. Electrocardiographic Precordial Mapping in Anterior Myocardial Infarction The critical Period for Interventions as Exemplified by Methylprednisolone /A.P.Selwyn, K.M.Fox, E.Welman, A.Jonathan.- Circulation, 1978, vol.58, N 5, p.892-897.

152. Enhanced mechanical recovery of anoxic and ischemic myocardium by amino acid perfusion /E.E.Rau, K.I.Shine, A.Gervais et al.- Am.J.Physiol., 1979, vol.236, N 6, p.875-879.

153. Estimation of infarct size in man and its relations to prognosis /B.E.Sobel, G.F.Bresnahan, W.E.Shell, R.D.Yoder.- Circulation, 1972, vol.46, N 4, p.640-648.

154. Estimation de la masse de l'infarctus du myocarde et etude cinetique du processus de necrose par les dosages en serie de la creatine kinase /Ch.Sol, J.L.Guy, C.Junien, J.C.Dreyfus.- Arch.Mal.Coeur, 1978, vol.71, N 3, p.276-282.

155. Evaluation of Evolution of Myocardial Infarction by Serial Determinations of Serum Creatine Kinase Activity /M.Inoue, M.Hori, S.Fukui, H.Abe.- Brit.Heart J., 1977, vol.39, N 5, p.485-492.

156. Evaluation of Precordial ST Segment Mapping as an Index of Infarct Size in Patients with Acute Myocardial Infarction/ M.Inoue, M.Hori, M.Fukunami, M.Fukushima.- Brit.Heart J., 1979, vol.42, N 6, p.726-733.

157. Experimental Myocardial Ischemia.III.Protective Effect of Glucose on Myocardial Function /J.R.Serur, Ch.W.Urschel, E.H.Sonnenblick, P.K.La Raia.- J.molec.cell.Cardiol., 1976, vol.8, N 7, p.521-531.

158. Experimental Study of Myocardial Infarction Through the Use of Body Surface Isopotential Maps: Ligation of the Anterior Descending Branch of the Left Coronary Artery /S.Sugiyama, M.Wa-

da, J.Sugenoya, H.Toyoshima.- Am.Heart J., 1977 6, vol.93, N 1, p.51-59.

159. Factors influencing infarct Size following experimental coronary artery occlusions /P.R.Maroko, J.K.Kjekshus, B.E.Sobel, et al.- Circulation, 1971, vol.43, N 1, p.67-82.

160. Favorable Effects of ylxuranidasw on Electrocardiographic Evidence of Necrosis in Patients with Acute Myocardial Infarction /P.R.Maroko, L.D.Hillis, J.E.Muller, L.Tavazzi.- New Engl.J.Med., 1977, vol.296, N 16, p.898-903.

161. F r o h l i c h E.D. Vascular effects of the Krebs intermediate Metabolites.- Am.J.Physiol., 1965, vol.208, N 1, p.149-157.

162. F u k u i S. Quantitative Assessment of Myocardial Infarct Size from Serial Determinations of Serum Creatine Phosphokinase Activity: Significance of Previous for the Cardiac Function and Prognosis.- Jap.Circulat.J., 1977, vol.41, N 8, p.837-846.

163. G a v r i l e s c u S., D e u t s c h C., D r e i c h l i n g e r O. Effect of K and Mg aspartate on cellular metabolism.- Experienta Basel, 1967, vol.23, N 2, p.2124-2126.

164. G o r o g P., S z p o r n y L. Effect of magnesium asparaginate on the coronari circulation.- ArzneimitelwForsch., 1966, vol.16, N 11, p.1486-1488.

165. G r i s o l i a S., C o h e n P. Catalytic role of glutamate derivatives in citrulline biosynthesis.- J.Biol.Chem., 1953, vol.204, p.753-757.

166. (H o f m a n E.) Г о ф м а н Э. Динамическая блохития: Пер. с нем.- М.: Медицина, 1971. - III с.

