

На правах рукописи

БОЙКО Татьяна Камиловна

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ
В УЧАСТКАХ СОПРЯЖЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО
ОБМЕНОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

(14.00.06 – Кардиология)

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Ф.Н.ГУЛЬМИЯРОВА;
доктор медицинских наук,
профессор В.Н.ФАТЕНКОВ

О Г Л А В Л Е Н И Е

| | Стр. |
|--|------|
| В В Е Д Е Н И Е | 5 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. | II |
| I.1. Актуальность изучения проблемы атеросклероза и его осложнений. | II |
| I.2. Состояние участков сопряжения углеводного и липидного обменов при атеросклерозе. | 19 |
| ГЛАВА 2. ОБЪЕМ ВЫПОЛНЕННЫХ РАБОТ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. | 32 |
| 2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц. | 32 |
| 2.2. Методы определения активности ферментов. | 36 |
| 2.3. Методы определения содержания метаболитов и коферментов. | 41 |
| 2.4. Статистическая обработка полученных результатов. | 44 |
| ГЛАВА 3. СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ. | 45 |
| 3.1. Содержание метаболитов в крови практически здоровых людей. | 45 |
| 3.1.1. Содержание α -глицерофосфата и диксоацетонфосфата. | 45 |
| 3.1.2. Содержание лактата и пирувата. | 48 |
| 3.1.3. Содержание малата и оксалоацетата. | 50 |
| 3.1.4. Распределение содержания метаболитов в зависимости от возраста. | 53 |
| 3.2. Содержание никотинамидных коферментов. | 55 |
| 3.3. Активность лактат-, малат- и глицерофосфатдегидрогеназ. | 58 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА. | 64 |
| 4.1. Содержание метаболитов в крови больных атеросклерозом. | 64 |
| 4.1.1. Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата. | 65 |
| 4.1.2. Содержание пирувата и лактата. | 68 |
| 4.1.3. Содержание малата и оксалоацетата. | 69 |
| 4.2. Активность глицерофосфат-, лактат- и малатдегидрогеназ. | 71 |
| 4.3. Концентрация никотинамидных коферментов. | 73 |
| 4.4. Сравнительная характеристика метаболических нарушений у больных с различной выраженностью коронарной недостаточности. | 77 |
| ГЛАВА 5. ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. | 87 |
| 5.1. Содержание α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата и активность глицерофосфатдегидрогеназы. | 87 |
| 5.2. Содержание лактата, пирувата и активность лактатдегидрогеназы. | 89 |
| 5.3. Содержание малата, оксалоацетата и активность малатдегидрогеназы. | 91 |
| ГЛАВА 6. ФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР ТКАНЕЙ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. | 102 |
| 6.1. Активность ферментов стенки аорты. | 102 |
| 6.2. Активность ферментов миокарда. | 112 |
| 6.3. Активность ферментов скелетной мышцы. | 114 |
| 6.4. Активность ферментов печени. | 116 |

| | |
|------------------------------------|-----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. | 124 |
| ВЫВОДЫ. | 134 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. | 136 |
| ЛИТЕРАТУРА. | 137 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ. | 156 |

В В Е Д Е Н И Е

Актуальность проблемы. Большая частота атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий, высокий, постоянно увеличивающийся процент таких грозных осложнений атеросклероза, как инсульт и ишемическая болезнь сердца, в частности инфаркт миокарда, занимающие одно из первых мест в мире по летальности, числу временной и полной утраты трудоспособности людей, тенденция "омоложения" этих заболеваний свидетельствуют о необходимости дальнейших, все более углубленных исследований по изучению патогенеза, клиники, лечения и профилактики атеросклероза (Е.И.Чазов, 1973; В.И.Метелица, 1974; А.М.Вихерт с соавт., 1981).

В изучении проблемы атеросклероза сделано немало, однако предотвратить развитие этого заболевания пока не удалось. Поиск более эффективных методов борьбы с ним продолжается.

Широкое проведение эпидемиологических исследований позволило выявить тесную взаимосвязь развития атеросклероза с целым рядом эндогенных и экзогенных факторов таких, как гиперлипидопротеинемия, гипертония, гиподинамия, избыточный вес, пол, возраст, курение и др.

В сложном механизме патогенеза атеросклероза ведущее значение придается нарушению липидного обмена (А.Н.Климов, 1980; Е.И.Чазов, А.Н.Климов, 1980). Вместе с тем установлены существенные изменения метаболизма углеводов при этом заболевании (В.С.Гасилдин с соавт., 1980). Одновременное исследование показателей углеводного и липидного обменов у больных коронарным атеросклерозом выявило параллелизм в их нарушениях. Обнаружена корреляция между гиперинсулинемией, снижением толерантности к глюкозе и нарастанием уровня гетерогенных липидов при ишемичес-

сердца. Получены экспериментальные данные о нарушении углеводного обмена и создании предпосылок к усилению синтеза липидов (И.В.Сидоренков с соавт., 1967, 1973, 1974, 1977; П.А.Орлов, 1979; В.С.Гасилин с соавт., 1980).

Однако нужно отметить, что исследования, посвященные изучению участков сопряжения углеводного и липидного обменов у больных атеросклерозом, малочисленны. Почти отсутствуют работы об активности у этих больных α -глицерофосфатного пункта, содержании метаболитов и коферментов - регуляторов обмена углеводов и липидов. В то же время в экспериментальных условиях выявлено атерогенное влияние избыточных концентраций α -глицерофосфата (А.Д.Либерман, 1964; З.М.Жданова, 1967; Ф.Н.Гильмирова, 1973; V.K.Kalra, A.F.Broclie, 1974). Малочисленны исследования показателей углеводного обмена непосредственно в тканях человека с морфологическими проявлениями атеросклероза. Между тем выявление нарушений в этих звеньях метаболизма, возможно, дополнит представление о патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца, их лечении и профилактике.

Цель работы. Изучить состояние участков метаболизма, контролируемых и сопрягаемых углеводный и липидный обмены при атеросклерозе.

В процессе работы проводились исследования в следующих направлениях:

1. Установление физиологических колебаний содержания метаболитов: α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, малата, оксалоацетата, лактата, пирувата, а также НАД-Н-зависимых ферментов: лактат-, малат- и глицерофосфатдегидрогеназ в крови практически здоровых людей.

2. Определение концентрации перечисленных метаболитов

и активности ферментов в крови больных атеросклерозом.

3. Анализ содержания в крови окисленной и восстановленной формы важнейших коферментов дегидрогеназ — НАД и НАДФ при ишемической болезни сердца.

4. Изучение характера изменений перечисленных ферментов и метаболитов в динамике у больных инфарктом миокарда.

5. Оценка активности ферментов углеводного и липидного обменов (глицерофосфатдегидрогеназы, гексокиназы, лактатдегидрогеназы, альдолазы, малатдегидрогеназы, глицеролдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, глицеральдегидфосфатдегидрогеназы) в тканях как при выраженных морфологических проявлениях атеросклероза, так и без них.

6. Выработка и научное обоснование диагностических тестов и рекомендаций, направленных на устранение выявленных метаболических изменений при атеросклерозе.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 98 практически здоровых лиц, 117 больных ишемической болезнью сердца, в том числе 53 — инфарктом миокарда. Исследован аутопсийный материал у 28 умерших с явлениями атеросклероза (стадия фиброза) и без них. Спектрофотометрически определялась активность ферментов в гемолизате крови и гомогенатах тканей. Специфическими ферментативными методами, специально нами модифицированными, изучалась концентрация метаболитов и коферментов. Результаты исследований подвергались статистической обработке на ЭВМ методом наименьших квадратов.

Научная новизна. Впервые изучено функционирование α -глицерофосфатдегидрогеназного шунта и содержание никотинамидных коферментов в крови практически здоровых людей и больных атеро-

склерозом. Среди практически здоровых людей выявлены лица с высоким содержанием α -глицерофосфата, низкой концентрацией НАД⁺. Эти лица представляют группу повышенного риска в отношении развития атеросклероза. У больных атеросклерозом также впервые обнаружено накопление α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата. Выявлено повышение концентрации лактата, малата, оксалоацетата наряду с изменением фонда никотинамидных коферментов (НАД⁺, НАД·Н, НАДФ⁺, НАДФ·Н) и активацией НАД·Н-зависимых дегидрогеназ. Установлена ранее неизвестная зависимость содержания α -глицерофосфата и НАД⁺ от выраженности коронарного атеросклероза на фоне артериальной гипертензии.

Обнаружено резкое повышение активности глицеролдегидрогеназы и снижение активности глицерофосфатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы в атеросклеротической бляшке аорты человека. Впервые на аутопсийном материале в жизненно важных органах изучена активность ферментов, расположенных в точках ветвления метаболических путей превращения углеводов и липидов, углеводов и белков. Выявлены нарушения функционирования глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, глицерофосфат- и малатдегидрогеназ, аспаратаминотрансферазы.

На защиту выносятся положения диссертации:

- допустимые физиологические колебания в содержании метаболитов и активности ферментов в крови практически здоровых лиц;
- показатели перестройки клеточного метаболизма в крови при атеросклерозе;
- динамика изменений в количественной характеристике окисленных и восстановленных метаболитов и активности глицерофосфат-, лактат-, малатдегидрогеназных ферментных систем как отражение

стадии инфаркта миокарда;

- нарушение функционирования ферментов углеводного обмена, ферментов, расположенных на стыке углеводного и липидного, углеводного и белкового обменов при атеросклерозе в тканях.

Практическая ценность. Результаты проведенных исследований позволили установить зависимость содержания в крови малата, оксалоацетата, пирувата, диксоацетонфосфата и активности НАД·Н-зависимых дегидрогеназ (лактат-, малат- и глицерофосфатдегидрогеназы) от возраста и пола людей, что очень важно в оценке этих показателей при патологических состояниях. У больных атеросклерозом обнаружено повышенное содержание α -глицерофосфата, лактата и низкая концентрация НАД⁺. Степень изменения этих показателей зависит от выраженности коронарного атеросклероза и может использоваться в комплексной диагностике в качестве дополнительного критерия тяжести состояния. Выявление аналогичных изменений данных показателей (α -глицерофосфат, НАД⁺) у практически здоровых людей можно рассматривать как предрасположенность к развитию атеросклероза. При атеросклерозе изменение метаболизма (резкое снижение уровня НАД⁺, накопление лактата, НАД·Н) требует применения корректирующей терапии, направленной на повышение содержания НАД⁺ (никотинамид). При инфаркте миокарда резкое повышение концентрации оксалоацетата, отмечаемое с первого дня заболевания, имеет диагностическое значение.

В ходе работы был унифицирован метод определения 10 метаболитов в небольшом объеме исследуемого материала, который может применяться как при проведении научных исследований, так и в клинической практике.

Практическое использование полученных результатов. Модифи-

цированный нами метод определения содержания метаболитов (лактат, пируват, малат, оксалоацетат, глицерофосфат, глутамат, α -кетоглутарат, диксиацетонфосфат), а также коферментов (НАД⁺, НАД·Н) зарегистрирован как рационализаторское предложение (приложение I) и используется в практической и научно-исследовательской работе в клиниках Куйбышевского медицинского института имени Д.И.Ульянова, в детской больнице № 8 г.Куйбышева, биохимической лаборатории Бреванского Государственного института усовершенствования врачей (приложения 2.1 - 2.3). Разработаны ферментативные методы определения перечисленных выше метаболитов и коферментов, которые изложены в методическом письме, принятом к публикации. Рекомендации по дальнейшему использованию научно-практических результатов работы представлены в приложении 3.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I. I. Актуальность изучения проблем атеросклероза и его осложнений

По определению экспертов ВОЗ (1962), под атеросклерозом понимают различные комбинации изменений интимы артерий, состоящие в очаговом накоплении жиров, сложных углеводов, крови и ее продуктов, в развитии соединительной ткани и в отложении кальция, сочетающихся с изменениями меди.

Со второй половины XX века атеросклероз стал настолько распространенным, что, по единодушному мнению ученых, приобрел характер эпидемии.

Почти все взрослое население в развитых странах страдает атеросклерозом той или иной степени выраженности. Об этом свидетельствуют результаты массовых эпидемиологических исследований, проведенных на секционных материалах. В 1935 году Н.Н. Анчиков проанализировал частоту атеросклероза по данным ленинградских и харьковских прозектур. Процент лиц с атеросклеротическим поражением сосудов увеличивался с 39,5 % в возрасте от 10 до 19 лет до 100 % в возрасте 70 лет и старше. Более поздние исследования препаратов аорты и коронарных артерий, проведенные по единой методике ВОЗ, показали, что атеросклеротические изменения появляются на втором, третьем десятилетиях жизни, причем аорты без атеросклеротических бляшек встречаются крайне редко — не более 2 % случаев. Площадь различных видов атеросклеротических изменений, за исключением липидных пятен, во всех артериях с возрастом увеличивается (А.М. Вихерт с соавт., 1970). Уже в возрасте 10-19 лет липоидоз в брюшной аорте имеется у 100 % мужчин и 97 % женщин,

а фиброзные бляшки, соответственно, — у 10 и 6 %. В коронарных артериях фиброзные бляшки в этом возрасте встречаются у 18 % мужчин. На четвертом десятилетии жизни фиброзные бляшки обнаруживаются в аорте у 57 % мужчин и 54 % женщин. Начиная с шестого десятилетия жизни, не пораженные фиброзными бляшками коронарные артерии наблюдаются в единичных случаях (А.М.Вихерт с соавт., 1981).

Одним из наиболее опасных проявлений атеросклероза является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В Москве смертность от ИБС мужского населения в возрасте 50–59 лет составила 450 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 18,8 %, то есть почти каждый пятый мужчина в этом возрасте страдает ишемической болезнью сердца (В.И.Метелица, Н.А.Мазур, 1976). По данным В.А.Быстровой, Р.К.Игнатовой (1974), в нашей стране более половины всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на ИБС. Причем наблюдается явная тенденция омоложения этого заболевания, возрастает смертность от инфаркта миокарда в молодом возрасте (Э.Ш.Халфен, 1972; А.М.Вихерт, 1973; Л.Т.Малая с соавт., 1976). Подробные сведения о распространенности и летальности от ИБС, свидетельствующие о возрастании этих показателей в экономически развитых странах, приводятся в монографиях И.К.Цхвацабая (1975, 1977), И.Е.Ганелиной (1977).

Наряду с ростом заболеваемости ИБС возросла смертность от такого осложнения атеросклероза, как острое нарушение мозгового кровообращения (Е.Ф.Давиденкова с соавт., 1979).

Большое внимание ученых привлекает проблема внезапной смерти, которая в большинстве случаев является следствием бессимптомного течения атеросклероза коронарных артерий (А.М.Вихерт,

Е.Е.Матова, 1967; Н.А.Мазур, В.Н.Жуков, 1976; Р.Г.Оганов, В.И.Метелца, 1982).

Таким образом, атеросклероз представляет большую опасность для здоровья и жизни населения индустриально развитых стран. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые научными работниками в различных направлениях, общепризнанной единой теории этиологии и патогенеза атеросклероза не выработано. Это заболевание рассматривается как полиэтиологическое, к развитию которого ведут многие эндо- и экзогенные факторы (А.М.Климов, 1976). К ним относятся гиперлипотеицемия, нарушение толерантности к углеводам, артериальная гипертензия, избыточный вес, гиподинамия, курение и др. (И.В.Федоров с соавт., 1973; Э.Я.Префимате, 1972; В.И.Метелца, 1977; M.Hanefeld с соавт., 1977; R.E.Vliestra с соавт., 1982). Однако убедительных доказательств, что каждый из этих факторов приводит к развитию атеросклероза, нет (А.М.Вихерт с соавт., 1981).

В последние годы внимание исследователей вновь обратилось к морфогенезу атеросклероза. Традиционное представление о трансформации фиброзной бляшки из липидного пятна подвергается сомнению (Н.С.МсGill , 1973; R.H.Smith, E.E.Smith , 1976). Обобщая морфологические гистохимические сведения, С.Velican и D.Velican (1980) пришли к заключению, что атеросклеротическая бляшка проходит в своем развитии несколько стадий, включающих гистолиз, узелковую пролиферацию гладкомышечных клеток, инсудацию, накопление липидов внутри клеток, появление пенных клеток и некрозы. Развитие липидного пятна и вышеописанный процесс авторы рассматривают как два не связанных вместе явления. Первичная роль в развитии атеросклеротических поражений отводится измене-

ниям промежуточного вещества артерий и гладкомышечных клеток, которые предшествуют липидной инфильтрации (Л.В.Касаткина, 1969; J.Lindner с соавт., 1977; J.Lindner, 1978). Появились новые гипотезы образования фиброзных бляшек, в которых развитие атеросклероза обусловлено не пассивным отложением липидов в сосудистую стенку из тока крови, а активной деятельностью гладкомышечных клеток и их пролиферацией.

Существует много теорий атерогенеза — это теория повреждения эндотелиального покрова артериальной стенки (T. Shimamoto 1975), перекисная теория (В.З.Ланкин с соавт., 1976, 1980, 1982), аутоиммунная теория (А.Н.Климов, 1976, 1977).

Причиной пролиферации гладкомышечных клеток, по мнению R. Ross и J.A. Glomset (1973), является повреждение эндотелия артерий с последующим осаждением в этом месте тромбоцитов, которые высвобождают вещества, стимулирующие размножение гладкомышечных клеток. R. Jackson и A. Gotto (1976) по-иному объясняют пролиферацию гладкомышечных клеток. В разработанной гипотезе ведущую роль они отводят клеточной мембране, плотность которой меняется под влиянием холестерина, что является стимулом к пролиферации клеток. В своей "моноклональной" теории E. Benditt и J.M. Benditt (1973) рассматривают атеросклеротическое поражение как доброкачественно растущую опухоль, образование которой вызвано мутагенными веществами.

Итак, в развитии атеросклероза огромное значение имеет состояние сосудистой стенки. Однако в патогенезе этого заболевания помимо местных факторов, учитываются нарушения обмена веществ и механизмов их регуляции всего организма, что позволяет рассматривать атеросклероз как болезнь обмена и регуляции (Л.А. Мясни-

ков, 1969; С.Л.Шварц, 1969; Е.Н.Герасимова, 1976).

Нарушения обмена веществ при атеросклерозе носят множественный характер. Перестройка метаболизма при этом заболевании обусловлена изменением деятельности интегрирующих регуляторных систем. П.С.Хомулю (1960, 1967, 1970, 1980), Ф.К.Путовой (1963) на экспериментальном материале доказали, что функциональные расстройства центральной нервной системы сопровождаются повышением уровня атерогенных липидов, проницаемости сосудистой стенки и развитием атеросклероза. Клинические наблюдения Н.А.Кручининой, Я.М.Кравецкого (1971) показали, что неврозы не оказывают влияния на частоту заболеваемости ИБС. Однако психические особенности личности, такие, как постоянное стремление к достижению самоопределенной цели, выполнение задач, ограниченных во времени, отсутствие удовлетворения и радости от работы и отдыха, выраженность отрицательных эмоций, способствуют прогрессированию атеросклероза и ИБС (И.Е.Ганеллина, 1965; R.H.Rosenman с соавт., 1966, 1967, 1970; M.Fredman с соавт., 1968). Обсуждая вопрос о механизме влияния психического перенапряжения на развитие этих заболеваний, И.Е.Ганеллина (1975) приходит к заключению, что "существующее напряжение, снижая компенсаторные реакции организма, которые при короткой стрессовой ситуации способствуют быстрой нормализации всех отклонений, может привести к длительным сдвигам в метаболизме липидов и свертывающей системы крови".