167. Infarct Size Estimated from Serial Serum Creatine Phosphokinase in Relation to Left Ventricular Hemodynamics /W.Bleifeld,

D. Mathey, P. Hanrath, H. Buss.- *Circulation*, 1977, vol. 55, N 2, p. 303-311.

168. Inhibitory mechanism of TCA cycle by ammonia /N. Katunuma, M. Okada, Y. Matsuda et al.- *Proc. Symp. Chem. Physiol. Pathol.*, 1963, vol. 3, N 1, p. 184-189.

169. Kahn J.-C., Gueret P. Quantification de l'infarctus du myocarde par la creatine-phosphokinase.- *Rev. Med (Paris)*, 1977, vol. 18, N 32, p. 1573-1581.

170. Kato T. Myocardial amide-nitrogen metabolism with special reference to ammonia metabolism.- *Jap. Circulat. J.*, 1968, vol. 32, N 10, p. 1401-1416.

171. Katunuma N., Okada M. Effect of ammonia on decrease of pyridine nucleotide levels in the isolated rat liver mitochondria.- *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1965, vol. 19, N 8, p. 108-113.

172. Katunuma N., Okada M., Nishii Y. Regulation of the urea cycle and TCA cycle by ammonia.- *Advanc. Enzyme Regulat.*, 1965, vol. 4, N 4(5), p. 317-335.

173. Keller H., Müller-Beissenhirtz, Neumann E. Eine Methode zur Ammoniakbestimmung in Capillarblut.- *Klin. Wschr.*, 1967, Bd 5, N 3, S. 314-319.

174. Kenter H., Falkenhahn A. Management of Myocardial Infarction with Potassium Magnesium Aspartate.- In *Electrolytes and Cardiovascular diseases*. Ed by E. Bajusz, Basel /New York, 1966, vol. 2, p. 420-429.

175. Kihl P., Probst P. Wirkung von Kalium-Magnesium Aspartat auf Hemodynamik und Myocardstoffwechsel des Koronarkranken Menschen unter Betarezeptoren-stimulation.- *Z. Kardi-ol.*, 1975, Bd 64, N 7, S. 616-624.

176. (Kirk E.S., Sonnenblick E.H.) Кирк Е.С.

С о н н е н б л и к Э.Г. Топография ишемии и некрозов, возникающих в результате окклюзии коронарных артерий. Патопизиология пограничной зоны.- В кн.: Метаболизм миокарда. Материалы 3-го советско-американского симпозиума 9-11 мая 1977 года, г.Вильямсбург, США. М.: Медицина, 1979. с.286-298.

177. K j e k s h u s J.K. Assessment of Myocardial Injury with Creatine Phosphokinase (CPK).- Circulation, 1976, vol.53, N 3, suppl. 1, p.106-107.

178. K j e k s h u s J.K., S o b e l B.E. Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental myocardial infarction in the rabbit.- Circulat.Res., 1970, vol.27, p.403-414.

179. K j e k s h u s J.K., M a r o k o P.R., S o b e l B.E. Distributon of myocardial injury and its relation to epicardial ST- segment changes after coronary artery occlusion in the dog.- Cardiovasc.Res., 1972, vol.6, N 5, p.490-499.

180. K l a p d o r R., H a r m K., M ü l l e r - J e n s e n A. Die Kreatinkinase - (CK-) MB/Gesamt-CK-Relation als Kriterium für die Differentialdiagnose von Herz- und Skelettmuskelkrankungen,- Herz-Kreislauf, 1977, Bd 9, N 13, S.761-763.

181. K o b a y a s h i H. Myocardial amidenitrogen metabolism with special reference to ammonia metabolism. Studies by the use of the coronary sinus catheterization technique.- Jap.Circulat.J., 1967, vol.31, N 1, p.33-37.

182. K r i e g e r G., C l a s s e n H.G. Der Einflu von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid auf die Elektrolytverteilung in Serum und Herzmuskel von Ratten im Hinblick auf die Prophylaxe metabolischer Myokardnekrosen.- Krankenhausarzt, 1979, Bd 52, N 4, S.348-352.

183. La creatin-fosfo-kinasi nella diagnosi precoce e nella

valutazione dell'infarto del miocardio /D.Caruso, A.Cuomo, G.De Martino, A.Gatti.- *Rass.int.Clin.Ter.*, 1978, vol.58, N 2, p.104-108.

184. Levin B., Oberholzer V.G., Sinclair L. Biochemical investigations of Hyperammonaemia.- *Lancet*, 1969, vol.2, N 7613, p.170-174.

185. Lewis G.B.H., Prasad K. The Effect of Glucose Infusion on Myocardial Performance During Acute Hypoxia.- *Jap. Heart J.*, 1977, vol.18, N 1, p.102-111.

186. Lochner A., Kotze J.C.N., Gevers W. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Myocardial Ischaemia: Effects of Glycerol, Glucose and Insulin on Anoxic Hearts.- *J. Molec.Cell.Cardiol.*, 1976, vol.8, N 7, p.575-584.

187. Lowenstein J.M. Ammonia production in muscle and other tissues. The purine nucleotide cycle.- *Physiol.Rev.*, 1972, vol.52, N 4, p.382-414.

188. Lowenstein J., Tornheim K. Ammonia production in muscle: the purine nucleotide cycle.- *Science*, 1971, vol.171, N 3969, p.397-400.

189. Madias J.E. Use of Precordial ST-Segment Mapping.- *Am.Heart J.*, 1978, vol.95, N 1, p.96-101.

190. Madias J.E., Hood W.B. Precordial ST-Segment Mapping 4.Experience with Mapping of ST-Segment Depression in Anterior Transmural Myocardial Infarction.- *J.Electrocardiol.*, 1976, vol.9, N 4, p.315-320.

191. Madias J.E., Hood W.B. Precordial ST-Segment Mapping 3.Stability of Maps in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction.- *Am.Heart J.*, 1977, vol.93, N 5, p.603-609.

192. Mappaggio precordiale ed analisi enzimatica nella valutazione quantitativa della necrosi miocardica /G.Tommasini, F.Co-

belli, M.Birolli, A.Oddone.- G.Ital.Cardiolog., 1976, vol.6, N 7, p.1201-1209.

193. Maroko P.R., Braunwald E. Modification of myocardial infarction size after coronary occlusion.- Ann.Intern.med., 1973, vol.79, N 5, p.720-733.

194. Maroko P.R., Braunwald E. Effects of Metabolic and Pharmacologic Interventions on Myocardial Infarct size Following Coronary Occlusion.- Circulation, 1976, vol.53, N 3, (Suppl.1), p.162-168.

195. McCarty D.J., Hollander I.L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid.- Ann.intern.Med., 1961, vol.54, N 3, p.452-460.

196. Menne F. The Urea Metabolism of the Heart.- Biochem. J., 1960, vol.76, N 1, p.63-64.

197. Menne F., Kosmann K.T., Lange K. Über die Entstehung von Harnstoff im Myocard.- Z.Physiol.Chem., 1963, Bd 332, N 10, S.314-315.

198. Metabolism of human heart.II.Studies on fat, ketone and amino acid metabolism /R.J.Bing, A.Siegal, I.Ungar, M.Lilbert.- Am.J.Med., 1954, vol.16, N 4, p.504-515.

199. Moret P.R., Lutzen V. Protection du myocarde hypoxique.- Ann.Cardiolog.Angiol., 1977, vol.26, N 2, p.85-94.

200. Muller G.E., Maroko P.R., Braunwald E. Evaluation of precordial electrocardiographic mapping as a means of assessing changes in myocardial ischemic injury.- Circulation, 1975, vol.52, N 1, p.16-27.

201. Muller J.E., Maroko P.R., Braunwald E. Precordial Electrocardiographic Mapping Interventions Designed to Limit Infarct Size.- Circulation, 1978, vol.57, N 1, p.1-8.

202. Multiple Brustwandableitungen zur Verlaufsbeurteilung

des akuten Myokardinfarktes. Ableitungstechnik und rechnergestützte Auswertung /R.von Essen, W.Merx, W.Krebs et al.- Z.Kardiol., 1977, Bd 66, N 9, S.473-476

203. Myocardial Ammonia Metabolism in Patients with Heart Disease as Revealed by Coronary sinus Catheterization Study /E.Chazov, V.N.Smirnov, A.V.Mazaev et al.- Circulation, 1973, vol.47, N 6, p.1327-1333.