Изучение гормональной регуляции у больных атеросклерозом выявило изменение содержания многих гормонов, регулирующих липидный, углеводный и белковый обмен. Так, при атеросклерозе снижается продукция тироксина и соматотропного гормона, возрастает секреция тиреотропного гормона и кортизола (В.В.Горбачев,

И.Б.Лившиц, 1976; Л.В.Касаткина с соавт., 1978; Г.А.Вечерский, 1978; В.А.Коровников, 1979), повышается содержание инсулина в крови (Ю.Р.Ковалев, М.В.Воробьев, 1979; M. Gertler с соавт., 1972; V. Karlicek с соавт., 1976; I. Kimlova с соавт., 1978). Гиперинсулинемия может быть обусловлена снижением чувствительности тканей к гормону в связи с увеличением активности контринсулирных факторов (Л.В.Касаткина с соавт., 1974), нарушением содержания β - и пре- β -липопротеидов и α -липопротеидов в сыворотке крови (Б.М.Липовецкий с соавт., 1980). Выявлен параллелизм между нарастанием уровня атерогенных липопротеидов и развитием гиперинсулинемии (Б.М.Липовецкий, П.В.Шлимович, 1975). Но окончательно не установлено, является ли повышенное содержание инсулина в крови больных ишемической болезнью сердца следствием его гиперпродукции или уменьшения потребления гормона тканями в результате снижения их чувствительности к инсулину (М.И.Поллигук, К.М.Соловцова, 1976; В.С.Гасилин с соавт., 1980). Изучая влияние инсулина на индукцию и репрессию экспериментального холестеринового атеросклероза у кроликов, G. Marquie (1978) определил, что кратковременное введение гормона животным с атеросклерозом приводит к уменьшению в плазме содержания общих липидов, свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина. При увеличении сроков инъекции инсулина, напротив, проявляется сильный атерогенный эффект, характеризующийся увеличением инфильтрации ткани аорты жирными кислотами с учащением коронарных повреждений.

В механизмах гиперлипидемии, сочетанных углеводно-липидных нарушениях участвуют циклические нуклеотиды, в частности аденозин-3',5'-монофосфат (Е.Н.Герасимова, 1975; А.И.Бобкова с соавт., 1980), которые опосредуют действие внешних и внутрен-

них факторов на уровне внутриклеточных структур (E.W.Sutherland с соавт., 1965; J.P.McManus, J.F.Whifield , 1969; W.D.Lust с соавт., 1972).

Изучение обмена жиров при атеросклерозе ведется широким фронтом после создания Н.Н.Анничковым и С.С.Халатовым на кроликах первой холестериневой модели этого заболевания. При атеросклерозе имеет место повышенное содержание холестерина и триглицеридов, которые циркулируют в крови в составе β - и пре- β -липопротеидов (И.В.Криворученко с соавт., 1979; Г.К.Ходжакулиев с соавт., 1979; L.Reinis с соавт., 1976). Изучение липопротеидного спектра крови людей позволило D.S.Fridricksen (1972) выделить пять типов гиперлиппротеидемий. При атеросклерозе чаще наблюдается гиперлиппротеидемия II-A, II-B, IV и V типов, для которых характерно высокое содержание β - и пре- β -липопротеидов (В.Н.Коваленко, Н.А.Блажей, 1979; H.Haller с соавт., 1976). В отличие от β - и пре- β -липопротеидов, α -липопротеиды выполняют защитную роль в отношении развития атеросклероза (А.Н.Климов с соавт., 1982; L.P.Temkin , 1979; R.J.Havel , 1979). С.Г.Аптекарь с соавт. (1982) выявлена корреляция между частотой поражения коронарной болезнью сердца и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме крови. По данным A.M.Gottloe с соавт. (1977), A.Hecht (1981), это может явиться важным фактором риска ишемической болезни сердца.

Уровень липидов в крови, влияющих на развитие атеросклероза, определяется диетой. Сопоставление результатов исследования концентрации холестерина в крови и потребления углеводов и жиров по ряду стран свидетельствует о прямой зависимости степени гиперхолестеринемии от количества сахара в рационе (A.Lopez с соавт.,

1966). Диета, содержащая 50 % сахарозы, вызывает у 19-25-летних здоровых людей увеличение в крови холестерина, фосфолипидов и триглицеридов (P.A.Akinyanju с соавт., 1968; R.Pears с соавт., 1981). Однако увеличение потребления рафинированных сахаров ведет не только к повышению уровня триглицеридов в крови, но и к снижению концентрации α -липопротеидного холестерина (Н.Т.Халтаев с соавт., 1980). Потребление очищенных углеводов, в частности сахара и пшеничной муки, влияет на развитие атеросклероза (D.Greenstock, 1977). Клинические и эпидемиологические наблюдения подтверждаются экспериментами, проведенными на животных. Так, при длительном введении сахарозы кроликам (1 месяц) Ю.П.Рильников (1972, 1976) выявил увеличение общих липидов в ткани сердца животных, в крови повышалось содержание β -липопротеидов. Аналогичные результаты получены В.Ф.Маркеловой с соавт. (1976).

Углеводный и липидный обмены тесно взаимосвязаны между собой. L.Romies с соавт. (1976) наблюдали снижение толерантности к глюкозе при гиперлипотеициемии IV и V типов. При содержании глюкозы в крови больных ишемической болезнью сердца в пределах верхней границы нормы (80-100 мг%) повышается содержание холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, в то время как у лиц с уровнем глюкозы 60-70 мг% уровень липидов не изменяется. По мнению А.П.Мешкова с соавт. (1979), вариантная гипергликемия углубляет гиперинсулинемию, что, с одной стороны, приводит к увеличению липидов в крови и способствует липидной имbibции сосудистой стенки, а, с другой, создает предпосылки к истощению инсулярного аппарата и усугубляет атерогенные последствия расстройств углеводного обмена. Положительную корреляцию между нарушенной толерантностью к глюкозе и гиперлипидемией установили О.В.Коркушко

с соавт. (1979), П.А.Орлов (1979), M.Albrink, E.Man (1959), S.Inoue с соавт. (1975).

На основе вышесказанного можно заключить, что при атеросклерозе изменяются основные показатели углеводного и липидного обменов. Эти нарушения носят сочетанный характер и взаимосвязаны между собой. Точками приложения различных регуляторных факторов являются ферменты, которые, изменяя свою активность, координируют метаболические процессы (В.Н.Орехович, 1969; Е.В.Парина, П.А.Каллман, 1978; Т.Н.Протасова, 1975; S.M.Rapoport, 1978; F.Belfiore, 1980). Учитывая это, проанализируем данные литературы об активности ферментов углеводного обмена и участков его сопряжения с липидным, а также состояние внутриклеточных факторов регуляции ферментативной активности при атеросклерозе.

1.2. Состояние участков сопряжения углеводного и липидного обменов при атеросклерозе

Начальную реакцию окисления глюкозы катализирует, как известно, гексокиназа. От активности этого фермента зависит скорость гликолиза в эритроцитах, сердечной и скелетной мышцах (J.W.Akerman, 1978; P.W.Hochachka, K.B.Storey, 1975).

На экспериментальном материале выявлено, что активность фермента в тканях кролика при гиперхолестеринемии повышается (А.С.Шигель, 1974; I.Manta с соавт., 1964), однако при длительном кормлении животных холестерином (6 месяцев) активность гексокиназы угнетается (P.Seethemathen, P.A.Kump, 1970). Клинические наблюдения свидетельствуют о снижении активности фермента в эритроцитах и лейкоцитах у больных ишемической болезнью сердца (А.С.Шигель, 1974; В.И.Шепотиновский, З.И.Микашинович, 1979),

а также в миокарде у больных атеросклерозом коронарных артерий (А.В.Капустин с соавт., 1977). В аорте человека с морфологическими проявлениями атеросклероза активность гексокиназы не изменяется (J.Kirk, L.Sorensen, 1956). Приведенные данные свидетельствуют о нарушении начального этапа расщепления глюкозы. Скорость этой реакции снижается при выраженных проявлениях атеросклероза.

Активность альдолазы угнетается в атероматозных участках артерий человека (J.E.Kirk, L.B.Sorensen , 1956). К этому заключению авторы пришли после исследования IOI образца аорт человека. При ишемической болезни сердца активность фермента в крови практически не меняется (С.В.Шестаков с соавт., 1967; Г.В.Грачева, В.П.Мишурова, 1970), лишь во время инфаркта миокарда наблюдается ее активация (А.И.Левин с соавт., 1971; А.И.Германов, В.А.Кондурцев, 1972; G.Di Febo с соавт., 1974).

При атеросклерозе увеличивается содержание диоксиацетонфосфата — продукта альдолазного расщепления глюкозы (Ф.Н.Гильмиярова с соавт., 1977; В.Н.Фатенков с соавт., 1977; Ю.Н.Боринский, 1930). Аналогичный характер изменения содержания метаболита выявлен в мозге, миокарде, скелетных мышцах и печени кролика с экспериментальной гиперхолестеринемией (Ф.Н.Гильмиярова, 1973).

Активность глицерофосфатдегидрогеназы, катализирующей превращение диоксиацетонфосфата в глицерофосфат, при атеросклерозе зависит от тканевой принадлежности фермента. Эта реакция является одним из связующих звеньев между углеводным и липидным обменами. Высокая активность глицерофосфатдегидрогеназы наблюдается в атеросклеротических бляшках аорты собак, низкая — в области больших липидных отложений (L.J.Rubinstein с соавт., 1968). Снижение активности фермента отмечалось также в скелетной мышце, миокарде,

печени, мозге и стенке аорты кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией (И.В.Сидоренков с соавт., 1970; O.Mrchova с соавт., 1963). В плазме кроликов с атеросклерозом активность глицерофосфатдегидрогеназы повышалась (В.А.Алексеев, Ю.Н.Боринский, 1974). Нарушение каталитической активности фермента связано с изменением его физико-химических свойств и первичной структуры. Эти данные получены Ф.Н.Гильмировой с соавт. (1973), Д.Т.Литвиненко с соавт. (1977) при изучении свойств фермента, выделенного из мышцы кролика с экспериментальным атеросклерозом.

Данные экспериментальных исследований подтверждаются результатами изучения активности глицерофосфатдегидрогеназы в аорте человека. У 20 умерших в возрасте от 40 до 60 лет К.А.Горнак (1967) выявил снижение активности фермента в атеросклеротических бляшках и одновременное усиление в эндотелии и гистиоцитах по их периферии. Клинические наблюдения за активностью глицерофосфатдегидрогеназы у больных ишемической болезнью сердца ограничиваются работой Ю.А.Панфилова, В.А.Алексеева (1975). Авторами отмечена активация фермента в плазме крови больных на 96,0 %, что создает условия для ускорения образования глицерофосфата и его накопления в тканях и является неблагоприятным фактором развития атеросклероза.

И.В.Сидоренковым с соавт. (1969) продемонстрировано развитие экспериментального атеросклероза при длительном введении глицерофосфата кроликам. Являясь промежуточным продуктом обмена углеводов, глицерофосфат участвует в синтезе различных по характеру липидов. По данным ^{R. Izur} J. tremolieres с соавт. (1972), глицерофосфат — аллостерический активатор ацетил-КоА-карбоксилазы — фермента, контролирующего первые ступени синтеза жирных кислот и жиров.

Длительное введение глицерофосфата кроликам вызывает у них угнетение тканевого дыхания головного мозга, печени и мышцы сердца (Л.В.Мальшева, 1962), повышение гликолиза в скелетной мышце, мозге (А.Л.Лохвицкая, 1965), накопление общего и свободного холестерина в головном мозге и крови (А.Д.Либерман, 1964), усиление пентозофосфатного пути превращения углеводов в печени (Т.И.Колпакова, 1967; И.В.Сидоренков, Т.И.Колпакова, 1967), увеличение общих липидов в печени и скелетных мышцах (З.М.Жданова, 1967).

В то же время Ф.Н.Гильмияровой выявлено повышение концентрации глицерофосфата в тканях кроликов с холестериновым атеросклерозом. Высокое содержание глицерофосфата в ткани аорты восприимчивых к атеросклерозу голубей наблюдали V.K.Kalra, A.F.Broclie (1974). По мнению авторов, чувствительность к атеросклерозу связана с нарушением глицерофосфатного пункта.

Таким образом, экспериментальные исследования убедительно свидетельствуют о роли нарушения глицерофосфатдегидрогеназной редокс-системы в развитии атеросклероза. Однако работы по изучению этой фермент-субстратной системы у больных атеросклерозом единичны.

Превращение фосфоглицеринового альдегида, как известно, катализирует фосфоглицеральдегиддегидрогеназа. Активность этого фермента при экспериментальном атеросклерозе впервые была изучена Ф.Н.Гильмияровой. Автором установлено блокирование гликолитической оксидоредукции в тканях кроликов, находящихся на атерогенной диете, а также изменение свойств кристаллической дегидрогеназы фосфоглицеринового альдегида, выделенной из скелетных мышц кроликов. Аналогичные результаты получены S.Mochizuki, J.Neely (1979). Авторами отмечено снижение гликолиза на уровне дегидро-

геназы фосфоглицеринового альдегида в миокарде человека при ишемической болезни сердца, что, по мнению авторов, возможно, связано с накоплением НАД-Н, ионов H^+ и лактата.

Развитие атеросклероза сопровождается изменением активности фосфофрукто- и пируваткиназ - ферментов, регулирующих скорость гликолиза (E.A.Newschohm, P.J.Randle , 1961).

F.Zenplenyi, A.Rosenstein (1975) выявили активацию фосфофруктокиназы в 1,5 - 2 раза в артериях голубей, восприимчивых к атеросклерозу. Этот факт, по мнению авторов, может быть причиной возникновения и развития атеросклероза. Высокая активность фосфофруктокиназы отмечается также в плазме кроликов с гиперхолестеринемией (В.А.Алексеев, Ю.Н.Боринский, 1974). Результаты экспериментальных исследований согласуются с данными клинических наблюдений. В.А.Алексеевым (1977) зарегистрировано повышение активности фосфофруктокиназы в крови больных коронарным атеросклерозом, в то время как активность другого регуляторного фермента гликолиза - пируваткиназы - снижалась. При инфаркте миокарда активность фосфофрукто- и пируваткиназ повышается в сыворотке крови, лейкоцитах, эритроцитах и тромбоцитах (Ю.Н.Боринский с соавт., 1977). Повышение активности пируваткиназы отмечается в гомогенатах желудочков сердца людей с коронарной болезнью (H.W.Chriske с соавт., 1974).

Таким образом, при атеросклерозе отмечается активация фосфофруктокиназы, что, возможно, связано со снижением концентрации АТФ и накоплением АДФ-веществ, которые являются аллостерическими регуляторами активности фермента (K.B.Storey, P.W.Hochachka, 1974; D.I.Lettle с соавт., 1980; P.I.Pritchard с соавт., 1974). Однако на последующих этапах происходит замедление гликолиза за счет снижения активности дегидрогеназы фосфоглицеринового

альдегида и пируваткиназы.

В процессе развития атеросклероза изменяется активность лактатдегидрогеназы, катализирующей заключительный этап анаэробного гликолиза. Незначительное уменьшение активности фермента отмечается в атеросклеротически измененных аорте и коронарных артериях людей (J.R.Matzke с соавт., 1957; J.E.Kirk с соавт., 1958). Эти данные получены авторами при исследовании 86 образцов сосудов. С развитием атеросклероза в стенках крупных артерий человека меняется изоферментный спектр лактатдегидрогеназы. Исчезают фракции ЛДГ_{I-2} и максимально активируются фракции ЛДГ₄₋₅, то есть наблюдается отчетливая "анаэробизация" изоэнзимного спектра лактатдегидрогеназы (Ю.И.Ухов, Е.А.Строев, 1974). В пробах миокарда, взятых у больных с морфологическими проявлениями ишемической болезни сердца, выявлена иная картина изоферментного спектра. Доля формы ЛДГ_I была достоверно выше у больных, чем у погибших в результате насильственной смерти (H.Schmeshta, B.Kopetz, 1978). Общая активность лактатдегидрогеназы у умерших от острой ишемической болезни сердца повышается в намечающихся зонах ишемии миокарда, в правом желудочке сердца и скелетной мышце, в то время как в печени активность фермента снижается (А.Ф.Кинле, 1975).

Более детально динамику изменения активности лактатдегидрогеназы с развитием атеросклеротического процесса удалось проследить в условиях эксперимента. Э.М.Тарарак, З.А.Адгамова (1973) указывают на увеличение активности лактатдегидрогеназы в аорте кроликов при развитии экспериментальной гиперхолестеринемии еще до появления отложений в стенке аорты. В эндотелии, фиброцитах, утолщенной интиме, в мелких атеросклеротических бляшках аорты

кроликов отмечается отчетливое повышение активности лактатдегидрогеназы, а также малатдегидрогеназы (Z.Loida, V.Fett, 1960). В аортах крыс с умеренными и значительными атеросклеротическими проявлениями активность лактатдегидрогеназы снижается (G.W.Kittingers соавт., 1960), то есть в аорте по мере прогрессирования атеросклероза происходит снижение активности лактатдегидрогеназы. В плазме кроликов, содержащихся на атерогенной диете, на четвертый месяц эксперимента активность фермента также снижается (И.В.Сидоренков с соавт., 1976).

У больных инфарктом миокарда в плазме крови активность лактатдегидрогеназы повышается (Г.Х.Довгялю, В.Г.Тилковский, 1970; Л.И.Алейникова с соавт., 1973; I.Fruman с соавт., 1959; F.Berkman, A.N.Bhorgava, 1959; Säwe Urbain с соавт., 1976), причем в наибольшей степени при крупноочаговом поражении (В.П.Мишурова, 1973; Б.Я.Барт, 1974; P.J.Snodgrass, 1959; J.Pojer с соавт., 1960). Повышение отмечается в первые часы заболевания и держится затем в течение 2-4 недель. Максимальная активность фермента регистрируется на 2-4 день болезни (П.Н.Юренев, А.Б.Бейтуганов, 1969; А.Г.Можайцева, В.И.Шепотиновский, 1974; И.К.Филиппов с соавт., 1980; J.King, A.P.V.Waind, 1960; A.Prouex, M.Doray, 1960). Соотношение изоферментов в сыворотке крови больных инфарктом миокарда меняется за счет возрастания сердечных фракций лактатдегидрогеназы (F.Wroblowski с соавт., 1960; R.Roberts, 1981).

Данные об изменении активности лактатдегидрогеназы в крови больных с хронической ишемической болезнью сердца противоречивы. Ряд авторов (А.Д.Тамаркина, 1965; С.В.Шестаков, Г.В.Грачева, 1969; Л.Е.Михно, 1969; Ю.И.Дендк, И.И.Бирка, 1974; F.Belfiore с соавт., 1974) не наблюдали изменения активности фермента в крови

больных вне обострения заболевания. А.Ф.Фазылов (1977) нашел повышение активности фермента у 200 больных ишемической болезнью сердца. Аналогичные результаты получили В.Н.Фатенков с соавт. (1977) и Ю.А.Панфилов с соавт. (1975). К.Kothe с соавт.(1979) при обследовании 83 больных коронарным атеросклерозом выявили снижение активности лактатдегидрогеназы в 25 %, повышение - в 12 % случаев.

Наряду с изменением активности лактатдегидрогеназы в крови больных атеросклерозом происходит увеличение концентрации молочной и пировиноградной кислот (А.В.Капустин, В.Л.Крыжановский, 1975; А.И.Рыбачук, В.И.Денискин, 1977; К.Шубаров, Т.Р.Ласкалов, 1976; G.Kugler , 1980). Наибольшее содержание лактата наблюдалось в крови больных, перенесших инфаркт миокарда, осложненный недостаточностью кровообращения (А.Frank, P.Piskorska с соавт., 1978).

Экспериментальные исследования G.Apstein с соавт.(1979), проведенные на сердце крыс и кроликов, не выявили корреляции между обменом лактата и выраженностью ишемии миокарда. Однако изучение содержания молочной кислоты в крови коронарного синуса при инфаркте миокарда позволило В.И.Маколкину с соавт. (1979) прийти к противоположному выводу, а именно: величина продукции лактата отражает тяжесть поражения и может служить прогностическим признаком течения инфаркта миокарда. Повышение продукции лактата миокардом во время приступов стенокардии наблюдали J.P.Bagger с соавт.(1981). Определение содержания лактата в крови сразу после болевого приступа, по мнению W.J.Remme с соавт. (1981), является хорошим диагностическим критерием для диагностики ишемической болезни сердца. Однако P.Verdouw с соавт.

(1980) считают, что исследование содержания лактата для диагностики ишемии имеет ограничения. Причиной повышения содержания лактата является, по-видимому, недостаточность регенерации НАД⁺, расстройство деятельности цикла трикарбоновых кислот, которое имеет место при ишемии. Подробно причины накопления лактата в организме рассмотрены в обзорах E. Gordon (1973), A. Grünert (1980), P. Verdow с соавт. (1980).