204. Myocardial Amino Acid Metabolism in Patients with Chronic Ischemic Heart Disease /V.Brodan, J.Fabian, M.Andel, J.Pechar.- Basic Res.Cardiol., 1978, vol.73, N 2, p.160-170.

205. Naylor W.G., Grau A., Yopez C. -Adrenoceptor Antagonists and Release of Creatine Phosphokinase from Hypoxic Heart Muscle.- Cardiovasc.Res., 1977, vol.11, N 4, p.344-352.

206. New Evidence for Interoposterior Myocardial Infarction on Surface Potential Maps /N.C.Flowers, L.G.Horan, G.S.Soni, R.C.Hand.- Am.J.Cardiol., 1976, vol.38, N 5, p.576-681.

207. Nieper H.A. Therapie des Herzmuscelschandus mit magnesien und Kalium salses.- Med.Welt., 1962, Bd 18, N 4, S.560-562.

208. Nieper H.A., Blumberger K. Experimental basis and clinical use of electrolyte carrier compounds.1.Metabolic activity of K-Mg-asparaginate especially in coronarial insuffiency.- Arzneimittel.Forsch., 1961, vol.15, p.510-514.

209. Nieper H.A., Blumberger K. Electrolyte Transport Therapy of Cardiovascular Diseases. Experimental and clinical Basis.- In Electrolytes and Cardiovascular Diseases. Ed by E.Bajusz, Basel /New York, 1966, vol.2, p.141-173.

210. Nitschkoff S., Schubert H. Klinische Erfahrungen mit Glutaminsäure.- Ther.d.Gegenw., 1956, Bd 95, N 1,

S.19-23.

211. Nowak H.F., Cyliwik B., Niczyporuk W. Wplyw asparaginy i argininy na procesy naprawcze serca szczura, uszkodzonego izoprenalina.- Pat.Pol., 1974, t.25, Nr 1, str.45-49.
212. Oliver J.T. A Spectrophotometric Method for the Determination of Creatine Phosphokinase and Myokinase.- Biochem. J., 1955, vol.61, N 1, p.116-122.
213. Ottaway J.H. Glutamine metabolism in the perfused rat heart.- Qr.J.Experim.Physiol., 1969, vol.54, N 1, p.49-55.
214. Pausch I., Gerok W. Biochemische und pathophysiologische Aspekte der Hyperammoniamie.- Klin.Wschr., 1977, Bd 55, N 3, S.97-103.
215. (Pearse A.G.) Пирс Э. Гистохимия: прикладная и теоретическая: Пер. с англ.- М.: Иностранная литература, 1962.- 962 с.
216. Pillen D. Zur Pathogenese, Prophylaxe und Therapie des Herzinfarktes.- Med.Klin., 1962, N 33, S.1413-1419.
217. Pillen D. Experiences with Potassium Magnesium Aspartate Therapy.- In Electrolytes and Cardiovascular diseases. Ed by E. Bajusz, Basel /New York, 1966, vol.2, p.386-394.
218. Polarographic oxygen the epicardial electrocardiogram and muscle contraction in experimental acute regional ischemia of the left ventricle /J.J.Sayen, W.F.Sheldon, G.Reirce, P.T.Kuo.- Circulat.Res., 1958, vol.6, N 6, p.779-798.
219. Praecordial ST Segment Elevation New Thaechnique for continuons Recording and Analysis /M.R.Luxton, D.C.Russell, A.Murray, D.Williamson.- Brit.Heart J., 1977, vol.39, N 5, p.493-501.
220. Precordial Mapping in Acute Myocardial Infarction /R.B. Gulati, R.S.Wadia, R.A.Shakin, P.M.Soaes.- Jap.Heart J., 1977,

vol.18, N 4, p.447-456.

221. Prognostic Value of Enzymatic (CPK) Estimation of Infarct Size /J.C.Kahn, P.Gueret, R.Menier et al.- J.molec.Med., 1977, vol.2, N 3, p.223-231.

222. (P r o s s e r L.) П р о с с е р Л. Сравнительная физиология животных: Пер. с англ.: М.: Мир, 1977, т.I - 608 с.

223. R e c k n a g e l R.O., P o t t e r V.R. Mechanism of the ketogenic effect of ammonium chloride.- J.Biol.Chem., 1951, vol.191, N 1, p.263-275.

224. Reduction Ischemic Injury by Sublingual Nitroglycerin in Patients with Acute Myocardial Infarction /N.A.Awan, E.A.Amsterdam, Z.Vera, A.N.Maria.- Circulation, 1976, vol.54, N 5, p.761-765.

225. XI.Reduction der CK- und CK-MB-Enzymaktivität und der Infarktgröße durch intravenöses Nitroglycerin /W.-D.Bussmann, D.Passek, W.Seidel, H.Klepzig.- Z.Kardiol., 1980, Bd 69, N 1, S.18-30.

226. R e i c h a r d H. A new specific liver test. Determination of ornithine carbamyl transferase in human serum.- Scand.nav.J.Clin.Lab.Invest., 1957, vol.9, N 1, p.103-104.

227. R e i d D.S., P e l l i d e s L.J., S h i l l i n g f o r d J.P. Surface mapping of RS-T segment in acute myocardial infarction.- Brit.Heart J., 1971, vol.33, N 3, p.370-374.

228. Relationship of Intramyocardial Oxygen Tension and Epicardial ST Segment Changes Following Acute Coronary Artery Ligation: Effects of Coronary Pressure /C.S.Angell., E.G.Lakatta, M.L.Weisfeldt, N.W.Shock.- Cardiovasc.Res., 1975, vol.9, N 1, p.12-18.

229. R o b e r t s R., S o b e l B.E. Effect of Selected Drugs and Myocardial Infarction on the Disappearance of Creatine Kinase from the Circulation in Conscious Dogs.- Cardiovasc.Res., 1977, vol.11, N 2, p.103-112.

230. R o e Ch.R. Validity of Estimating Myocardial Infarct Size from Serial Measurements of Enzyme Activity in the Serum.- Clin.Chem., 1977, vol.23, N 10, p.1807-1812.

231. R ö l l i n g h o f f M. (1967).- В кн.: Ф.И.Комаров, Б.Ф.Коровкин, В.В.Меньшиков. Биохимические исследования в клинике. Ленинград.: Медицина, 1976, 182-184.

232. R o s a l k i S.B. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination.- J.lab.clin.Med., 1967, vol.69, N 4, p.696-705.

233. R o s e n H., B l u m e n t h a l A., C o n s a l - v i A. Effect of the Potassium and Magnesium salts of Aspartic acid on Ammonia Intoxication in the Rat.- Acta pharmacol. et toxicol., 1963, vol.20, N 2, p.115-120.

234. R o s s J., Jr. Electrocardiographic ST-segment analysis in the characterization of myocardial ischemia and infarction.- Circulation, 1976, vol.53, N 1, p.73-81.

235. S e r a y d a r i a n M.W., A r t a z a L. Regulation of Energy Metabolism by Creatine in Cardiac and Skeletal Muscle Cells in Culture.- J.Molec.Cell.Cardiol., 1976, vol.8, N 9, p.669-678.

236. Serum Creatine Phosphokinase Activity in Acute Myocardial Infarction /D.P.Basu, M.K.Chatterjee, B.P.Ray, A.K.Maity.- Indian Heart J., 1976, vol.28, N 1, p.24-28.

237. S h e l l W.E., K j e k s h u s J.K., S o b e l B.E. Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity.- J.Clin.Invest., 1971, vol.50, N 12, p.2614-2625.

238. S l u t s k y A.S. Individualized Values for the Disappearance Rate Parameter (Kd) in the Enzymatic Estimation of In-

farct Size. A Critique.- Circulation, 1977, vol.56, N 4(1), p.545-547.

239. S o b e l B.E., M a r k h a m J., R o b e r t s R.
Factors Influencing Enzymatic Estimates of Infarct Size.- Am.J.
Cardiol., 1977, vol.39, N 1, p.130-132.

240. S t a b e n a u J.R., W a r r e n K.S., R a l l D.P.
The role of pH gradient in the distribution of ammonia between
blood and cerebrospinal fluid brain and muscle.- J.Clin.Invest.,
1959, vol.38, N 3, p.373-383.