Итак, при атеросклерозе отмечается изменение концентрации лактата и пирувата, что отражается на скорости окислительного метаболизма (J. Chapman с соавт., 1974). R. Walli (1978) выявлена прямая корреляция между двумя процессами: активацией анаэробного гликолиза (накопление лактата и пирувата) и стимуляцией липогенеза (накопление жирных кислот).

Одним из звеньев, связывающих углеводный и белковый обмена, является аспаратаминотрансфераза. Активность этого фермента у больных коронарным атеросклерозом повышается (K. Kothe с соавт.). У больных ишемической болезнью сердца без признаков обострения изменения активности фермента не выявлено (Б.П. Соколов с соавт., 1968; В.И. Титов, В.С. Гасилин, 1974; А.Г. Можайцева, 1974; Е.П. Степанян с соавт., 1978; С. Toupin , 1960; T. W. Stewart, F. G. Warburton, 1961). У кроликов, содержащихся на атерогенной диете, в миокарде активность фермента увеличивается на ранних стадиях эксперимента. По мере развития атеросклероза коронарных артерий и миокардиосклероза активность его уменьшается (А.С. Алексеева, А.А. Некрасова, 1963).

О нарушении энергетики клетки свидетельствует изменение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот. В артериальной стенке человека, пораженной атеросклерозом, выявлено угнетение

активности аконитазы, которая наиболее активна в интактной аорте, по сравнению с изоцитратдегидрогеназой, фумаразой и маллаксимом (J.E.Kirk , 1960; L.B.Sorensen, J.E.Kirk , 1956). Одновременно в артериях с морфологическими признаками атеросклероза происходит снижение потребления кислорода на 40-70 % по сравнению с неизмененными артериальными стенками (В.Н.Иванов, 1973), что свидетельствует об угнетении окислительного фосфорилирования с развитием патологического процесса. По данным N.Maier, H.Haimovice (1965), активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в аорте кроликов и собак с экспериментальной гиперхолестеринемией возрастала в первые 2-4 месяца, а к 6-9 месяцам снижалась по сравнению с контролем.

Изучение активности сукцинатдегидрогеназы в крови больных атеросклерозом I-III стадии выявило изменение ее активности параллельно со снижением парциального давления кислорода и уменьшением содержания АТФ (И.А.Рыбачук, В.И.Денисюк, 1977; А.Х.Ходжаев с соавт., 1974). При коронарной болезни в гомогенатах желудочков сердца человека снижается активность изоцитратдегидрогеназы (H.W.Chriske с соавт., 1974).

Большое значение для изучения патогенеза атеросклероза имеет также исследование обменных процессов непосредственно в тканях человека и особенно в сосудистой стенке. Сведения литературы по этому вопросу малочисленны и ограничиваются в основном данными гистохимических методов исследования.

Изучая липолитическую активность в аорте, артериях мышечного типа и миокарде людей, больных атеросклерозом, В.Анестиади, С.Руссу (1973), А.В.Капустин с соавт. (1977), F.Tischenderf, S.Curri (1950) установили ее повышение. Гистохимическими и спектрофотометрическими методами в атеросклеротически измененной аорте

обнаружено увеличение активности каталазы, кислой фосфатазы, неспецифических эстераз и кислых гидролаз (В.И.Дерибас с соавт., 1960; E. Levonen с соавт., 1960; P.A. Berberian, 1979). В артериальной стенке угнетается активность 5-нуклеотидазы, адениллатрофосфатазы и АТФ-азы (J.E. Kirk, 1959; M. Sandler, G.H. Bourn, 1960; T. Zemplenyi с соавт., 1965).

Изучение активности протеолитических ферментов, в частности лейцинаминопептидазы в аорте, легочной и коронарных артериях человека, выявило или незначительную разницу активности ферментов между атеросклеротически измененными и неизменными участками сосудов (J.E. Kirk, 1960), или выраженную активацию фермента в атеросклеротических бляшках (E. Levonen с соавт., 1960). В аорте людей, пораженной атеросклерозом, отмечается снижение активности креатинфосфокиназы, ответственной за поддержание постоянного уровня АТФ в тканях (J.E. Kirk, 1962).

Приведенные данные свидетельствуют о нарушении обмена липидов и соединительнотканых структур в аорте, пораженной атеросклерозом.

Особое место в регуляции обмена веществ занимают кофeрменты, которые связывают в одно целое большое число ферментативных реакций, определяют их специфичность или химический тип (С.Р. Мардашов, 1975). Никотинамидные ферменты являются переносчиками водорода в реакциях дегидрирования. Соотношение $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{H}$ регулирует направленность утилизации глюкозы по гликолитическому (энергетически более выгодному) или пентозофосфатному пути (H. Laborit, 1974). Высокие концентрации $\text{НАД}\cdot\text{H}$ ингибируют ключевые ферменты метаболических путей, замедляют течение цикла трикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот. Избыток ионов H^+ ведет к снижению рН среды, что неминуемо отражается на активности ферментов

и некоторых функциях клеток (Н.Е. Morgan , 1982). В результате соотношение в системе АТФ-АДФ смещается в сторону последнего (G.Momsen , 1981).

Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) имеет аналогичное строение с НАД, но служит в качестве кофермента в основном для других ферментов. В ходе пентозофосфатного пути превращения углеводов НАДФ⁺ восстанавливается в НАДФ-Н, который затем используется в синтезе липидов (А. Lehninger , 1974; J. Kruh , 1979). Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют об изменении фонда никотинамидных коферментов. У кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией снижается уровень НАДФ⁺ и повышается содержание НАДФ-Н в печени, скелетных мышцах, миокарде, почках и аорте. Наиболее выраженные изменения концентрации НАДФ⁺ и НАДФ-Н отмечаются в ткани аорты (З.Х. Тенишева, 1970).

Изучение содержания концентрации никотинамидных коферментов в биоптатах миокарда собак с инфарктом выявило первоначальное повышение содержания НАДФ-Н, которое затем начинало уменьшаться, а несколько позже снижался уровень НАДФ-Н (Н.Н. Klein с соавт., 1981). В острую фазу инфаркта миокарда в крови больных отмечалось увеличение содержания НАДФ⁺ (Э.Ш. Халфен с соавт., 1974). В работе Н. Kedziora с соавт. (1981) показано значительное повышение уровня НАДФ⁺ и снижение содержания НАДФ⁺, а также АТФ.

И.А. Якушевой и О.И. Архиповой (1970) установлено увеличение концентрации никотинамидных коферментов в крови 31 больного ишемической болезнью сердца (16 человек со стенокардией и 15 - с атеросклеротическим кардиосклерозом). Авторами был использован флюорометрический метод Burch , который показывает суммарное содержание НАДФ⁺ и НАДФ⁺ (в основном НАДФ⁺ и в меньшей степени НАДФ⁺).

Однако использование точного ферментативного спектрофотометрического метода определения содержания НАД^+ и $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ позволило обнаружить снижение концентрации НАД^+ на 40 % и $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ на 30 %. При тяжелом течении ишемической болезни сердца отмечалось особенно значительное снижение уровня НАД^+ (А.А.Школенко, Г.С.Ольшанский, 1978).

Таким образом, работы последних лет значительно расширили объем наших знаний о перестройке метаболизма при атеросклерозе. Широко освещены вопросы о роли жиров в развитии атеросклеротического процесса. Убедительны факты, свидетельствующие о нарушении углеводного обмена при ишемической болезни сердца. Имеются некоторые сведения о корреляции между патологическими изменениями углеводного и липидного обменов. Однако результаты исследования пунктов сопряжения углеводного и липидного обменов, содержания коферментов — регуляторов метаболизма у больных ишемической болезнью сердца единичны и противоречивы. Поэтому мы считаем целесообразным изучить активность ферментов, концентрации метаболитов и коферментов, связывающих эти два вида обмена в крови и тканях людей с клиническими проявлениями атеросклероза.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ ВЫПОЛНЕННЫХ РАБОТ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных лиц

В основу настоящего исследования положено определение активности ферментов, содержание метаболитов и коферментов углеводно-липидного обмена у практически здоровых лиц, у больных с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий и у больных инфарктом миокарда. Всего под наблюдением находилось 215 человек, которые были разделены нами на 3 группы. Первую составили 98 практически здоровых людей (78 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 50 лет) — доноры и студенты Куйбышевского медицинского института имени Д.И.Ульянова. Практически здоровыми они были признаны на основании данных объективного, флюорографического и лабораторного обследований, проводимых на донорском пункте больницы имени И.Н.Пирогова г.Куйбышева, а также врачебно-медицинской комиссией медицинского института.

Во вторую группу включены 64 больных с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий (36 мужчин и 28 женщин в возрасте от 37 до 81 года). Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице I.

Таблица I

Распределение больных атеросклерозом по возрасту и полу

| Пол | Возраст в годах | | | | | Итого |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | Старше 70 | |
| Мужчины | 2 | 9 | 14 | 8 | 3 | 36 |
| Женщины | - | 6 | 11 | 6 | 5 | 28 |
| Итого | 2 | 15 | 25 | 14 | 8 | 64 |

Длительность заболевания к моменту исследования составила от 1 до 15 лет. Все больные предъявляли жалобы на приступы стенокардии, возникающие при физической нагрузке, а у 35 больных — и в покое. 12 пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда, который у 2 осложнился аневризмой левого желудочка. У 26 больных наблюдалась хроническая сердечная недостаточность I стадии, а у 18 — II-A стадии.

Как показали результаты клинического обследования больных данной группы, наибольшие изменения выявлены в сердечно-сосудистой системе. У 58 человек отмечено смещение левой границы сердца влево на 1–2 см. У всех 64 больных обнаружено приглушение тонов сердца, у 50 — акцент второго тона над аортой. На электрокардиограммах 37 пациентов имелись признаки хронической коронарной недостаточности — снижение сегмента ST ниже изолинии и изменение зубца T (изоэлектрический, отрицательный, $T_{V_I} > T_{V_6}$). Нарушение ритма сердца выявлено у 10 больных (мерцательная аритмия — 5, экстрасистолия — 2, синусовая тахикардия — 3), а нарушение функции проводимости — у 7 (атриовентрикулярные блокады — 2, блокады ножек пучка Гиса — 5). У 12 человек диагноз подтвержден данными велоэргометрии. Артериальная гипертензия выше 160 и 95 мм.рт.ст. имела место у 13 человек. При рентгенологическом обследовании грудной клетки у всех больных этой группы наблюдалось уплотнение дуги аорты.

Пациентам второй группы проводилось комплексное лечение производными нитратов, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, препаратами калия, анаболическими средствами, по показаниям сердечными гликозидами, мочегонными, гипотензивными препаратами.

Третью группу составили 53 больных инфарктом миокарда (34 мужчины и 19 женщин в возрасте от 39 до 78 лет), лечившихся в клиниках пропедевтической и факультетской терапии Куйбышевского медицинского института (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных инфарктом миокарда по возрасту и полу

| Пол | Возраст в годах | | | | | Итого |
|---------|-----------------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | Старше 70 | |
| Мужчины | 3 | 8 | 9 | 12 | 2 | 34 |
| Женщины | - | 3 | 8 | 5 | 3 | 19 |
| Итого | 3 | 11 | 17 | 17 | 5 | 53 |

Заболевание возникло на фоне атеросклероза коронарных артерий. У 20 больных инфаркт миокарда сочетался с артериальной гипертонзией, у 13 пациентов он был повторным. В клинической картине начального периода заболевания преобладал болевой синдром, повышение температуры тела зарегистрировано у 37 больных.

Электрокардиографические изменения позволили установить распространенность, глубину и локализацию инфаркта миокарда. У 50 больных диагностирован крупноочаговый инфаркт миокарда (табл.3), у 3 - мелкоочаговый. 26 пациентов имели проникающее поражение сердечной мышцы.

Таким образом, среди больных третьей группы в большинстве случаев наблюдалось обширное поражение сердечной мышцы. Течение заболевания у 8 больных сопровождалось осложнениями в виде нарушения ритма и проводимости (мерцательная аритмия - 2, экстрасисто-

для - 2, нарушение внутрисердечной проводимости - 3, сложное нарушение ритма - 1), у 28 - в виде хронической сердечной недостаточности I стадии, у 13 - II-A стадии и у двух пациентов - в виде формирования аневризмы сердца.

Таблица 3

Локализация крупноочагового инфаркта миокарда

| Место поражения | : Число больных |
|---|-----------------|
| Передняя стенка левого желудочка | 4 |
| Передняя стенка в сочетании: | |
| с верхушкой | 3 |
| межжелудочковой перегородкой | 1 |
| боковой стенкой | 7 |
| верхушкой и межжелудочковой перегородкой | 5 |
| верхушкой и боковой стенкой | 7 |
| верхушкой, боковой стенкой и межжелудочковой перегородкой | 9 |
| Задняя стенка | 10 |
| Задняя стенка в сочетании: | |
| с боковой стенкой | 3 |
| верхушкой и боковой стенкой | 1 |
| Итого | 50 |

Всем больным третьей группы проводилось комплексное медикаментозное лечение анальгетиками, полнотриглицеридной смесью, антикоагулянтами, коронаролитиками, анаболическими гормонами, препаратами калия, по показаниям сердечными гликозидами, мочегонными,

гипотензивными, антиаритмическими средствами.

Из сопутствующих заболеваний у больных второй и третьей групп наиболее часто встречались хронический гастрит, холецистит, колит (соответственно 10 и 8 человек), хронические неспецифические заболевания легких (3 и 2), хронический панкреатит (2 и 0).

В группе умерших (28 лиц), с момента смерти которых прошло не более 24 часов, изучалась ферментативная активность в тканях (аорта, миокард, скелетная мышца, печень), взятых во время судебно-медицинского вскрытия. Забор тканей проводился на кафедре судебной медицины Куйбышевского медицинского института имени Д.И.Ульянова. У 18 из них (12 мужчин и 6 женщин в возрасте от 47 до 83 лет) в артериях и аорте были обнаружены атеросклеротические бляшки в стадии фиброза и кальциноза, у остальных 10 (8 мужчин и 2 женщины в возрасте от 18 до 40 лет) подобных изменений не выявлено и они составили контрольную группу. Смерть у всех наступила в результате несовместимых с жизнью повреждений. Исключались лица, погибшие от алкогольной или других видов интоксикации, а также в результате асфиксии. Патологические изменения внутренних органов, связанные с органическими заболеваниями, за исключением атеросклеротических, отсутствовали. Более молодой возраст контрольной группы связан с тем, что лица без фиброзных атеросклеротических бляшек старше 40 лет практически не встречаются.

2.2. Методы определения активности ферментов

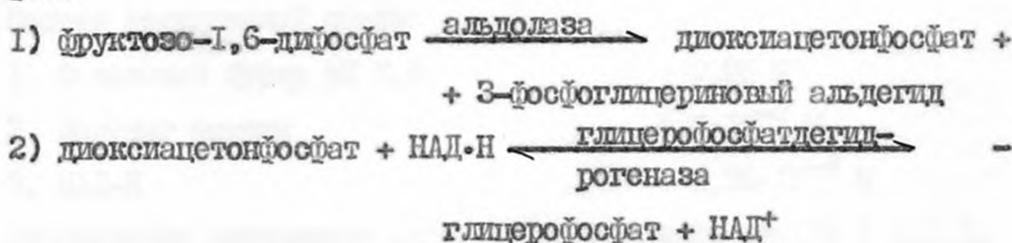
В гемолизате крови и тканях изучалась активность следующих ферментов: гексокиназы, альдолазы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, дегидрогеназы фосфоглицеринового альдегида, лактат-, малат-, глицеролдегидрогеназ, аспаратаминотрансферазы.

Кровь у обследуемых брали натощак из локтевой вены, спустя 12 часов после приема лекарств и пищи. Гемолиз вызывали разведением крови в холодной бидистиллированной воде в соотношении 1:10. Ткани умерших предварительно измельчали ножницами, а затем подвергали гомогенизации в ступке, аорту растирали с битым стеклом. Экстракция проводилась в ступке 0,3 М раствором K_2HPO_4 в течение 20 минут. Использовали надосадочную жидкость после центрифугирования при 600g в течение 10 минут. Расчет активности ферментов проводился на 1 мг белка.

Активность всех перечисленных ферментов определялась спектрофотометрически.

Определение активности альдозазы (КФ 4.1.2.13, Д-фруктозо-1,6-бисфосфат-Д-глицеральдегид-3-фосфат-лиаза) (по методу М.Ф.Гулы и соавт., 1972).

Принцип. Метод основан на способности фермента α -глицерофосфатдегидрогеназы катализировать восстановление диоксиацетонфосфата, образуемого при расщеплении альдозазой фруктозо-1,6-дифосфата:



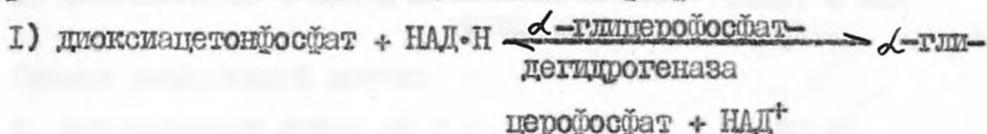
Состав реакционной смеси:

1. Трис буфер рН 8,05 - 0,1 М
2. Фруктозо-1,6-дифосфат - $20 \cdot 10^{-4}$ М
3. НАД·Н - 0,00048 М
4. α -глицерофосфатдегидрогеназа - 100 мкг в пробу.

Контрольная кювета не содержит исследуемого образца.

Определение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы (КФ I.I.I.8, α -глицерол:НАД-оксидоредуктаза) (по методу с соавт., 1955).

Принцип. Метод основан на способности α -глицерофосфатдегидрогеназы восстанавливать диоксиацетонфосфат:

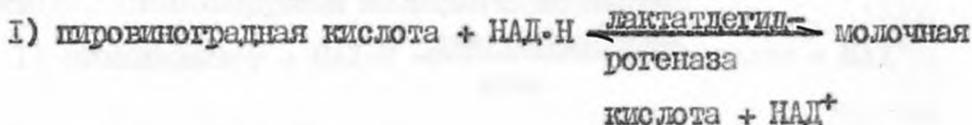


Состав реакционной смеси:

1. Триэтаноламиновый буфер pH 7,5 - $5 \cdot 10^{-2}$ M
2. Диоксиацетонфосфат - $1,1 \cdot 10^{-4}$ M
3. НАД·Н - $1,35 \cdot 10^{-4}$ M

Определение активности лактатдегидрогеназы (КФ I.I.I.27, L-лактат:НАД-оксидоредуктаза (по методу A.Kornberg, 1955).

Принцип. Метод основан на способности фермента катализировать восстановление шпровиноградной кислоты за счет НАД·Н:



Состав реакционной смеси:

1. Фосфатный буфер pH 7,4 - 0,08 M
2. Пируват натрия - $7 \cdot 10^{-3}$ M
3. НАД·Н - $1,35 \cdot 10^{-4}$ M

Определение активности аспартатаминотрансферазы (КФ 2.6.I.I, L-аспартат:2-оксиглутарат-аминотрансфераза (по методу C.Vallejo, R.Marco and I.Sebastin, 1972).

Принцип. Метод основан на способности малатдегидрогеназы восстанавливать оксалоацетат, образующийся в результате деятель-

ности аспаргатаминотрансферазы:

- 1) аспарагиновая кислота + α -кетоглутаровая кислота $\xleftarrow{\text{аспартатаминотранс- фераза}}$ глутаминовая кислота + оксалоацетат
- 2) оксалоацетат + НАД·Н $\xleftarrow{\text{малатдегидроге- наза}}$ малат + НАД⁺

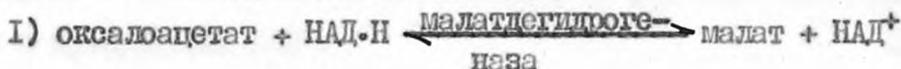
Состав реакционной смеси:

- | | |
|-------------------------------------|----------|
| 1. Имидазоловый буфер pH 7,0 | - 50 mM |
| 2. Аспарагиновая кислота | - 1,0 mM |
| 3. α -кетоглутаровая кислота | - 1,0 mM |
| 4. НАД·Н | - 0,1 mM |
| 5. Малатдегидрогеназа | - 0,3 ед |

Определение активности малатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.37,

L-малат:НАД-оксидоредуктаза (по методу S. Ochoa , 1955).