241. S u g i y a m a S. Experimental Study of Myocardial In-
farction through the Use of Body Surface Isopotential Maps. Liga-
tion of the Anterior Descending Branch of the Left Coronary Arte-
ry.- Jap.Circulat.J., 1976, vol.40, N 4, p.401-402.

242. T a k a h a s h i A. Myocardial Protein Metabolism Fol-
lowing Coronary Occlusion.- Jap.Circulat.J., 1967, vol.31, N 4,
p.581-600.

243. The ischemic zone surrounding acute myocardial infarcti-
on. Its morphology as detected by dehydrogenase staining /J.L.Cox,
V.W.McLaughlin, N.C.Flowers, L.G.Horan.- Am.Heart J., 1968, vol.
76, N 5, p.650-659.

244. The Nature of Disappearance of Creatine kinase from the
Circulation and Its Influence on Enzymatic Estimation of Infarct
Size /B.E.Sobel, J.Markham, R.P.Karlsberg, R.Roberts.- Circulat.
Res., 1977 a, vol.41, N 6, p.836-844

245. The effects of L-carnitine on myocardial metabolism of
CAD patients before and after atrial Pacing /R.Ferrari, R.Raddino,
F.Di Lisa et al.- J.Molec.Cell.Cardiol., 1980, vol.12, suppl. 1,
p.41.

246. The studies of the myocardial protection considerably
from the DNA in Cell Nucll /N.Koyama, H.Nagase, Y.Yabe et al.-

J.Molec.Cell.Cardiol., 1980, vol.12, suppl.1, p.80.

247. Thompson P.L., Katavatis V. Acute Myocardial Infarction Evaluation of Praecordial ST Segment Mapping.- Brit.Heart J., 1976, vol.38, N 10, p.1020-1024.

248. Thorn W., Heimann J. Effects of anoxia, ischemia, asphyxia and reduced temperature on the ammonia level in the brain and other organs.- J.Neurochem., 1958, vol.38, N 2, p.166-167.

249. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии: Пер. с болгар.- София: Физкультура и спорт, 1968.- 1064 с.

250. Trzebsky A., Lewartowski B. Increased anoxia resistance of the Heart perturbed with aspartic acid salts.- Bull.Acad.Sci.Pol., 1959, t.7, Nr 6, str.283-286.

251. Tytman B., Tulczyński M. Zwalczenie hyperammonemii w zespole puctno-sercowym za pomoca asparaginianu magnezowo-potasowego (tromcardin).- Pneumon.pol., 1978, t.46, Nr 7, str.499-504.

252. Warren K.S. The differential toxicity of ammonium salts.- J.clin.Invest., 1958, vol.37, N 4, p.497-510.

253. Watanabe T. Significance of ammonia in myocardial metabolism.- Jap.Circulat.J., 1968, vol.32, N 12, p.1811-1814.

254. Watanabe T., Yamazaki N., Aoyama S. Significance of myocardial ammonia metabolism in the failing heart.- Israel.J.Med.Sci., 1969, vol.5, N 4, p.496-500.



АПТЕЧНОЕ УПРАВЛЕНИЕ
Оренбургского Облисполкома

ОТДЕЛ ИНФОРМАЦИИ

г. Оренбург
ул. Свободина, 9

тел. 7-96-94, 7-00-39

ЭКСПРЕСС-ИНФОРМАЦИЯ

К СВЕДЕНИЮ РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЛЕЧЕБНЫХ И АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ !

ИНФОРМИРУЕМ, НАПОМИНАЕМ !

На областном аптечном складе в достаточном количестве имеется ГЛЮТАМИНОВАЯ КИСЛОТА (*ACIDUM GLUTAMINICUM*).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ: глутаминовая кислота участвует в процессах азотистого обмена в организме. Основная масса азота большинства аминокислот проходит в реакциях обмена через стадии превращения в глутаминовую, аспарагиновую кислоты и аланин. Глутаминовая кислота участвует в реакциях по нейтрализации цитотоксического аммиака, связывая его в виде глутамина, аланина, стимулируя синтез мочевины. В значительных количествах глутаминовая кислота содержится в белках серого и белого вещества мозга, участвует в его белковом и углеводном обмене. Связывание и обезвреживание ею аммиака имеет значение для нормальной деятельности головного мозга и сердечной мышцы. Исследование фармакодинамики глутаминовой кислоты показало, что при её введении при гипоксических состояниях только 4-7% аминокислоты выводится с мочой, остальная часть метаболизируется, что при-

водит к изменению реакций дыхательной цепи митохондрий в ранние периоды времени, соизмеримые со сроком максимального поступления препарата в ткани, а через 45 минут наблюдается снижение фосфорилирующего окисления, которое через 60 минут сменяется его активацией. В условиях гипоксии глутаминовая кислота обеспечивает в тканях более высокое содержание кислорода за счет активации цикла трикарбоновых кислот и деятельности дыхательных ферментов, лучшего насыщения крови кислородом. В сердечной мышце это проявляется прежде всего активацией глутаматдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы. Повышение концентрации цитохрома С и активности цитохромоксидазы происходит за счет участия глутаминовой кислоты в синтезе гема и белковой части цитохромов. Введение препарата при ишемической болезни сердца не только восполняет дефицит глутаминовой кислоты в миокарде, но и приводит к увеличению - кетоглутаровой, пировиноградной кислот, снижает холестерин крови за счет активации окислительных процессов и ингибирования , синтеза эндогенного холестерина. У больных инфарктом миокарда глутаминовая кислота ограничивает распространение зоны некроза, уменьшая размеры перинфарктной зоны, обладает антиаритмическим действием, улучшает коронарное кровообращение, стимулирует развитие коллатералей в сердечной мышце. Под влиянием препарата повышается напряжение кислорода в миокарде за счет активации цикла трикарбоновых кислот и улучшения транспорта кислорода, за счёт лучшего его захвата гемоглобином. При инфаркте миокарда глутаминовая кислота уменьшает явления ацидоза, ликвидирует дисбаланс свободных аминокислот как в сердечной мышце, так и в крови. Один из механизмов стимулирующего влияния препарата на окислительные процессы опосредован через кору надпочечников. Под действием глутаминовой кислоты повышается выработка кортикостероидных гормонов. При сахарном диабете за счет адренергического действия

глутаминовая кислота оказывает антикетогенный эффект. У больных атеросклеротическим кардиосклерозом аминокислота вызывает положительную динамику ЭКГ, увеличивает скорость кровотока, повышает компенсаторные возможности сердца к длительным физическим нагрузкам. Применение глутаминовой кислоты активирует реакции детоксикации свободного аммиака, повышает интенсивность мочевинообразования в печени. В медицинской практике глутаминовая кислота нашла применение и при лечении заболеваний центральной нервной системы: эпилепсии, психозов (соматогенных, интоксикационных, инволюционных), реактивных состояниях, протекающих с явлениями депрессии. Отмечены положительные результаты при лечении глутаминовой кислотой больных прогрессивной мышечной дистрофией, миопатией.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: острый инфаркт миокарда различной локализации, острая сердечно-сосудистая недостаточность, развившаяся при инфаркте миокарда, нестабильная стенокардия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: при остром инфаркте миокарда глутаминовая кислота применяется внутривенно капельно, в виде 1% раствора, в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 15 мг/мин 1-2 раза в сутки, в течение первых 5-7 дней заболевания. В дальнейшем используется внутрь в виде порошков или таблеток по 1 г 3-4 раза в день.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: побочные явления встречаются редко. У лиц пожилого возраста возможно развитие лейкопении, тошноты, рвоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: лихорадочные состояния, заболевания органов кроветворения.

Аспирант кафедры
госпитальной терапии ОГМИ *Галаутдинов* Г.С. Галаутдинов

УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач Первой городской
клинической больницы

Заслуженный врач РСФСР

В. Г. Чернов



СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

к предложению Галаяутдинова Геншата Салыхутдиновича по теме:
"Особенности азотистого обмена при инфаркте миокарда и
коррекция выявленных нарушений"

На основании выявленных нарушений азотистого обмена при инфаркте миокарда проведено сравнительное наблюдение за клиническим эффектом, биохимическими сдвигами, размерами зоны некроза и перинекротической зоны у больных, получавших глутаминовую кислоту в дозе 25 мг/кг внутривенно капельно в течение первых 7 дней заболевания, и у контрольной группы обследованных.