Принцип. В основе метода лежит реакция восстановления оксалоацетата, катализируемая малатдегидрогеназой:

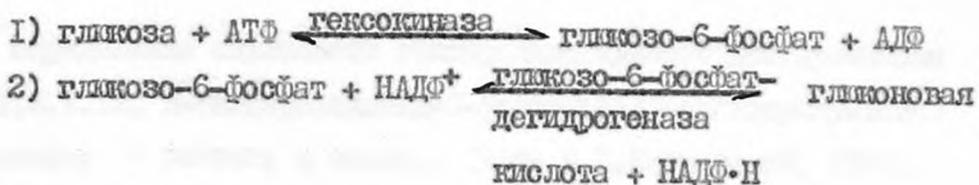


Состав реакционной смеси:

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 1. Глицил-глициновый буфер pH 7,5 | - 0,25 M |
| 2. Оксалоацетат | - $7,6 \cdot 10^{-3}$ M |
| 3. НАД·Н | - $1,35 \cdot 10^{-4}$ M |

Определение активности гексокиназы (КФ 2.7.1.1, АТФ:Д-гексозо-6-фосфотрансфераза (по методу М.Н.Перцева, 1969).

Принцип. Метод основан на способности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49) катализировать окисление глюкозо-6-фосфата в сопряженной системе:

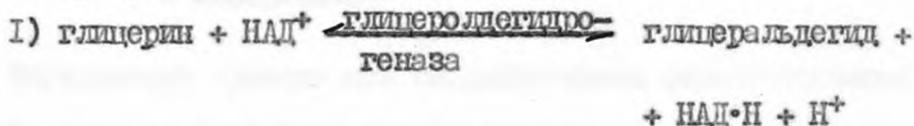


Состав реакционной смеси:

| | |
|----------------------------------|------------|
| 1. Трис буфер рН 8,0 | - 0,33 M |
| 2. <i>MgCl₂</i> | - 0,0033 M |
| 3. <i>NaF</i> | - 0,0017 M |
| 4. Глюкоза | - 0,001 M |
| 5. НАДФ ⁺ | - 0,0003 M |
| 6. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа | - 0,2 ед |
| 7. АТФ | - 0,0017 M |

Определение активности глицеролдегидрогеназы (КФ I.1.1.6, глицерол:НАД-оксидоредуктаза (по методу H. Haessler, K. Isselbacher, 1963)).

Принцип. Метод основан на способности фермента окислять глицерин в присутствии НАД⁺:



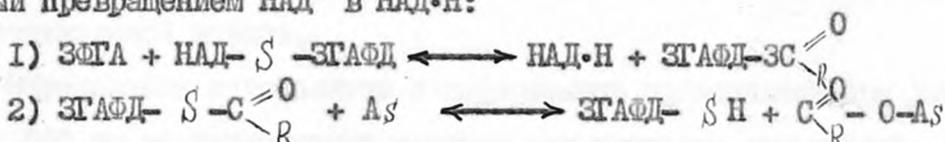
Об активности глицеролдегидрогеназы судим по увеличению НАД·Н в единицу времени.

Состав реакционной смеси:

| | |
|-------------------------------------|------------------------|
| 1. Гидразин-сульфатный буфер рН 9,2 | - 4·10 ⁻⁴ M |
| 2. Глицерин | - 3·10 ⁻³ M |
| 3. НАД ⁺ | - 6·10 ⁻⁴ M |

Определение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (КФ 1.2.1.12, D-глицеральдегид-3-фосфат:НАД⁺-оксидоредуктаза) (по методу O. Warburg с соавт., 1939; Н.К. Наградовой, 1966).

Принцип. Метод основан на том, что в системе, содержащей фосфоглицериновый альдегид, НАД⁺, арсенат и глицеральдегидфосфатдегидрогеназу, отмечается прирост оптической плотности, обусловленный превращением НАД⁺ в НАД·Н:



Состав реакционной смеси:

| | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Трис солянокислый буфер | - 4,4 · 10 ⁻² М |
| 2. НАД ⁺ | - 5 · 10 ⁻⁴ М |
| 3. Фосфоглицериновый альдегид | - 2,2 · 10 ⁻⁴ М |
| 4. Арсенат натрия | - 5 · 10 ⁻³ М |

2.3. Методы определения содержания метаболитов и коферментов

Определение проводилось специфическими ферментативными методами, которые были нами модифицированы.

В основу положен метод Н. J. Hohorst (1959). Унификация осуществлена на всех этапах определения. Мы апробировали и применили для денатурации белка и экстракции метаболитов и коферментов единый реактив - хлорную кислоту. Нейтрализацию проводили 2 N раствором КОН малой гигроскопичности.

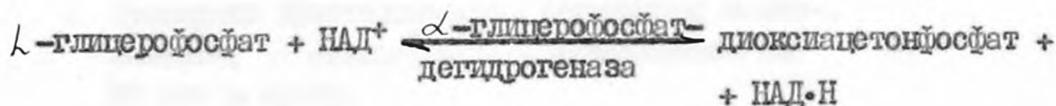
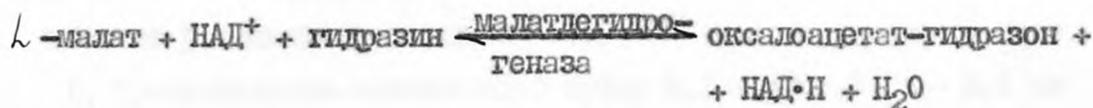
Для определения концентрации 10 метаболитов было использовано всего два буферных раствора высокой емкости: триэтанолламин солянокислый и глицин-гидразинный. Фирменный препарат фермента вносили без предварительного освобождения от сульфата аммония.

Данная модификация при изучении концентрации большого числа метаболитов позволяет использовать малые объемы крови (1-2 мл). Методы просты в выполнении, специфичны и экономичны во времени.

По модифицированному нами методу определялась концентрация лактата, пирувата, малата, оксалоацетата, α -глицерофосфата и диксиацетонфосфата. По указанному методу можно определять также содержание глутаминовой, α -кетоглутаровой, β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот.

Определение метаболитов и коферментов проводилось при длине волны 340 нм до прекращения падения или прироста оптической плотности, свидетельствующих о полном окислении или восстановлении находящегося в экстракте интермедиата, так как окисление НАД·Н или восстановление НАД⁺ происходит строго пропорционально, эквивалентно убыли метаболита в пробе. Наличие и количество соответствующего субстрата выявлялись после внесения в реакционную смесь кристаллического фермента.

Принцип определения содержания восстановленных метаболитов:

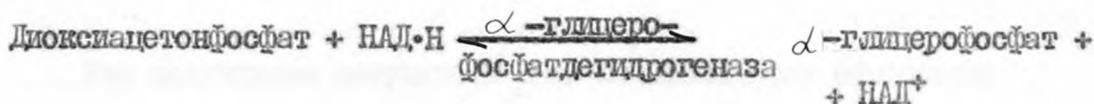
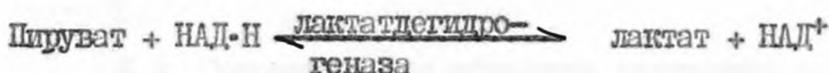
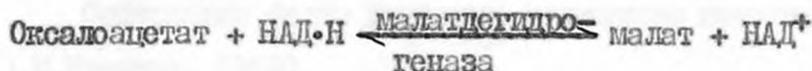


Состав реакционной смеси:

| | |
|-------------------------------------|----------|
| 1. Глицил-гидразиновый буфер рН 9,2 | - 2,7 мл |
| 2. НАД ⁺ | - 0,1 мл |
| 3. Нейтрализованный экстракт | - 0,2 мл |

Реакцию начинали введением в кювету одного из ферментов по 50 мкг в пробу (лактат-, малат-, α -глицерофосфатдегидрогеназы) в зависимости от определяемого метаболита (лактат, малат, α -глицерофосфат). Общий объем реакционной смеси - 3,0 мл. В контрольной кювете исследуемый образец отсутствовал. Измерение проводили до полного прекращения прироста оптической плотности.

Принципы определения содержания окисленных метаболитов:



Восстановление субстратов сопровождается эквивалентным окислением НАД·Н. Обусловленное этим падение оптической плотности регистрировали до полного прекращения реакции. В контрольной кювете исследуемый образец отсутствовал.

Состав реакционной смеси:

1. Триэтаноламин-солянокислый буфер 0,1 М рН 7,6 - 2,4 мл
2. НАД·Н - 0,1 мл
3. Нейтрализованный экстракт - 0,5 мл
4. Препараты кристаллических ферментов: малат-, лактат-, α -глицерофосфатдегидрогеназ по 50 мкг в пробу.

Реакцию начинали внесением соответствующего фермента. Общий объем - 3,0 мл. Расчет содержания (С) метаболита проводился на 1 мл цельной крови в мкмолях по формуле

$$C \text{ мкмоль} = \frac{\Delta E \cdot 3,0}{6,22}$$

где E - разность между конечной и исходной оптической плотностью; 3,0 - объем реакционной смеси; 6,22 - коэффициент микромолярной экстинкции НАД-Н при 340 нм ($\text{см}^2/\text{микромоль}$).

Концентрация никотинамидных коферментов (НАД⁺, НАДФ⁺, НАД-Н, НАДФ-Н) определялась в нейтрализованном экстракте методом M.Klingenberg, H.Bergmeyer (1963). Расчет содержания коферментов производился так же, как и при определении уровня метаболитов.

Содержание белка измеряли биуретовым методом (Е.В.Додонова, Н.Н.Иванова, 1938).

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Все полученные результаты были статистически обработаны на ЭМ ЕС-1022. Вычислялись следующие показатели: M - средняя арифметическая, σ - среднее квадратичное отклонение, m - средняя ошибка средней арифметической, t - показатель существенности разницы, P - показатель достоверности полученных результатов, r - коэффициент корреляции, i - величина классового интервала, V - коэффициент вариации. При статистической обработке использовались руководства В.С.Генеса (1964), Б.С.Бессмертного (1967), Д.А.Сенетлева (1968), Г.Ф.Лаклина (1980).

ГЛАВА 3. СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ В КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Изучение любого патологического процесса невозможно без оценки исследуемых показателей в норме. В этой связи нами определялось содержание метаболитов, коферментов, активность ферментов углеводно-липидного обмена в крови 98 человек, которые на основании врачебно-медицинского обследования были признаны практически здоровыми.

3.1. Содержание метаболитов в крови практически здоровых людей

В крови доноров определялась концентрация α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, оксалоацетата, малата, лактата и пирувата, которые можно расценивать как итог сложных взаимоотношений между различными органами и системами и как результат взаимодействия множественных регуляторных факторов.

3.1.1. Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата

Данные изучения содержания α -глицерофосфата, который является углеродным каркасом триглицеридов, представлены в таблице 4, вариационный ряд - на рис.1. Средняя концентрация в крови 86 практически здоровых людей составляет $0,30 \pm 0,015$ ммоль/мл с колебаниями от 0,061 до 0,0676 ммоль/мл. У мужчин и женщин достоверных различий уровня α -глицерофосфата нами не выявлено, хотя отмечается тенденция к возрастанию его содержания в крови мужчин. Коэффициент вариации содержания α -глицерофосфата равен 41,3 %. У большинства обследованных - 30 человек уровень метаболита находится в пределах от 0,214 до 0,291 ммоль/мл. У 16 лиц

Таблица 4

Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата в крови практически здоровых людей, ммоль/мл ($M \pm m$)

| Метаболиты | n | Среднее по обследованной группе | Мужчины | n | Женщины | n |
|-------------------------|-----|---------------------------------|------------------|-----|-------------------|-----|
| α -глицерофосфат | 86 | $0,30 \pm 0,015$ | $0,31 \pm 0,018$ | 70 | $0,26 \pm 0,013$ | 16 |
| P | | | | | $> 0,05$ | |
| Диоксиацетонфосфат | 91 | $0,13 \pm 0,007$ | $0,14 \pm 0,009$ | 71 | $0,094 \pm 0,006$ | 20 |
| P | | | | | $< 0,05$ | |

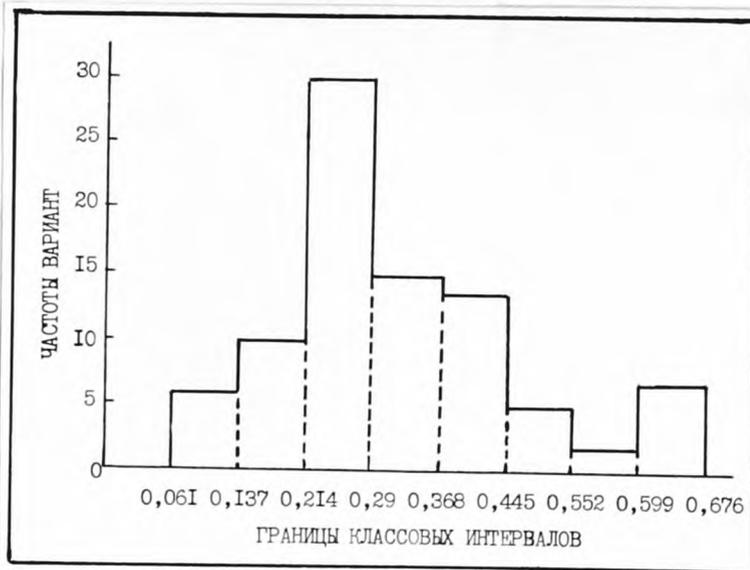


Рис.1. Гистограмма распределения содержания α -глицерофосфата в крови практически здоровых людей.

его концентрация ниже 0,214 мкмоль/мл. Вместе с тем наблюдается высокое содержание α -глицерофосфата, которое составляет 0,445-0,676 мкмоль/мл у 13 доноров.

В связи с атерогенным влиянием высоких концентраций α -глицерофосфата на организм (И.В. Сидоренков с соавт., 1973) и повышением уровня этого метаболита у больных ишемической болезнью сердца (В.Н. Фатенков с соавт., 1977) практически здоровых людей с высоким содержанием α -глицерофосфата в крови можно, по-видимому, рассматривать как угрожаемых в отношении развития атеросклероза.

Содержание диоксиацетонфосфата, предшественника α -глицерофосфата, в среднем равно $0,13 \pm 0,007$ мкмоль/мл (табл.4), коэффициент вариации составляет 51,5%. Крайние границы классовых интервалов при распределении содержания этого метаболита в вариационный ряд составляют 0,033 - 0,339 мкмоль/мл (рис.2).

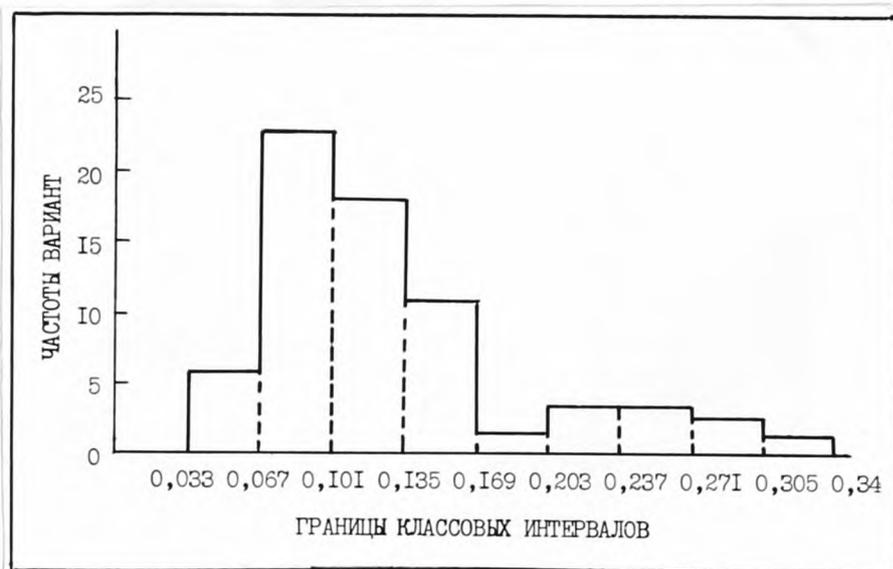


Рис.2. Гистограмма распределения содержания диоксиацетонфосфата в крови практически здоровых людей.

У 41 человека его концентрация колеблется от 0,067 до 0,135 ммоль/мл, у 6 человек - от 0,033 до 0,067; у 15 человек отмечается высокое содержание - более 0,169 ммоль/мл. Концентрация диоксиацетонфосфата у мужчин на 32,9 % ($P < 0,05$) выше, чем у женщин. Не отмечается также корреляции между уровнем α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата (коэффициент корреляции равен 0,3). Это, возможно, обусловлено неравноценностью путей формирования α -глицерофосфата, который имеет двойное происхождение: из трехатомного спирта глицерина - продукта жирового обмена и диоксиацетонфосфата - фрагмента углеводов.

3.1.2. Содержание лактата и пирувата

Результаты исследования содержания лактата в крови 93 практически здоровых людей приведены в таблице 5.

Таблица 5

Содержание лактата и пирувата в крови практически здоровых людей, ммоль/мл ($M \pm m$)

| Метаболиты | : : n | : Среднее по : Мужчины | : : n | : Женщины | : : n |
|------------|----------|---------------------------------|------------|-----------|---------------|
| | | : обследован- : ной группе : | | | |
| Лактат | 93 | 3,19±0,15 | 3,13±0,15 | 72 | 3,43±0,39 21 |
| Пируват | 93 | 0,14±0,006 | 0,14±0,006 | 70 | 0,15±0,014 23 |

Средняя концентрация этого метаболита составляет $3,19 \pm 0,15$ ммоль/мл с колебаниями от 0,68 до 8,06 ммоль/мл (рис.3). Коэффициент вариации равен 43,83 %. У 55 обследованных уровень лактата находится в пределах от 1,5 до 3,96 ммоль/мл, у 29 человек он превышает 3,96 ммоль/мл и лишь у 10 человек отмечаются наименьшие его значения - 0,68 - 1,50 ммоль/мл. Уровень данного

метаболита в крови мужчин и женщин достоверных различий не имеет.

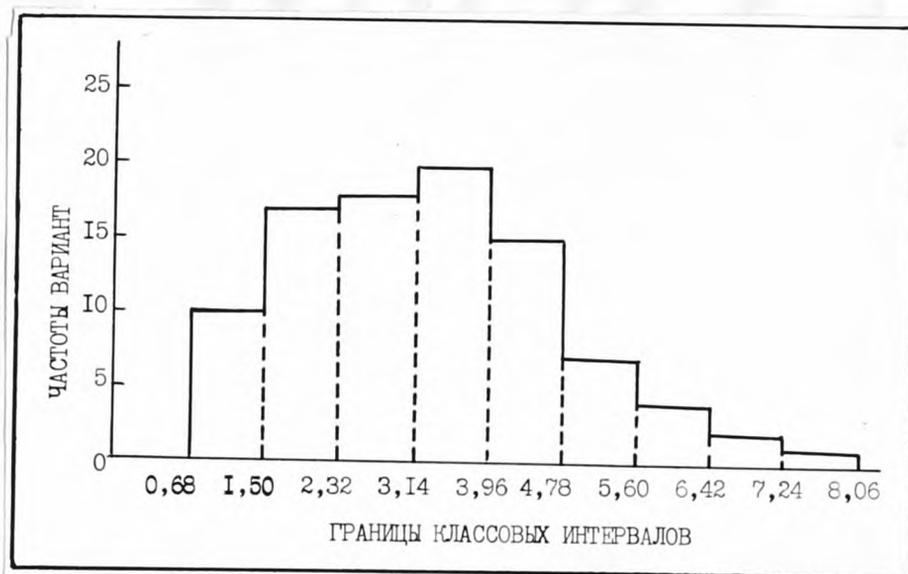


Рис.3. Гистограмма распределения содержания лактата в крови практически здоровых людей.

Концентрация пирувата составляет в среднем $0,14 \pm 0,006$ ммоль/мл (табл.5), что соответствует данным М.Д.Мищенко (1982). Коэффициент вариации равен 38,32%. Содержание метаболита в крови мужчин и женщин практически одинаково и равно $0,14 \pm 0,006$ и $0,15 \pm 0,014$ ммоль/мл соответственно. Вариационный ряд содержания пирувата в крови 93 доноров представлен на рис.4. Крайние границы классовых интервалов равны 0,047 и 0,272 ммоль/мл. У 62 обследованных уровень данного метаболита находится в пределах от 0,097 до 0,194 ммоль/мл, у 7 человек отмечается низкое его содержание - 0,047-0,097 ммоль/мл, у 15 - высокое - 0,194 ммоль/мл.

Из приведенных данных видно, что вариабильность содержания пирувата по сравнению с лактатом менее выражена.

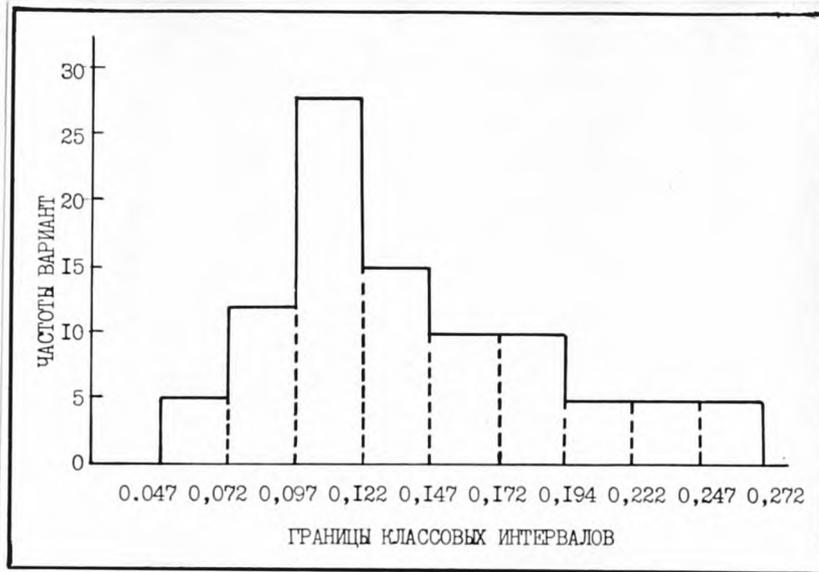


Рис.4. Гистограмма распределения содержания пирувата в крови практически здоровых людей.

3.1.3. Содержание малата и оксалоацетата

Содержание малата в крови 92 практически здоровых людей составляет в среднем $0,34 \pm 0,047$ мкмоль/мл (табл.6) с колебаниями от 0 до 1,80 мкмоль/мл (рис.5). Достоверной разницы уровни

Таблица 6

Содержание малата и оксалоацетата в крови практически здоровых людей, мкмоль/мл ($M \pm m$)

| Метаболит | : : n | : Среднее по : обследованной : группе | : Мужчины : : | : n | : Женщины : : | : n |
|--------------|----------|---|---------------------|-----|---------------------|-----|
| Малат | 92 | $0,34 \pm 0,047$ | $0,34 \pm 0,06$ | 73 | $0,35 \pm 0,071$ | 19 |
| Оксалоацетат | 91 | $0,081 \pm 0,003$ | $0,082 \pm 0,004$ | 72 | $0,079 \pm 0,006$ | 19 |

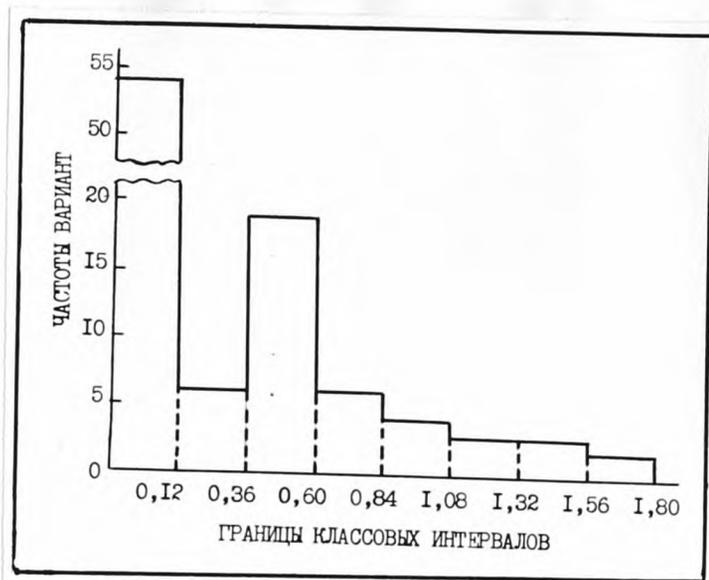


Рис.5. Гистограмма распределения содержания малата в крови практически здоровых людей.

данного метаболита у мужчин и женщин нами не выявлено. Содержание его в крови отличается большой вариабильностью. Коэффициент вариации составляет 132,1 %. У 19 обследованных уровень малата колеблется от 0,36 до 0,60 ммоль/мл, у 8 человек он превышает 1,0 ммоль/мл. У 54 человек концентрация малата в крови практически не определяется. Однако в литературе мы не нашли указаний на отсутствие содержания данного метаболита в крови практически здоровых людей.

Средний уровень оксалоацетата в крови 90 доноров составляет $0,081 \pm 0,003$ ммоль/мл (табл.6) с колебаниями от 0,022 до 0,211 ммоль/мл (рис.6). Концентрация метаболита у мужчин ($0,082 \pm 0,004$ ммоль/мл) и женщин ($0,079 \pm 0,006$ ммоль/мл) практически одинакова. У 60 обследованных уровень оксалоацетата находится в пределах от 0,049 до 0,103 ммоль/мл. Наименьшие его значения - 0,022 - 0,049 ммоль/мл отмечаются у 10 человек, наибольшие -

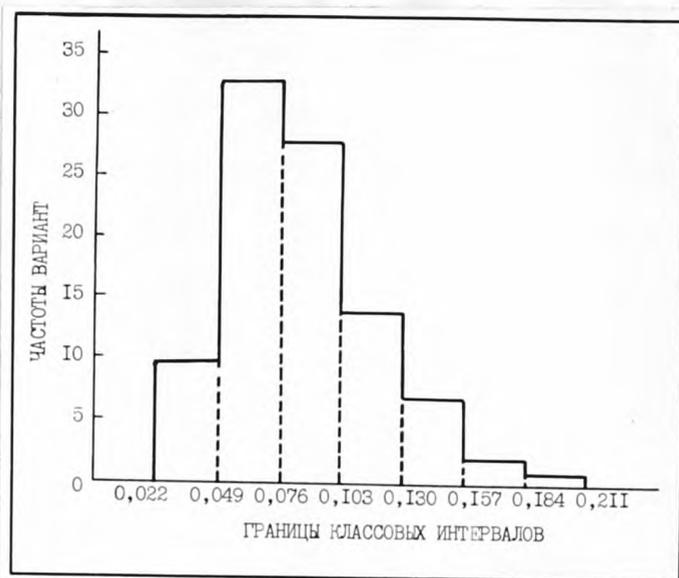


Рис.6. Гистограмма распределения содержания оксалоацетата в крови практически здоровых людей.

свыше 0,13 мкмоль/мл — также у 10. Корреляции между содержанием малата и оксалоацетата не наблюдается (коэффициент корреляции 0,19), что, возможно, обусловлено множественностью источников формирования оксалоацетата (цикл трикарбоновых кислот, реакции переаминирования).

Приведенные результаты обследования крови у 93 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 50 лет показывают, что из изученных метаболитов наибольшей вариабельностью обладает концентрация малата (коэффициент вариации 132,1%), наименьшей — пируват (коэффициент вариации 33,8%). Достоверных различий в содержании большинства метаболитов у мужчин и женщин не отмечается. Наблюдается лишь достоверное увеличение концентрации диоксиацетонфосфата в крови у мужчин и тенденция к повышению уровня α -глицерофосфата в крови у мужчин, а лактата — в крови у женщин.

3.1.4. Распределение содержания метаболитов в зависимости от возраста

Известно, что характер течения метаболических процессов изменяется с возрастом. В связи с этим мы нашли целесообразным изучить содержание метаболитов и активность ферментов в разных возрастных группах. В табл.7 приведены результаты исследований.

Установлено, что содержание α -глицерофосфата в крови людей с возрастом снижается. В первых трех десятилетиях жизни уровень этого метаболита колеблется от $0,310 \pm 0,018$ до $0,32 \pm 0,024$ мкмоль/мл, в возрасте от 41 до 50 лет отмечается снижение до $0,23 \pm 0,012$ мкмоль/мл, что на 25,8 % ($P < 0,05$) меньше, чем у людей в возрасте от 15 до 20 лет. Достоверных различий в уровне метаболита между мужчинами и женщинами на разных десятилетиях жизни нами не выявлено.

Содержание диоксиацетонфосфата с возрастом также снижается. У людей до 20 лет его концентрация равна в среднем $0,17 \pm 0,02$ мкмоль/мл, от 41 до 50 лет жизни - $0,090 \pm 0,007$ мкмоль/мл, или на 47,1 % ($P < 0,01$) меньше. Если уровень α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата с возрастом снижается, то содержание лактата и пирувата, наоборот, имеет тенденцию к повышению и достигает на пятом десятилетии жизни $4,22 \pm 0,70$ и $0,17 \pm 0,021$ мкмоль/мл соответственно.

Достоверных изменений концентрации малата и оксалоацетата в крови практически здоровых людей в разных возрастных группах нами не выявлено. Концентрация малата у людей от 15 до 20 лет составляет $0,39 \pm 0,13$ мкмоль/мл, от 31 до 40 лет - $0,34 \pm 0,06$, а от 41 до 50 - $0,38 \pm 0,061$ мкмоль/мл. Уровень оксалоацетата колеблется в разных возрастных группах от $0,083 \pm 0,011$ до $0,070 \pm$

Таблица 7

Распределение содержания метаболитов по возрастным группам, микроль/мл ($M \pm m$)

| Возраст: в годах: | Пол: | Глице- рофос- фат | Длюкси- апетон- фосфат | Лак- тат | Пиру- ват | Ма- лат | Окса- лоаце- тат | n |
|----------------------|------|-----------------------------------|--|-----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----|
| 15-20 | м | 0,31 $\pm 0,018$ | 15 0,17 $\pm 0,02$ | 14 3,22 $\pm 0,21$ | 14 0,11 $\pm 0,008$ | 14 0,39 $\pm 0,13$ | 14 0,083 $\pm 0,011$ | 14 |
| 21-30 | м-ж | 0,32 $\pm 0,024$ | 49 0,14 $\pm 0,01$ | 54 2,92 $\pm 0,18$ | 53 0,14 $\pm 0,007$ | 54 0,32 $\pm 0,07$ | 50 0,086 $\pm 0,004$ | 53 |
| | м | 0,32 $\pm 0,03$ | 43 0,15 $\pm 0,01$ | 44 2,99 $\pm 0,21$ | 43 0,13 $\pm 0,007$ | 41 0,33 $\pm 0,086$ | 41 0,085 $\pm 0,005$ | 43 |
| | ж | 0,25 $\pm 0,017$ | 6 0,097 $\pm 0,009$ | 10 2,59 $\pm 0,33$ | 10 0,16 $\pm 0,016$ | 13 0,31 $\pm 0,13$ | 9 0,087 $\pm 0,018$ | 10 |
| 31-40 | м-ж | 0,26 $\pm 0,013$ | 15 0,093 ^{***} $\pm 0,005$ | 16 3,48 $\pm 0,35$ | 16 0,15 $\pm 0,016$ | 17 0,34 $\pm 0,06$ | 20 0,070 $\pm 0,004$ | 16 |
| | м | 0,26 $\pm 0,012$ | 9 0,095 $\pm 0,005$ | 11 3,40 $\pm 0,30$ | 11 0,15 $\pm 0,017$ | 11 0,33 $\pm 0,07$ | 14 0,078 $\pm 0,004$ | 12 |
| | ж | 0,27 $\pm 0,028$ | 6 0,089 $\pm 0,008$ | 5 3,96 $\pm 0,83$ | 6 0,14 $\pm 0,036$ | 6 0,37 $\pm 0,098$ | 6 0,068 $\pm 0,012$ | 4 |
| 41-50 | м-ж | 0,23 ^{**} $\pm 0,012$ | 7 0,090 ^{***} $\pm 0,007$ | 7 4,22 $\pm 0,70$ | 9 0,17 $\pm 0,021$ | 8 0,38 $\pm 0,061$ | 8 0,072 $\pm 0,081$ | 8 |
| | м | 0,22 $\pm 0,01$ | 3 0,087 $\pm 0,009$ | 3 3,96 $\pm 0,98$ | 4 0,20 $\pm 0,031$ | 4 0,35 $\pm 0,12$ | 4 0,074 $\pm 0,013$ | 4 |
| | ж | 0,24 $\pm 0,019$ | 4 0,093 $\pm 0,011$ | 4 4,45 $\pm 1,07$ | 5 0,15 $\pm 0,03$ | 4 0,40 $\pm 0,03$ | 4 0,07 $\pm 0,011$ | 4 |

* Изменения по отношению к обследованным в возрасте от 15 до 20 лет достоверны, $P < 0,05$.

*** $P < 0,01$.

$\pm 0,011$ мкмоль/мл.

Приведенные результаты свидетельствуют о зависимости содержания α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, лактата и пирувата от возраста людей. Среди литературных данных мы не нашли сведений об изменении концентрации изученных метаболитов в крови людей при старении.

3.2. Содержание никотинамидных коферментов

Значение никотинамидных коферментов (НАД⁺, НАД·Н, НАДФ⁺, НАДФ·Н) весьма велико в регуляции и координации метаболических процессов. Нами изучено их содержание в крови 18 человек в возрасте от 20 до 30 лет.

Концентрация НАД⁺ в крови составляет в среднем $0,111 \pm 0,012$ мкмоль/мл (табл.8). У 6 человек отмечается низкое содержание НАД⁺ - $0,042 - 0,066$ мкмоль/мл. Учитывая связь между снижением содержания данного кофермента в крови и тканях с развитием атеросклероза (З.Х.Тенишева, 1970), практически здоровые люди с низкой концентрацией НАД⁺ в крови представляют, на наш взгляд, угрозу в отношении заболевания атеросклерозом.

Уровень НАД·Н у обследованных равен $0,032 \pm 0,005$ мкмоль/мл. Показатели в вариационном ряду колеблется от $0,012$ до $0,057$ мкмоль/мл, корреляционной связи между окисленной и восстановленной формой кофермента не отмечается (коэффициент корреляции $0,25$). Вариабельность содержания НАД·Н значительна (коэффициент вариации - $56,25\%$). Суммарное содержание НАД⁺ и НАД·Н в крови равно $0,14 \pm 0,013$ мкмоль/мл с колебаниями от $0,071$ до $0,203$ мкмоль/мл. Отношение НАД⁺/НАД·Н изменяется от $0,98$ до $14,5$ и составляет в среднем $5,16 \pm 1,17$.

Таблица 8

Содержание окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов (НАД⁺, НАД·Н) в крови практически здоровых людей, в мкмоль/мл ($M \pm m$)

| №: Фамилия, возраст, пол | НАД ⁺ | НАД·Н | $\frac{\text{НАД}^+}{\text{НАД}\cdot\text{Н}}$ | $\frac{\text{НАД}^+}{\text{НАД}\cdot\text{Н}} +$ |
|--------------------------|----------------------|----------------------|--|--|
| 1. Б-ин, 21, м | 0,091 | 0,016 | 5,70 | 0,107 |
| 2. Ч-ев, 22, м | 0,175 | 0,012 | 14,50 | 0,187 |
| 3. С-ак, 24, м | 0,057 | - | - | - |
| 4. Ф-ва, 21, ж | 0,082 | 0,016 | 5,70 | 0,098 |
| 5. В-ев, 25, м | 0,066 | 0,042 | 1,57 | 0,108 |
| 6. Н-ов, 27, м | 0,057 | 0,042 | 1,30 | 0,099 |
| 7. Г-ев, 22, м | 0,057 | 0,058 | 0,98 | 0,115 |
| 8. Т-ев, 22, м | 0,104 | 0,075 | 1,38 | 0,179 |
| 9. М-ев, 25, м | 0,156 | 0,042 | 3,70 | 0,198 |
| 10. Б-ов, 24, м | 0,160 | 0,021 | 7,60 | 0,181 |
| 11. С-ва, 28, ж | 0,098 | 0,021 | 4,60 | 0,119 |
| 12. Д-ин, 26, м | 0,042 | 0,029 | 1,40 | 0,071 |
| 13. А-ев, 27, м | 0,187 | 0,016 | 11,60 | 0,203 |
| 14. Х-ва, 29, ж | 0,147 | 0,021 | 7,00 | 0,168 |
| 15. С-ев, 30, м | 0,196 | - | - | - |
| 16. Ф-ов, 28, м | 0,186 | - | - | - |
| 17. М-ов, 24, м | 0,098 | - | - | - |
| 18. П-ов, 26, м | 0,042 | - | - | - |
| $M \pm m$ | 0,111 \pm 0,012 | 0,032 \pm 0,005 | 5,16 \pm 1,17 | 0,14 \pm 0,013 |

Содержание НАДФ⁺ изучено в крови 14 здоровых людей и в среднем оно равно 0,139 ± 0,025 мкмоль/мл с колебаниями от 0,036 до 0,315 мкмоль/мл (табл.9).

Таблица 9

Содержание окисленных и восстановленных низкотизамидных коферментов (НАДФ⁺, НАДФ•Н) в крови практически здоровых людей, в мкмоль/мл ($M \pm m$)

| №: Фамилия, возраст, пол: | НАДФ ⁺ | НАДФ•Н | $\frac{\text{НАДФ}^+}{\text{НАДФ}\cdot\text{H}}$ | $\frac{\text{НАДФ}^+ + \text{НАДФ}\cdot\text{H}}$ |
|---------------------------|-------------------|-----------------|--|---|
| 1. Б-ин, 21, м | 0,208 | 0,057 | 3,6 | 0,265 |
| 2. Ч-ев, 22, м | 0,075 | 0,023 | 3,2 | 0,098 |
| 3. С-ак, 24, м | 0,315 | 0,017 | 18,5 | 0,332 |
| 4. Ф-ва, 21, ж | 0,036 | 0,023 | 1,6 | 0,059 |
| 5. В-ев, 25, м | 0,138 | 0,023 | 6,0 | 0,161 |
| 6. Н-ов, 27, м | 0,164 | 0,023 | 7,1 | 0,187 |
| 7. Г-ев, 22, м | 0,090 | 0,057 | 1,53 | 0,147 |
| 8. Т-ев, 22, м | 0,138 | 0,057 | 2,4 | 0,195 |
| 9. М-ев, 25, м | 0,314 | - | - | - |
| 10. Б-ов, 24, м | 0,224 | - | - | - |
| 11. С-ва, 28, ж | 0,051 | 0,050 | 1,02 | 0,101 |
| 12. А-ев, 27, м | 0,036 | 0,040 | 0,9 | 0,076 |
| 13. Х-ва, 29, ж | 0,085 | 0,020 | 4,25 | 0,105 |
| 14. Д-ин, 26, м | 0,078 | 0,050 | 1,6 | 0,128 |
| $M \pm m$ | 0,139± 0,025 | 0,035± 0,005 | 6,96± 2,98 | 0,167± 0,025 |

Уровень НАДФ·Н равен $0,035 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что в 3,8 раза меньше содержания НАДФ⁺. Минимальная концентрация НАДФ·Н составляет $0,017$ мкмоль/мл, а максимальная — $0,057$ мкмоль/мл. Показатель отношения НАДФ⁺/НАДФ·Н колеблется от 0,9 до 7,1 и равен в среднем $6,98 \pm 2,98$.

Таким образом, у практически здоровых людей отмечается значительная вариабельность содержания никотинамидных коферментов, но отсутствие данных литературы не позволяет нам оценить полученные результаты.

3.3. Активность лактат-, малат- и глицерофосфат-дегидрогеназ

Нами изучена активность НАД·Н-зависимых дегидрогеназ, имеющих общий пул коферментов. Результаты исследований 92 практически здоровых людей приведены в таблице 10, вариационный ряд активности — на рис.7.