В результате лечения глутаминовой кислотой отмечено снижение уровня аммиака в крови, активация реакций его детоксикации, уменьшение дисбаланса свободных аминокислот в крови, уменьшение размеров инфаркта миокарда и перинфарктной зоны.

Возможность коррекции азотистых нарушений и ограничения очага повреждения в сердечной мышце, а также хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать его применение для лечения больных в остром периоде инфаркта миокарда.

Предложение внедрено в кардиологическом отделении Первой городской клинической больницы.

Заведующий отделением -

Секретарь партбюро -

З.А. Чернова

Чернов

А.Д. Митрофанов

Председатель месткома -

А.Н. Щепко *Щепко*

19 марта 1982 года

РСФСР
Министерство здравоохранения
ПЕРВАЯ
Городская клиническая
БОЛЬНИЦА

«___» _____ 19 __ г.

№ _____
460051 г. Оренбург
пр. Гагарина, 23, тел. 3-44-81

УТВЕРЖДАЮ:
Главный врач Первой городской
клинической больницы
Заслуженный врач РСФСР

Чернов

В.Г. Чернов

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

к предложению Галаяутдинова Геншата Саляхутдиновича по
теме: " Особенности азотистого обмена при инфаркте
миокарда и коррекция выявленных нарушений "

При исследовании показателей азотистого обмена у больных
инфарктом миокарда выявлено повышение сывороточной активности
аргиназы через 8-20 часов от начала болевого синдрома, которое
сохраняется в течение первых 7-10 дней заболевания и прямо про-
порционально отражает степень угнетения мочевинообразовательной
функции печени.

Определение активности аргиназы в сыворотке крови является
одним из дополнительных тестов, используемых для диагностики ин-
фаркта миокарда, а также позволяет оценивать эффективность мета-
болической терапии, направленной на коррекцию азотистых наруше-
ний при этом заболевании.

Предложение внедрено в кардиологическом отделении Первой
городской клинической больницы.

Заведующий отделением - *Чернов*

З.А. Чернова

Секретарь партбиро -

А.Д. Митрофанов

Председатель месткома -

А.Н. Щепко

Щепко

19 марта 1982 года



- 163 -

УТВЕРЖДАЮ:
Главный врач Первой городской
клинической больницы
Заслуженный врач РСФСР
Чернов В.Г. Чернов

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

к предложению Галаяудинова Геншата Саляхудиновича по теме:
" Особенности азотистого обмена при инфаркте миокарда и
коррекция выявленных нарушений "

При определении размеров очага повреждения в сердечной мышце у больных инфарктом миокарда выявлена высокая информативность метода регистрации множественных (35) прекардиальных отведений электрокардиограммы. Метод позволяет определять размеры зоны некроза, перинекротической зоны, прогноз заболевания в первые часы инфаркта миокарда, а также оценивать эффективность лекарственной терапии по ограничению инфаркта миокарда.

Это позволяет рекомендовать данный метод для широкого клинического применения.

Предложение внедрено в кардиологическом отделении Первой городской клинической больницы.

Заведующий отделением -

З.А. Чернова

Секретарь партбюро -

А.Д. Митрофанов

Председатель месткома -

А.Н. Щепко *Щепко*

19 марта 1982 года



УДОСТОВЕРЕНИЕ

НА РАЦИОНАЛИЗАТОРСКОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ

№ 767

2.03.82 г.
(дата подачи)

В соответствии с пунктом 75 Положения об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях, утвержденного Постановлением Совета Министров СССР от 21 августа 1973 г. № 584. настоящее удостоверение выдано Галляутдинову Генсату Салыхутдиновичу

(фамилия, имя, отчество)

на предложение, признанное рационализаторским и принятое Оренбургским государственным

(наименование предприятия,

медицинским институтом

организации, когда)

02.03.82 г.

к использованию под наименованием: "Электрод для эпилептической электрографии".



Руководитель предприятия
организации
профессор

Ректор ОГМИ
А.А. Лесев

4 марта 1982.