Таблица 10

Активность НАД·Н-зависимых дегидрогеназ в крови практически здоровых людей, мкмоль НАД·Н/мин.мг
($M \pm m$)

| Фермент | : : : : : : : | n | : Среднее по : обследованной : группе | : Мужчины | : : : : : : : | n | : Женщины | : : : : : : : | n |
|----------------------------|---------------------------------|----|---|--------------------|---------------------------------|----|--------------------|---------------------------------|----|
| Лактатдегидрогеназа | | 92 | $0,043 \pm 0,0021$ | $0,046 \pm 0,0024$ | | 72 | $0,031 \pm 0,0033$ | | 20 |
| P | | | | | | | < 0,01 | | |
| Малатдегидрогеназа | | 98 | $0,032 \pm 0,0015$ | $0,034 \pm 0,0017$ | | 76 | $0,026 \pm 0,0027$ | | 21 |
| P | | | | | | | < 0,05 | | |
| Глицерофосфатдегидрогеназа | | 85 | $0,016 \pm 0,001$ | $0,017 \pm 0,001$ | | 68 | $0,012 \pm 0,0024$ | | 17 |
| P | | | | | | | > 0,05 | | |

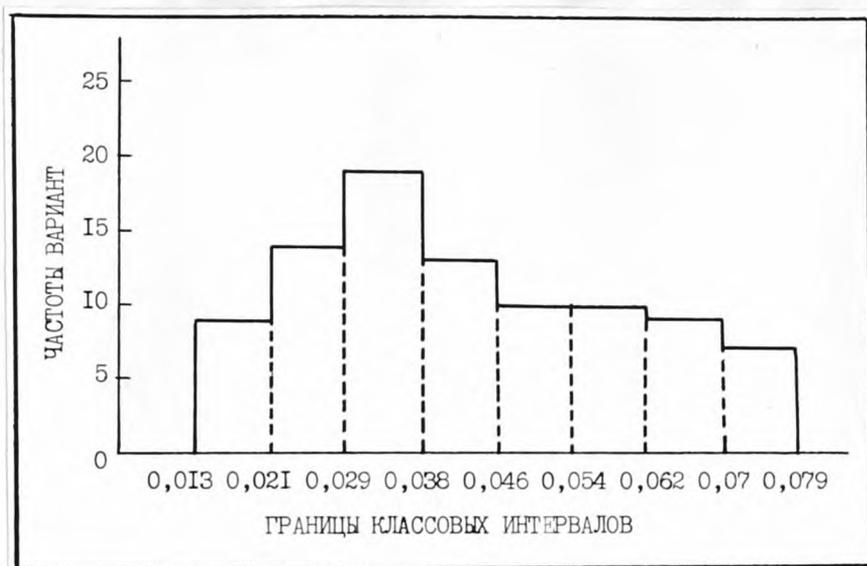


Рис. 7. Гистограмма распределения активности лактатдегидрогеназы в крови практически здоровых людей.

Активность лактатдегидрогеназы составляет в среднем $0,043 \pm 0,0021$ мкмоль НАД·Н/мин.мг. У 46 обследованных она находится в интервале от 0,021 до 0,046 мкмоль НАД·Н/мин.мг, у 9 человек этот показатель ниже 0,021 мкмоль НАД·Н/мин.мг. Вместе с тем встречаются лица с высокой активностью фермента. Так, у 9 человек данный параметр достигает 0,062 – 0,079 мкмоль НАД·Н/мин.мг. У женщин активность лактатдегидрогеназы на 32,6 % ($P < 0,01$) ниже, чем у мужчин.

Активность малатдегидрогеназы в среднем составляет $0,032 \pm 0,0015$ мкмоль НАД·Н/мин.мг (см. табл. 10). У женщин данный показатель равен $0,026 \pm 0,0027$, у мужчин – $0,034 \pm 0,0017$ мкмоль НАД·Н/мин.мг. Активность малатдегидрогеназы колеблется от 0,004 до 0,068 мкмоль НАД·Н/мин.мг. Наименьшие значения данного показателя – 0,004 до 0,012 мкмоль НАД·Н/мин.мг встречаются у 6 человек, наибольшие – 0,052 – 0,068 мкмоль НАД·Н/мин.мг – у 9

обследованных. У половины обследованных активность фермента находится в интервале от 0,012 до 0,036 мкмоль НАД·Н/мин.мг (рис.8).

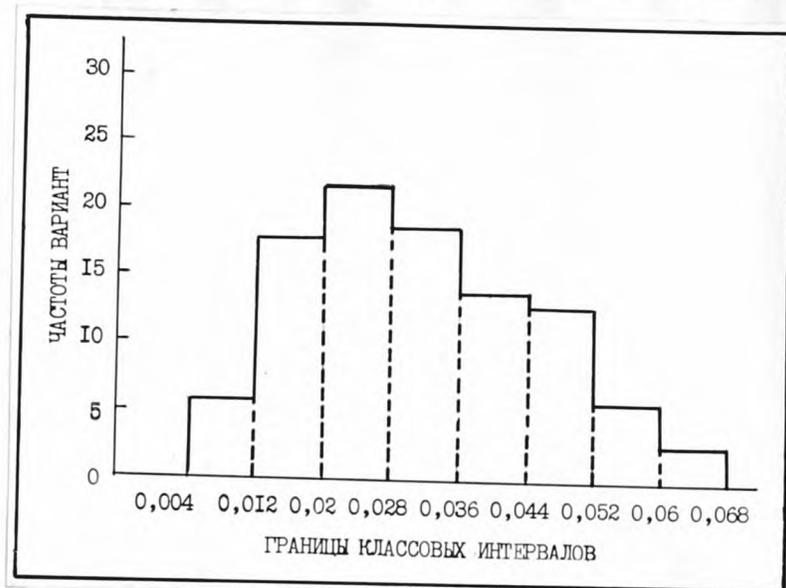


Рис.8. Гистограмма распределения активности малатдегидрогеназы в крови практически здоровых людей.

Активность глицерофосфатдегидрогеназы изучена в гемолизате крови 85 практически здоровых людей. В среднем она составляет $0,016 \pm 0,001$ мкмоль НАД·Н/мин.мг, что ниже активности лактат- и малатдегидрогеназ. Крайние границы классовых интервалов при распределении активности глицерофосфатдегидрогеназы в вариационный ряд составляют 0,0 - 0,037 мкмоль НАД·Н/мин.мг (рис.9). У 7 человек отмечается минимальная активность фермента - 0,0 - 0,002 мкмоль НАД·Н/мин.мг, у 4 - максимальная (0,032 - 0,037 мкмоль НАД·Н/мин.мг). У 41 обследованного она находится в интервале от 0,012 до 0,022 мкмоль НАД·Н/мин.мг.

Распределение активности изученных ферментов по возрастным группам представлено в таблице II.

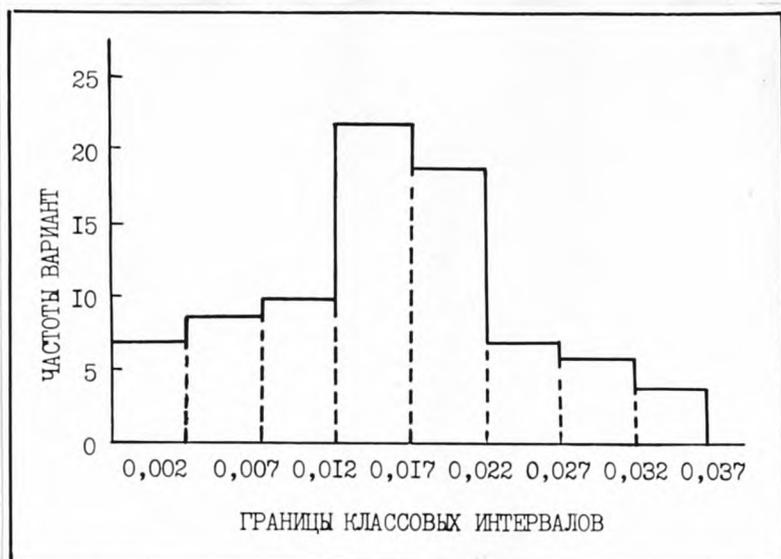


Рис.9. Гистограмма распределения активности глицерофосфатдегидрогеназы в крови практически здоровых людей.

Наибольшая активность лактатдегидрогеназы ($0,061 \pm 0,0079$ мкмоль НАД·Н/мин.мг) отмечается в возрасте до 20 лет, после чего она начинает снижаться, что совпадает с данными М.М.Махматова, Ш.Ш.Шамахмудова (1980) и М.Я.Белыева (1981). Активность фермента у женщин ниже, чем у мужчин во всех возрастных группах. Активность малат- и глицерофосфатдегидрогеназ также снижается в старших возрастных группах. Так, в возрасте до 20 лет активность малатдегидрогеназы составляет $0,039 \pm 0,0037$ мкмоль НАД·Н/мин.мг, а глицерофосфатдегидрогеназы - $0,023 \pm 0,002$ мкмоль НАД·Н/мин.мг, тогда как на пятом десятилетии эти показатели составляют $0,02 \pm 0,0041$ и $0,0088 \pm 0,0012$ мкмоль НАД·Н/мин.мг соответственно.

Как следует из полученных данных, на уровень всех показателей (активность ферментов, содержание метаболитов) существенное влияние оказывает возрастно-половой фактор. Поэтому из всей группы обследованных лиц в возрасте от 18 до 50 лет, из которых

Таблица II

Распределение активности НАД-Н-зависимых дегидрогеназ в крови практически здоровых людей в зависимости от возраста, мкмоль НАД-Н/мин.мг (M ± m)

| Возраст в годах | Пол | Лактатдегидрогеназа | n | Малатдегидрогеназа | n | Глицерофосфатдегидрогеназа | n |
|-----------------|-----|--|----|--|----|---|----|
| 15-20 | М | 0,061 _± 0,0079 | 14 | 0,039 _± 0,0037 | 14 | 0,023 _± 0,002 | 14 |
| 21-30 | М-Ж | 0,046 _± 0,0021 | 53 | 0,034 _± 0,019 | 55 | 0,017 _± 0,012 ^{##} | 50 |
| | М | 0,048 _± 0,0022 | 43 | 0,035 _± 0,0022 | 44 | 0,017 _± 0,0013 | 41 |
| | Ж | 0,039 _± 0,0056 | 10 | 0,026 _± 0,0028 | 11 | 0,014 _± 0,0039 | 9 |
| 31-40 | М-Ж | 0,028 _± 0,0019 ^{##} | 17 | 0,028 _± 0,0031 | 20 | 0,012 _± 0,002 ^{##} | 16 |
| | М | 0,029 _± 0,0025 | 11 | 0,026 _± 0,0033 | 14 | 0,011 _± 0,0025 | 11 |
| | Ж | 0,026 _± 0,0027 | 6 | 0,031 _± 0,0073 | 6 | 0,012 _± 0,0039 | 5 |
| 41-50 | М-Ж | 0,022 _± 0,0014 ^{##} | 8 | 0,020 _± 0,0041 ^{##} | | 0,0088 _± 0,0012 ^{##} | 5 |
| | М | 0,024 _± 0,0024 | 4 | 0,022 _± 0,0078 | 4 | 0,012 _± 0,0005 | 2 |
| | Ж | 0,021 _± 0,0013 | 4 | 0,018 _± 0,0037 | 4 | 0,007 _± 0,001 | 3 |

^{##} Изменения по отношению к обследованным в возрасте от 15 до 20 лет достоверны, P < 0,05.

^{###} P < 0,01.

21,4 % составляют женщины, мы отдельно рассмотрели группу, соответствующую по возрасту и полу обследованным нами больным. В нее вошли 24 человека (14 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 32 до 50 лет. Содержание метаболитов в этой группе составляет: лактата - $3,88 \pm 0,34$ мкмоль/мл, малата - $0,34 \pm 0,003$; α -глицерофосфата - $0,25 \pm 0,006$; пирувата - $0,16 \pm 0,001$; оксалоацетата - $0,072 \pm 0,007$; диоксиацетонфосфата - $0,091 \pm 0,009$ мкмоль/мл; активность ферментов: лактатдегидрогеназы - $0,026 \pm 0,002$ мкмоль НАД-Н/мин.мг, малатдегидрогеназы - $0,024 \pm 0,0024$; глицерофосфатдегидрогеназы - $0,010 \pm 0,001$ мкмоль НАД-Н/мин.мг. Эти данные были использованы нами в дальнейшем в качестве контрольных значений.

Изученные показатели метаболизма обладают определенной вариабильностью. В работе G.Siest с соавт. (1972) приводится зависимость активности ферментов в крови практически здоровых людей от многих эндо- и экзогенных факторов. Однако некоторые отклонения параметров от средних значений могут быть проявлением биохимической индивидуальности и предрасполагать к развитию болезни (А.А.Покровский, 1964; А.Д.Степанов, 1975; А.А.Дзизинский, В.П.Кузырев, 1977; R.J.Williams, 1960). Учитывая сведения о характере изменения уровня α -глицерофосфата и НАД⁺ при атеросклерозе, высокие концентрации α -глицерофосфата и низкое содержание НАД⁺ в крови людей без видимых клинических проявлений заболевания можно расценивать, по-видимому, как предрасполагающий фактор или проявление атеросклероза. Отсюда следует важный вывод о необходимости контроля за уровнем этих показателей у практически здоровых людей.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Результаты многочисленных исследований, проводимых учеными всех стран, свидетельствуют о нарушении многих метаболических процессов и механизмов их регуляции при атеросклерозе, что позволяет расценивать это заболевание как болезнь обмена и регуляции. Однако основными звеньями в патогенезе атеросклероза являются нарушения липидного и углеводного обменов.

Нами изучены 13 параметров ведущих ферментных систем, определяющих направление и скорость течения углеводного и липидного обменов. Эти показатели исследовались в крови 64 больных с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий в виде стенокардии. Длительность заболевания составляла от 1,5 до 14 лет. 12 больных в анамнезе имели инфаркт миокарда, у 13 человек ишемическая болезнь сердца сочеталась с артериальной гипертензией, у 10 пациентов встречались нарушения ритма сердца и проводимости, у 26 наблюдалась хроническая сердечная недостаточность I стадии, у 18 - II-A стадии.

4.1. Содержание метаболитов в крови больных атеросклерозом

Нами изучено содержание клеточных метаболитов, которые являются показателями функционирования энергетических систем организма и занимают центральное место в катаболизме углеводов и анаболизме липидов.

4.1.1. Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата

Концентрация α -глицерофосфата в крови 60 больных атеросклерозом представлена на рис.10. В среднем уровень этого метаболита составляет $0,365 \pm 0,03$ мкмоль/мл с колебаниями от 0,14

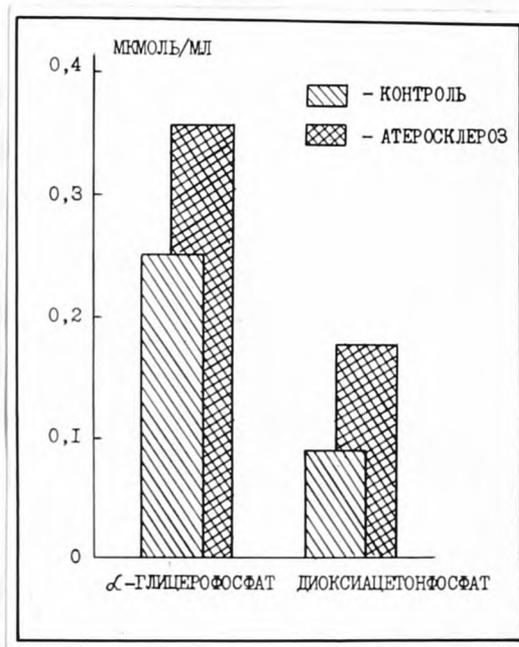


Рис.10. Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата в крови больных атеросклерозом.

до 0,99 мкмоль/мл, что в 1,5 раза выше ($P < 0,05$) контрольных значений. Различия в концентрации α -глицерофосфата по полу невелики (табл.12).

Так, уровень его у мужчин равен в среднем $0,34 \pm 0,01$, у женщин - $0,40 \pm 0,02$ мкмоль/мл.

Содержание α -глицерофосфата повышено у 73,3 % обследованных больных. Наиболее высокая концентрация отмечалась у больных с артериальной гипертензией (19 человек) при длительности повышения артериального давления от 2 до 20 лет.

Таблица 12

Содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата у больных атеросклерозом в зависимости от пола, мкмоль/мл ($M \pm m$)

| Метаболиты | Мужчины | Женщины | P |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| α -глицерофосфат <i>n</i> | $0,34 \pm 0,01$ 37 | $0,4 \pm 0,02$ 23 | $> 0,05$ |
| Диоксиацетонфосфат <i>n</i> | $0,11 \pm 0,0041$ 31 | $0,17 \pm 0,0089$ 16 | $< 0,05$ |

У 6 из них имела место пограничная форма артериальной гипертензии (от 140 и 80 до 159 и 94 мм.рт.ст.), у 13 - артериальное давление превышало 160 и 95 мм.рт.ст. Среди обследованных у 2 больных отмечалась симптоматическая гипертензия почечного генеза, у 8 - имела место гипертоническая болезнь II стадии, у одного больного - III стадии. У 4 пациентов артериальная гипертензия была проявлением выраженного атеросклеротического процесса. На электрокардиограмме у 10 обследованных зафиксированы явления хронической коронарной недостаточности.

Содержание α -глицерофосфата у больных с артериальной гипертензией составляет в среднем $0,58 \pm 0,05$ ммоль/мл с колебаниями от 0,4 до 0,99 ммоль/мл, что на 132 % ($P < 0,05$) выше контрольных значений. Наиболее высокая концентрация отмечается у больных с высокими цифрами артериального давления.

Содержание диоксиацетонфосфата, предшественника α -глицерофосфата, у больных с артериальной гипертензией составляет в среднем $0,08 \pm 0,079$ ммоль/мл, что находится в пределах контрольных величин. Концентрация этого метаболита в общей группе обследованных больных равна в среднем $0,13 \pm 0,01$ ммоль/мл, то есть на 42,8 % ($P < 0,05$) выше контрольных показателей. Уровень диоксиацетонфосфата у женщин выше, чем у мужчин, и составляет в среднем $0,17 \pm 0,01$ и $0,11 \pm 0,004$ ммоль/мл соответственно (табл. 12). Отношение α -глицерофосфат/диоксиацетонфосфат у больных атеросклерозом и практически здоровых людей существенно не отличается (2,8 и 2,7 соответственно), а при артериальной гипертензии оно увеличивается до 7,3 за счет возрастания α -глицерофосфата и сохранения в пределах контрольных значений уровня диоксиацетонфосфата.

Активность α -глицерофосфатдегидрогеназы, катализирующей реакцию превращения диоксиацетонфосфата в α -глицерофосфат, в группе больных с артериальной гипертонией составляет в среднем $0,014 \pm 0,0016$ мкмоль НАД-Н/мин.мг. Это на 40,0 % ($P < 0,05$) выше контрольных показателей и только на 16,7 % выше средних показателей активности фермента у больных атеросклерозом. Высокий уровень α -глицерофосфата может быть обусловлен его интенсивным образованием из диоксиацетонфосфата и особенно при повышенных цифрах артериального давления. Другим источником образования α -глицерофосфата является трехатомный спирт глицерин - продукт жирового обмена. Значительное повышение концентрации α -глицерофосфата при атеросклерозе, когда имеют место гипертриглицеридемия и гиперлипопротеидемия (А.Н.Климов, 1977; W.Schrade с соавт., 1958), возможно, является показателем снижения интенсивности обмена и обновления липидов. Не исключено, что замедление обмена липидов происходит еще в большей степени у больных с артериальной гипертонией, так как у них отмечается более высокое содержание α -глицерофосфата и липидов, в частности триглицеридов, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (Э.Я.Преймате с соавт., 1981).

Возрастание уровня α -глицерофосфата не зависит от причины возникновения артериальной гипертензии. Возможно, это связано с тем, что любой вид гипертонии вызывает развитие атеросклеротического процесса или является его следствием. Высокое содержание α -глицерофосфата, изменение отношения α -глицерофосфат/диоксиацетонфосфат, очевидно, свидетельствуют о нарушении нормального взаимоотношения между липидным и углеводным обменами, которое усугубляется по мере прогрессирования атеросклероза.

4.1.2. Содержание пирувата и лактата

Концентрация пирувата у 64 больных атеросклерозом составляет в среднем $0,098 \pm 0,0054$ мкмоль/мл с колебаниями от 0,042 до 0,22 мкмоль/мл. Это на 39,8 % ($P < 0,05$) ниже контрольных значений. Различий в содержании данного метаболита у мужчин и женщин практически не отмечается. Так, уровень пирувата у мужчин в среднем равен $0,096 \pm 0,005$, у женщин - $0,099 \pm 0,01$ мкмоль/мл (таблица 13).

Таблица 13

Содержание лактата и пирувата у больных атеросклерозом в зависимости от пола, мкмоль/мл ($M \pm m$)

| Метаболиты | : Мужчины | : Женщины | : P |
|------------|-------------------|------------------|----------|
| Лактат | $4,32 \pm 0,31$ | $5,48 \pm 0,41$ | $< 0,05$ |
| n | 40 | 24 | |
| Пируват | $0,096 \pm 0,005$ | $0,099 \pm 0,01$ | $> 0,05$ |
| n | 40 | 24 | |

Снижение концентрации пирувата может быть следствием замедления течения гликолиза или повышения превращения его в лактат; о возможности последнего свидетельствует возрастание содержания лактата в крови больных атеросклерозом. Если у практически здоровых лиц концентрация лактата составляет в среднем $3,88 \pm 0,44$ мкмоль/мл, то у больных атеросклерозом она возрастает до $4,79 \pm 0,26$ мкмоль/мл, то есть на 23,0 % ($P < 0,05$) (рис. II). Следует отметить, что у больных с начальными проявлениями коронарной недостаточности (10 человек) содержание лактата не отличается от контрольных показателей.

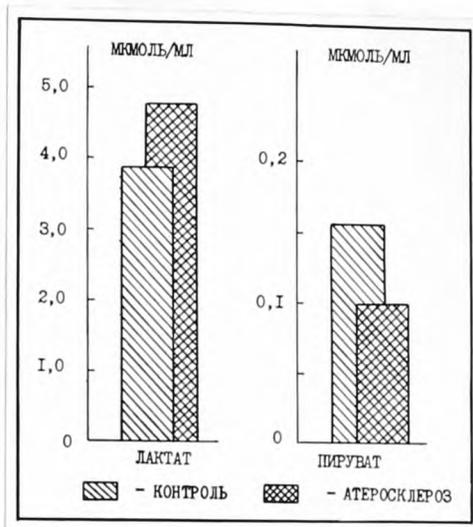


Рис. II. Содержание лактата и пирувата в крови больных атеросклерозом.

Отношение лактат/пируват у больных атеросклерозом увеличивается до 49 при 24 в контрольной группе. Это является показателем активации гликолитической системы, которая возникает в организме в процессе адаптации к гипоксии.

4.1.3. Содержание малата и оксалоацетата

Количество малата в крови 64 больных атеросклерозом в среднем составляет $0,696 \pm 0,05$ ммоль/мл, что на 104,7 % ($P < 0,01$) превышает контрольные величины. Результаты проведенных исследований представлены на рис. 12. Увеличение уровня малата отмечается у 97,0 % обследованных больных. Содержание малата в крови мужчин и женщин достоверно не различается (табл. 14). Высокий уровень малата в крови больных атеросклерозом, возможно, свидетельствует о дискоординации взаимозависимых ферментных систем митохондрий.

Уровень оксалоацетата в крови больных атеросклерозом увеличивается на 56,9 % ($P < 0,01$) и достигает $0,113 \pm 0,004$ ммоль/мл

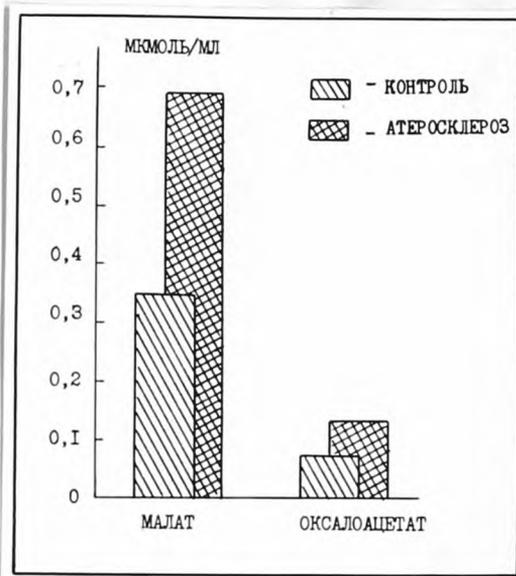


Рис.12. Содержание малата и оксалоацетата в крови больных атеросклерозом.

увеличение его концентрации в крови, на наш взгляд, является весьма серьезным показателем обменных нарушений.

при колебаниях от 0,058 до 0,22 мкмоль/мл (см.рис.12). Аналогичный характер изменения уровня данного метаболита при атеросклерозе наблюдали В.И.Рубин с соавт. (1979). У 7 больных с редкими приступами стенокардии напряжения содержание оксалоацетата практически не отличается от контрольных показателей. Существенных различий в концентрации фермента у мужчин и женщин не выявлено. Поскольку оксалоацетат играет исключительную роль в обмене,

Таблица 14

Содержание малата и оксалоацетата в крови больных атеросклерозом в зависимости от возраста, мкмоль/мл
($M \pm m$)

| Метаболиты | Мужчины | Женщины | P |
|--------------|--------------------|-------------------|----------|
| Малат | $0,712 \pm 0,030$ | $0,675 \pm 0,023$ | $> 0,05$ |
| n | 37 | 27 | |
| Оксалоацетат | $0,118 \pm 0,0052$ | $0,11 \pm 0,0052$ | $> 0,05$ |
| n | 37 | 27 | |

Таким образом, на основе полученных результатов можно заключить, что нарушение соотношения обмена углеводов и липидов

ведет к изменению концентрации α -глицерофосфата и диксиацетонфосфата. Нарушаются энергетически более выгодные пути окисления при атеросклерозе, происходит компенсаторная реакция активации анаэробного гликолиза.

4.2. Активность глицерофосфат-, лактат- и малатдегидрогеназ

Из данных, представленных на рис. 13, видно, что активность глицерофосфатдегидрогеназы в гемолизате крови 39 больных атеросклерозом повышается на 21,0 % ($P = 0,011$). Об этом свидетельствуют также работы Ю.А.Панфилова с соавт. (1975). У женщин активность фермента ниже, чем у мужчин, и равна в среднем $0,009 \pm$

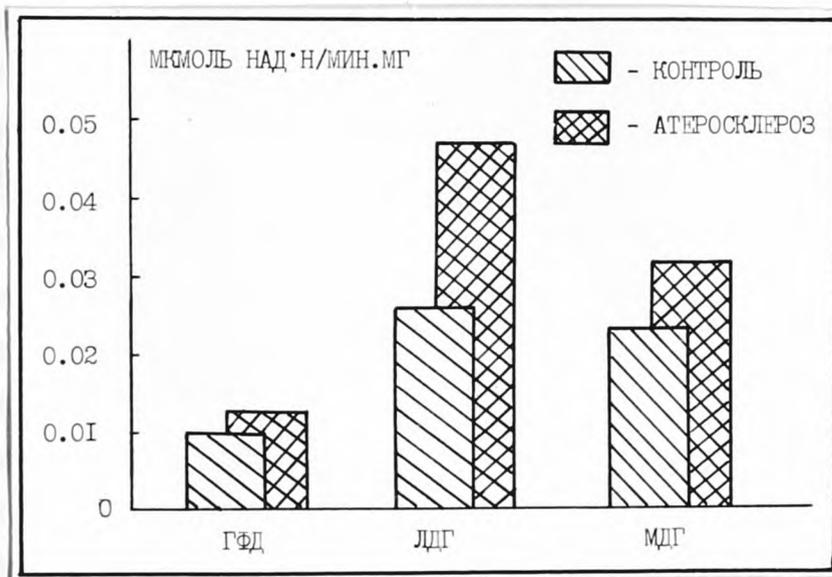


Рис. 13. Активность малат-, глицерофосфат- и лактатдегидрогеназ в крови больных атеросклерозом.

$\pm 0,0004$ и $0,0145 \pm 0,001$ мкмоль НАД·Н/млн.мг соответственно (табл. 15). Размах колебаний активности глицерофосфатдегидрогеназы -

Таблица 15

Активность НАД·Н-зависимых дегидрогеназ в крови
больных атеросклерозом в зависимости от пола,
мкмоль НАД·Н/мин.мг ($M \pm m$)

| Ферменты | Мужчины | Женщины | P |
|---|--------------------|--------------------|----------|
| α -глицерофос- фатдегидрогеназа | $0,0145 \pm 0,001$ | $0,009 \pm 0,0004$ | $< 0,05$ |
| n | 21 | 18 | |
| Лактатдегидро- геназа | $0,046 \pm 0,001$ | $0,049 \pm 0,0033$ | $> 0,05$ |
| n | 40 | 24 | |
| Малатдегидро- геназа | $0,029 \pm 0,0011$ | $0,038 \pm 0,0017$ | $< 0,01$ |
| n | 39 | 25 | |

от 0,0075 до 0,023 мкмоль НАД·Н/мин.мг. У больных с артериальной гипертензией (6 человек) средние показатели активности глицерофосфатдегидрогеназы имеют тенденцию к возрастанию по сравнению с больными (33), у которых артериальное давление оставалось нормальным. У некоторых больных из числа обследованных (10 человек) активность фермента не отличается от контрольных показателей. Каких-то особенностей в клиническом течении заболевания у этих больных, позволяющих объединить их в одну группу, нам выявить не удалось. Корреляции между содержанием метаболитов (α -глицерофосфат, диоксиацетонфосфат) и активностью глицерофосфатдегидрогеназы также не отмечается (коэффициент корреляции равен 0,2). В тех случаях (69,3%), когда имеет место повышение активности фермента, можно думать об ускорении синтеза α -глицерофосфата из диоксиацетонфосфата.

Активность лактатдегидрогеназы, как видно из рис.13, у

практически здоровых людей составляет в среднем $0,026 \pm 0,025$ мкмоль НАД·Н/млн.мг, а у больных атеросклерозом - $0,047 \pm 0,0023$ мкмоль НАД·Н/млн.мг, или на 80,8 % ($P < 0,01$) выше. Активность фермента у мужчин и женщин практически одинакова (см. табл. 15).

Активность малатдегидрогеназы в гемоллизате крови у больных атеросклерозом повышается на 33,3 % ($P < 0,01$) по сравнению с контрольными значениями и достигает $0,032 \pm 0,0031$ мкмоль НАД·Н/млн.мг, о чем свидетельствуют данные рис. 13. У женщин активность фермента в среднем составляет $0,038 \pm 0,002$ мкмоль НАД·Н/млн.мг - на 31,0 % ($P < 0,01$) выше, чем у мужчин (см. табл. 15). У 13 обследованных с начальными проявлениями коронарной недостаточности активность лактат- и малатдегидрогеназ не отличается практически от контрольных величин.

Таким образом, у больных атеросклерозом отмечается повышение активности НАД·Н зависимых дегидрогеназ, что отражается на течении метаболических процессов. Ускорение глицерофосфатдегидрогеназной реакции создает предпосылки для повышения концентрации α -глицерофосфата за счет восстановления диоксиацетонфосфата. Повышение активности лактат- и малатдегидрогеназ является отражением компенсаторной реакции организма, направленной на поддержание достаточного энергообеспечения тканей в условиях гипоксии.

Для трактовки данных, характеризующих активность ферментов, интерес представляет оценка коферментного состава крови.

4.3. Концентрация никотинамидных коферментов

Содержание НАД⁺ и НАД·Н в крови практически здоровых людей и больных атеросклерозом представлено в таблице 16.

Таблица 16

Содержание окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов (НАД⁺, НАД·Н) в крови больных атеросклерозом, в микроль/мл

| №: Фамилия, возраст, : III: ПОЛ : | НАД ⁺ : | НАД·Н : | $\frac{\text{НАД}^+}{\text{НАД·Н}}$: | $\frac{\text{НАД}^+ + \text{НАД·Н}}{\text{НАД·Н}}$: |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|--|
| 1. Л-ва, 67, ж | 0,059 | 0,082 | 0,71 | 0,14 |
| 2. К-на, 67, ж | 0,070 | 0,084 | 0,88 | 0,15 |
| 3. П-ва, 57, ж | 0,068 | 0,070 | 0,97 | 0,14 |
| 4. П-ва, 55, ж | 0,060 | 0,076 | 0,79 | 0,14 |
| 5. Ш-ри, 71, м | 0,050 | 0,049 | 1,00 | 0,10 |
| 6. Г-ер, 65, ж | 0,023 | 0,052 | 0,44 | 0,07 |
| 7. Р-ва, 56, ж | 0,055 | 0,089 | 0,61 | 0,14 |
| 8. К-ев, 56, м | 0,072 | 0,018 | 4,00 | 0,09 |
| 9. М-на, 50, ж | 0,053 | - | - | - |
| 10. П-ва, 73, ж | 0,038 | 0,018 | 2,10 | 0,06 |
| 11. Б-ов, 53, м | 0,086 | 0,013 | 6,60 | 0,10 |
| 12. Д-ин, 48, м | 0,029 | 0,013 | 2,20 | 0,04 |
| 13. К-ов, 56, м | 0,040 | 0,084 | 0,48 | 0,12 |
| 14. Ч-ю, 57, м | 0,101 | 0,053 | 1,20 | 0,22 |
| 15. И-на, 61, ж | 0,062 | 0,081 | 0,77 | 0,14 |
| 16. К-ю, 58, ж | 0,059 | 0,052 | 1,10 | 0,11 |
| 17. Ч-ов, 56, м | 0,072 | 0,052 | 1,30 | 0,12 |
| 18. Д-ов, 61, м | 0,102 | 0,017 | 6,00 | 0,12 |
| 19. Л-ин, 74, м | 0,055 | 0,011 | 5,00 | 0,06 |
| 20. К-ев, 54, м | 0,027 | 0,008 | 3,30 | 0,04 |
| 21. Г-ва, 67, ж | 0,055 | 0,017 | 3,20 | 0,07 |
| 22. К-на, 67, ж | 0,093 | 0,049 | 1,90 | 0,14 |
| 23. Р-ов, 69, м | 0,093 | 0,076 | 1,09 | 0,17 |
| 24. К-ев, 56, м | - | 0,026 | - | - |
| $M \pm m$ | $0,062 \pm 0,005$ | $0,050 \pm 0,006$ | $2,07 \pm 0,39$ | $0,11 \pm 0,01$ |
| $Mx \pm m$ | $0,111 \pm 0,012$ | $0,032 \pm 0,005$ | $5,16 \pm 1,17$ | $0,14 \pm 0,013$ |
| P | <0,01 | <0,05 | <0,01 | <0,01 |

В контрольной группе содержание НАД^+ составляет в среднем $0,111 \pm 0,012$ мкмоль/мл, при атеросклерозе - $0,062 \pm 0,005$ мкмоль/мл или на 44,0 % ($P < 0,05$) ниже. Такой характер изменения ведет к снижению способности ферментативных систем организма к окислительным превращениям. Сведения литературы об изменении содержании НАД^+ противоречивы (А.А.Школенко, Г.С.Ольшанский, 1978; И.А.Якушева, О.И.Архинова, 1970).

Содержание $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ в крови больных атеросклерозом увеличивается на 56,3 % ($P < 0,01$), в связи с чем отношение $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{Н}$ снижается на 59,9 % ($P < 0,01$). Повышенное содержание $\text{НАД}\cdot\text{Н}$, как известно, ведет к смещению равновесия в энергетической системе $\text{АДФ}\cdot\text{АТФ}$ в сторону снижения концентрации последнего (G.Momsen, 1981), что, в свою очередь, вызывает нарушение протекания энергозависимых процессов.

Данные о концентрации НАДФ приведены в табл.17. При атеросклерозе уровень $\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$ составляет в среднем $0,039 \pm 0,005$ мкмоль/мл при колебаниях от 0,01 до 0,092 мкмоль/мл, что практически не отличается от контрольных показателей ($0,035 \pm 0,003$ мкмоль/мл). Содержание НАДФ^+ увеличивается более, чем в 3 раза ($P < 0,01$) по сравнению с контролем. Так, у больных атеросклерозом данный параметр равен $0,440 \pm 0,038$ мкмоль/мл, а у практически здоровых людей - $0,139 \pm 0,025$ мкмоль/мл. За счет этого возрастает суммарное содержание обеих форм кофермента на 198,8 % ($P < 0,01$) и отношение $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$ на 139,5 % ($P < 0,05$). Эти изменения в содержании коферментов не могут не повлиять на активность НАДФ -зависимых ферментов и направленность метаболических процессов. Изменение концентрации коферментов при атеросклерозе иллюстрирует рис.14.

Таблица 17

Содержание окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов (НАДФ⁺, НАДФ·Н) в крови больных атеросклерозом, в микроль/мл

| №: Фамилия, возраст, пол | : НАДФ ⁺ | : НАДФ·Н | : $\frac{\text{НАДФ}^+}{\text{НАДФ·Н}}$ | : $\frac{\text{НАДФ}^+ + \text{НАДФ·Н}}$ |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---|--|
| 1. Ж-ва, 67, ж | 0,407 | - | - | - |
| 2. К-на, 64, ж | 0,420 | - | - | - |
| 3. Н-ва, 57, ж | 0,503 | 0,030 | 16,76 | 0,533 |
| 4. П-ва, 55, ж | 0,425 | 0,041 | 10,40 | 0,466 |
| 5. Ш-ек, 71, м | 0,725 | 0,068 | 10,66 | 0,793 |
| 6. Г-ер, 65, ж | 0,276 | - | - | - |
| 7. Р-ва, 56, ж | 0,209 | - | - | - |
| 8. К-ев, 50, м | 0,146 | - | - | - |
| 9. М-на, 56, ж | 0,789 | 0,035 | 22,54 | 0,824 |
| 10. П-на, 73, ж | 0,267 | 0,018 | 14,83 | 0,285 |
| 11. Б-ов, 63, м | 0,425 | 0,015 | 28,20 | 0,440 |
| 12. Д-ин, 48, м | 0,637 | 0,010 | 63,70 | 0,647 |
| 13. К-ов, 56, м | 0,394 | 0,042 | 9,38 | 0,436 |
| 14. Ч-ю, 57, м | 0,383 | 0,040 | 9,57 | 0,423 |
| 15. И-на, 61, ж | 0,860 | - | - | - |
| 16. К-ю, 58, ж | 0,503 | 0,032 | 15,70 | 0,535 |
| 17. Ч-ов, 56, м | 0,467 | 0,060 | 7,76 | 0,527 |
| 18. Д-ов, 61, м | 0,439 | 0,042 | 10,45 | 0,481 |
| 19. Л-ин, 74, м | 0,463 | - | - | - |
| 20. К-ев, 54, м | 0,607 | - | - | - |
| 21. Г-ва, 67, ж | 0,570 | 0,017 | 33,50 | 0,587 |
| 22. К-на, 67, ж | 0,317 | 0,092 | 3,40 | 0,409 |
| 23. Р-ов, 69, м | 0,233 | 0,046 | 5,06 | 0,279 |
| 24. К-ев, 56, м | 0,198 | 0,035 | 5,60 | 2,233 |
| $M \pm m$ | 0,440 \pm 0,038 | 0,039 \pm 0,005 | 16,72 \pm 3,76 | 0,494 \pm 0,048 |
| $Mx \pm m$ | 0,139 \pm 0,025 | 0,035 \pm 0,003 | 6,98 \pm 2,98 | 0,167 \pm 0,025 |
| P | < 0,01 | > 0,05 | < 0,05 | < 0,01 |

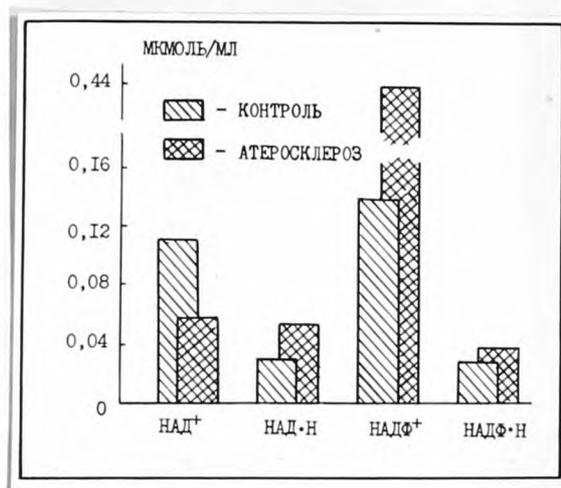


Рис. 14. Изменение концентрации окисленной и восстановленной форм НАД и НАДФ в крови больных атеросклерозом.

Увеличение количества НАДФ⁺ создает предпосылки для утилизации глюкозы по апомитохондрическому пути. Однако образующийся при этом НАДФ·Н не накапливается в крови в избыточных концентрациях, что, возможно, связано с его усиленным расходом в процессах липосинтеза или в других реакциях анаболизма.

Увеличение количества НАДФ⁺ создает предпосылки для утилизации глюкозы по апомитохондрическому пути. Однако образующийся при этом НАДФ·Н не накапливается в крови в избыточных концентрациях, что, возможно, связано с его усиленным расходом в процессах липосинтеза или в других реакциях анаболизма.

4.4. Сравнительная характеристика метаболических нарушений у больных с различной выраженностью коронарной недостаточности

По степени выраженности коронарной недостаточности все больные были разделены нами на две группы. Первую группу составили больные со стенокардией II функционального класса (классификация ВОЗ, 1979) (В.С.Гасилин, Б.А.Сидоренко, 1981), вторую — со

Таковы существенные нарушения, наблюдаемые в фонде важнейших регуляторов обмена — никотинамидных коферментов. При атеросклерозе отмечается значительный дефицит в содержании ведущего компонента катаболических процессов — НАД⁺. Снижение концентрации этого кофермента нельзя объяснить снижением реокисления НАД·Н, так как происходит повышение активности лактат- и малатдегидрогеназ, функцио-

нирование которых должно обеспечивать поддержание НАД⁺ в пределах контроля. Не исключено, что дефицит НАД⁺ обусловлен либо угнетением его синтеза, либо повышением распада.

стенокардией III функционального класса.

В первую группу вошли 28 человек со стенокардией напряжения, у которых приступы болей за грудиной возникали при подъеме по лестнице (2-4 этаж), быстрой ходьбе, психо-эмоциональном напряжении. Длительность заболевания составляла от I до 8 лет. При объективном обследовании у всех больных выявлено приглушение первого тона сердца, у 12 - отмечался акцент второго тона в зоне аорты, у 3 - систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление у всех обследованных не превышало 140 и 90 мм.рт.ст. В анамнезе у 2 больных был инфаркт миокарда. У 2 больных на электрокардиограмме зафиксированы экстрасистолы, у 2 - атриовентрикулярная блокада I степени, у одного пациента - блокада передних разветвлений ножек пучка Гиса. При рентгеноскопии грудной клетки у всех больных выявлено уплотнение дуги аорты, у 10 - увеличение левого желудочка.

Вторую группу составили 36 человек со стенокардией, возникающей при ходьбе в обычном темпе на расстояние 1-2 квартала и меньше, при подъеме по лестнице менее, чем на первый этаж, и в покое. Длительность заболевания составляла от 5 до 15 лет. 10 человек имели в анамнезе инфаркт миокарда. При объективном обследовании у всех больных отмечались смещение левой границы относительной сердечной тупости влево на 1-2 см и акцент второго тона в зоне аорты. У 7 человек выслушивался систолический шум в области верхушки сердца. Артериальная гипертензия наблюдалась у 18 человек, хроническая сердечная недостаточность II-A стадии - у 19. На электрокардиограммах всех больных имелись признаки хронической коронарной недостаточности, у 5 пациентов отмечалась мерцательная аритмия, у 2 - блокада ножек пучка Гиса.

Содержание метаболитов и активность ферментов в крови больных описанных групп представлены в таблице 18.

Таблица 18

Содержание метаболитов и активность ферментов в крови больных с различной выраженностью коронарной недостаточности

| Показатели | I-я группа n = 28 | II-я группа n = 36 | Достоверность |
|--|----------------------|-----------------------|---------------|
| <u>Метаболиты, коферменты, мкмоль/мл</u> | | | |
| α -глицерофосфат | 0,30 ± 0,01 | 0,52 ± 0,059 | P < 0,01 |
| Диксиацетонфосфат | 0,12 ± 0,013 | 0,13 ± 0,012 | P > 0,05 |
| Лактат | 4,29 ± 0,4 | 6,52 ± 0,60 | P < 0,05 |
| Пируват | 0,099 ± 0,01 | 0,09 ± 0,008 | P > 0,05 |
| Малат | 0,70 ± 0,072 | 0,68 ± 0,065 | P > 0,05 |
| Оксалоацетат | 0,12 ± 0,019 | 0,11 ± 0,007 | P < 0,05 |
| НАД ⁺ | 0,079 ± 0,009 | 0,055 ± 0,005 | P < 0,05 |
| НАД·Н | 0,044 ± 0,04 | 0,052 ± 0,05 | P > 0,05 |
| НАДФ ⁺ | 0,42 ± 0,06 | 0,499 ± 0,06 | P > 0,05 |
| НАДФ·Н | 0,035 ± 0,03 | 0,04 ± 0,004 | P > 0,05 |
| <u>Ферменты, мкмоль НАД·Н/мин.мл</u> | | | |
| Глицерофосфатдегидрогеназа | 0,0115 ± 0,009 | 0,011 ± 0,001 | P > 0,05 |
| Лактатдегидрогеназа | 0,05 ± 0,004 | 0,06 ± 0,006 | P > 0,05 |
| Малатдегидрогеназа | 0,03 ± 0,003 | 0,03 ± 0,003 | P > 0,05 |

Согласно приведенным данным, содержание α -глицерофосфата у больных второй группы на 82,7 % (P < 0,01) выше, чем первой

группы, в то время как уровень диоксиацетонфосфата практически не изменяется. Концентрация лактата возрастает у лиц с выраженными проявлениями коронарной недостаточности. Так, если содержание лактата в первой группе в среднем составляет $4,29 \pm 0,4$ ммоль/мл, то во второй группе его уровень достигает $6,52 \pm 0,6$ ммоль/мл. Концентрация пирувата практически одинакова в обеих группах. Не выявлено также четкой зависимости содержания малата и оксалоацетата от степени выраженности коронарной недостаточности. По сравнению с контролем уровень этих метаболитов достаточно высок как в первой, так и во второй группе.

Содержание НАД^+ в крови больных второй группы снижается на 30,4 % ($P < 0,05$) по сравнению с первой группой. Уровень других изученных коферментов ($\text{НАД}\cdot\text{Н}$, НАДФ^+ , $\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$) практически не отличается от соответствующих показателей у больных первой группы.

Активность α -глицерофосфат-, малат- и лактатдегидрогеназ у больных с выраженными и начальными проявлениями коронарной недостаточности практически одинакова, но активность лактатдегидрогеназы имеет тенденцию к возрастанию у больных второй группы.

Клинико-биохимические сопоставления позволили выявить зависимость изученных показателей от проявлений коронарной недостаточности. Снижение концентрации НАД^+ в крови больных второй группы еще больше увеличивает отношение $\text{НАД}\cdot\text{Н}/\text{НАД}^+$, что ведет к резкому снижению содержания АТФ за счет угнетения окислительного фосфорилирования. В результате происходит пополнение содержания макроэргических соединений за счет активации анаэробного гликолиза, о чем свидетельствует высокий уровень лактата. Вместе с тем при выраженных проявлениях коронарного атеросклероза в еще большей степени нарушается соотношение углеводного и липидного обменов, то есть повышается концентрация α -глицерофосфата

и увеличивается отношение α -глицерофосфат/диглицерофосфат. Приводим наблюдение.

Б о л ь н о й Ч., 57 лет (история болезни № 648/121), находился в клинике пропедевтической терапии с 23 января по 15 февраля 1977 года с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, атеросклероз коронарных артерий, атеросклеротический миокардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность I стадии, Атеросклероз аорты.



Рис. 15. Электрокардиограмма больного Ч. от 29 января 1977 г.

Поступил с жалобами на схватчатые боли в области сердца, за грудиной, которые возникали при физической нагрузке, быстрой ходьбе, подъеме на 3-5 этаж, нервном напряжении. Боль иррадиировала в левую руку, плечо, проходила после приема валидола, нитроглицерина и в покое. Впервые боли появились 4 года назад.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, телосложение правильное, видимые слизистые оболочки розового цвета. Число дыханий 18 в минуту, в легких дыхание везикулярное. Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево

на 0,5 см от срединно-ключичной линии. Тоны сердца глухие, акцент второго тона в зоне аорты. В области верхушки сердца выслушивается систолический шум. Пульс 65 ударов в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД - 130 и 70 мм.рт.ст. Анализ крови от 29 января: лейкоцитов - $6,8 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 10 мм в час, β -липопротеидов - 3,62 г/л. Электрокардиограмма от 29 января: синусовая аритмия 60 в минуту, блокада передних разветвле-

ний нозек пучка Гиса (рис.15). Рентгеноскопия грудной клетки: легочные поля прозрачны, сердце обычной конфигурации, дуга аорты расширена, уплотнена.

Таким образом, больной Ч. в течение 4 лет страдает стенокардией напряжения, что связано с атеросклерозом коронарных артерий. Из представленных показателей обмена веществ (табл.19) видно, что концентрация α -глицерофосфата увеличена на 20,8 %, содержание диоксиацетонфосфата находится в пределах контрольных значений. Активность глицерофосфатдегидрогеназы повышена. В крови

Таблица 19
Показатели биохимических исследований у больного Ч.

| Показатель | : Значение | Показатель | : Значение |
|---|------------|--|------------|
| Метаболиты, ко- ферменты, мкмоль/мл | | НАДФ ⁺ | 0,383 |
| | | НАДФ·Н | 0,040 |
| α -глицерофос- фат | 0,4 | Ферменты, мкмоль НАД·Н/мин, мг | |
| Диоксиацетон- фосфат | 0,11 | α -глицеро- фосфатдегидро- геназа | 0,012 |
| Малат | 1,00 | Лактатдегидро- геназа | 0,039 |
| Оксалоацетат | 0,112 | Малатдегидро- геназа | 0,022 |
| Лактат | 4,00 | | |
| Пируват | 0,105 | | |
| НАД ⁺ | 0,101 | | |
| НАД·Н | 0,053 | | |

у больного отмечается высокая концентрация малата, которая почти в 3 раза превышает контрольные показатели. Повышено также содержание оксалоацетата, активность же малатдегидрогеназы практически не изменена по сравнению с контролем. Уровень лактата в крови находится в пределах контрольных величин, а концентрация пирувата

снижена на 32,5 %, активность лактатдегидрогеназы повышена незначительно (на 17,1 %). Содержание НАД^+ практически не изменено, в то время как уровень $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ увеличен на 56,2 %, в результате чего уменьшено отношение $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{Н}$. Концентрация НАДФ^+ возросла почти в 3 раза, а содержание $\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$ практически не изменено.

Выявленные у данного больного изменения свидетельствуют о нарушении в участках сопряжения обмена углеводов и липидов, а также о раннем нарушении процессов энергообразования в организме. Отсутствие выраженных изменений обмена является, по-видимому, одним из показателей благоприятного течения заболевания.

Б о л ь н а я К., 58 лет (история болезни № 649/129), находилась в клинике пропедевтической терапии с 28 января по 3 марта 1977 года с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия покоя и напряжения, атеросклероз коронарных артерий, атеросклеротический миокардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии с преимущественным поражением сердца, мозга. Хроническая сердечная недостаточность II-A стадии.

Поступила с жалобами на боли в области сердца, за грудиной, которые возникали при подъеме на первый этаж, при волнении, а также в покое. Приступы купировались валидолом, нитроглицерином. Больная отмечала периодические головные боли, одышку при ходьбе, отечность голеней. Считает себя больной в течение 15 лет, с тех пор, как стало повышаться артериальное давление и появились боли в области сердца.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, цианоза нет. Число дыханий 19 в минуту, в легких дыхание везикулярное. Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 1,5 см от срединно-ключичной линии. Тоны сердца глухие, акцент 2-го тона в зоне аорты, в области верхушки сердца выслушивается

систолический шум. Пульс 84 удара в минуту, АД - 175 и 90 мм.рт.ст. Анализ крови от 29 января: лейкоцитов - $5,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 8 мм в час, сахара - 5,0 ммоль/мл, β -липопротеидов - 3,45 г/л. Электрокардиограмма: ритм синусовый, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии левого желудочка и гипоксии миокарда (рис.16).

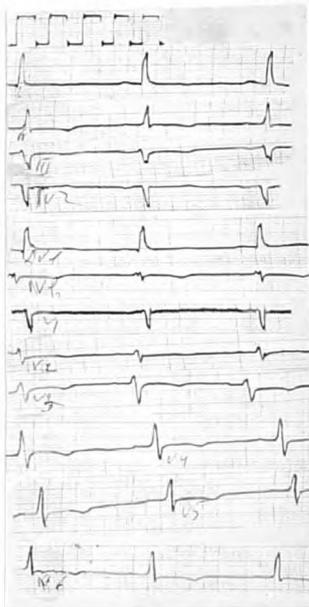


Рис.16. Электрокардиограмма больной К. от 29 января 1977 г.

У данной больной мы наблюдаем выраженные проявления коронарной недостаточности, что подтверждается результатами электрокардиографии. Заболевание сопровождается артериальной гипертензией. Изученные показатели обмена изменяются следующим образом (табл.20). Содержание глицерофосфата в крови больной увеличено в 2,3 раза при одновременном повышении концентрации диоксиацетонфосфата и активности глицерофосфатдегидрогеназы. Уровень лактата повышен на 31,5 % по сравнению с контролем, а содержание пирувата снижено в 1,7 раза, активность лактатдегидрогеназы возросла почти в 3 раза, увеличен уровень малата и в меньшей степени оксалоацетата при активировании малатдегидро-

геназы. В крови больной резко снижена концентрация НАД^+ (на 46,4%), в 1,7 раза повышено содержание $\text{НАД}\cdot\text{H}$, что ведет к снижению отношения $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{H}$ до 1,2. Концентрация НАДФ^+ значительно выше контрольных значений, в то время как уровень $\text{НАДФ}\cdot\text{H}$ практически не изменен.

Таким образом, у данной больной мы видим резкое изменение в содержании никотинамидных ферментов, снижение уровня НАД^+ и повышение концентрации $\text{НАД}\cdot\text{H}$, а это, как известно, влияет на

Таблица 20

Показатели биохимических исследований у больной К.

| Показатель | :Значение | : Показатель | :Значение |
|--|-----------|----------------------------|-----------|
| <u>Метаболиты, коферменты, мкмоль/мл</u> | | | |
| α -глицерофосфат | 0,56 | НАД ⁺ | 0,059 |
| Малат | 0,80 | НАД·Н | 0,052 |
| Лактат | 6,20 | НАДФ ⁺ | 0,503 |
| Диксиацетонфосфат | 0,15 | НАДФ·Н | 0,032 |
| Оксалоацетат | 0,099 | | |
| Пируват | 0,094 | | |
| <u>Ферменты, мкмоль НАД·Н/мин.мл</u> | | | |
| Малатдегидрогеназа | 0,047 | Глицерофосфатдегидрогеназа | 0,012 |
| Лактатдегидрогеназа | 0,081 | | |

течение многих окислительно-восстановительных реакций. О нарушении процессов окисления свидетельствует изменение концентрации малата, лактата, пирувата и активация малат-, лактатдегидрогеназ. Существенные изменения отмечаются в функционировании α -глицерофосфатного пункта, то есть выраженные клинические и электрокардиографические признаки коронарной недостаточности у больной сочетаются с выраженными нарушениями обмена веществ — изменением содержания метаболитов, коферментов и активности ферментов.

Проведенные исследования показали, что при атеросклерозе наблюдаются глубокие нарушения метаболизма. Изменяется содержание

веществ, которым в организме отведена роль регуляторов, ответственных за слаженность и координирование течения обменных процессов.

Выраженные изменения наблюдаются в фонде никотинамидных коферментов. Изменяется равновесие в системе $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{Н}$ в сторону уменьшения окислительной способности, что ведет к снижению процессов энергообразования и концентрации АТФ (И.В.Неверов с соавт., 1980). О нарушении энергетики клетки свидетельствуют повышение концентрации малата, оксалоацетата, активации малатдегидрогеназы и заключительного этапа анаэробного гликолиза (лактатдегидрогеназная реакция). Существенным моментом при атеросклерозе является нарушение функционирования α -глицерофосфатного шунта и накопление α -глицерофосфата, который используется в построении триглицеридов. Повышение содержания $\text{НАД}\Phi^+$ создает условия для активации пентозофосфатного пути превращения глюкозы, одним из результатов функционирования которого является образование $\text{НАД}\Phi\cdot\text{Н}$, необходимого для липосинтеза.

Метаболические изменения (снижение концентрации НАД^+ , возрастание уровня α -глицерофосфата, лактата) коррелируют с тяжестью коронарного атеросклероза. Особенно эти изменения и, в частности, гиперглицерофосфатемия проявляются у больных с артериальной гипертензией, при которой, как известно, атеросклеротические поражения встречаются чаще и выражены интенсивнее (А.М.Вишерт, 1973).

Определение перечисленных выше показателей можно использовать в комплексной диагностике как дополнительный критерий тяжести состояния.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда — качественно новое состояние организма, причиной которого в 95–98 % случаев является атеросклероз коронарных артерий (А.М. Вихерт, 1971; А.С. Сметнев, И.В. Неверов, 1974; M. Likoff, 1971; W.C. Roberts, 1972).

Представляет интерес количественная оценка метаболитов и активности ферментов описанных ранее редокс систем в динамике данного заболевания.

Под наблюдением находилось 53 больных инфарктом миокарда в возрасте от 39 до 77 лет. Все они подвергались тщательному инструментальному и лабораторному обследованию. Контролем служила группа больных атеросклерозом в количестве 64 человек.

5.1. Содержание α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата и активность глицерофосфатдегидрогеназы

Показатели концентрации глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, а также активности α -глицерофосфатдегидрогеназы в крови больных инфарктом миокарда приведены в табл. 21. Как видно из таблицы, активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в гемолизате крови в первые 5 дней снижается до $0,01 \pm 0,0015$ мкмоль НАД·Н/мин. мг ($P > 0,05$). К 10–15 дню заболевания этот показатель имеет наименьшие величины — $0,009 \pm 0,00025$ мкмоль НАД·Н/мин. мг. Затем активность данного фермента начинает повышаться и к 26–35 дню достигает $0,012 \pm 0,0046$ мкмоль НАД·Н/мин. мг, то есть значений, наблюдаемых у больных атеросклерозом.

Содержание α -глицерофосфата снижается с первых дней инфаркта миокарда на 35,3 % ($P < 0,05$) по сравнению с больными атероскле-

розом. На 10-15-й день заболевания данный параметр имеет наименьшие значения - $0,153 \pm 0,033$ мкмоль/мл. К 26-35 дню болезни концентрация α -глицерофосфата повышается, приближаясь к контрольным значениям ($0,291 \pm 0,044$ мкмоль/мл).

Таблица 21

Активность α -глицерофосфатдегидрогеназы (мкмоль НАД·Н/мин.мг), содержание α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата (мкмоль/мл) в крови больных инфарктом миокарда, $M \pm m$

| Фермент, метаболиты: | :Атеросклероз | Инфаркт миокарда | | | |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| | | :1-5 день | :10-15 день | :20-25 день | :26-30 день |
| α -глицерофосфатдегидрогеназа | $0,012 \pm 0,006$ | $0,01 \pm 0,0015$ | $0,009 \pm 0,00025$ | $0,011 \pm 0,003$ | $0,012 \pm 0,0046$ |
| | P | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| α -глицерофосфат | $0,365 \pm 0,03$ | $0,24 \pm 0,0299$ | $0,153 \pm 0,033$ | $0,251 \pm 0,046$ | $0,291 \pm 0,044$ |
| | P | < 0,05 | < 0,01 | < 0,05 | > 0,05 |
| Диоксиацетонфосфат | $0,13 \pm 0,01$ | $0,05 \pm 0,0075$ | $0,11 \pm 0,023$ | $0,053 \pm 0,014$ | $0,067 \pm 0,0097$ |
| | P | < 0,01 | > 0,05 | < 0,01 | < 0,05 |

Уровень диоксиацетонфосфата имеет аналогичный характер изменения. Он уменьшается в первые 5 дней инфаркта миокарда до $0,05 \pm 0,0075$ мкмоль/мл, к 10-15 дню концентрация данного метаболита повышается до $0,11 \pm 0,023$ мкмоль/мл и затем вновь снижается. На 26-30 дней инфаркта миокарда этот показатель составляет $0,067 \pm 0,0097$ мкмоль/мл, что на 48,5 % ($P < 0,05$) ниже контрольных значений (рис.17). Изменения содержания данных метаболитов наблюдаются у 60-70 % обследованных больных.

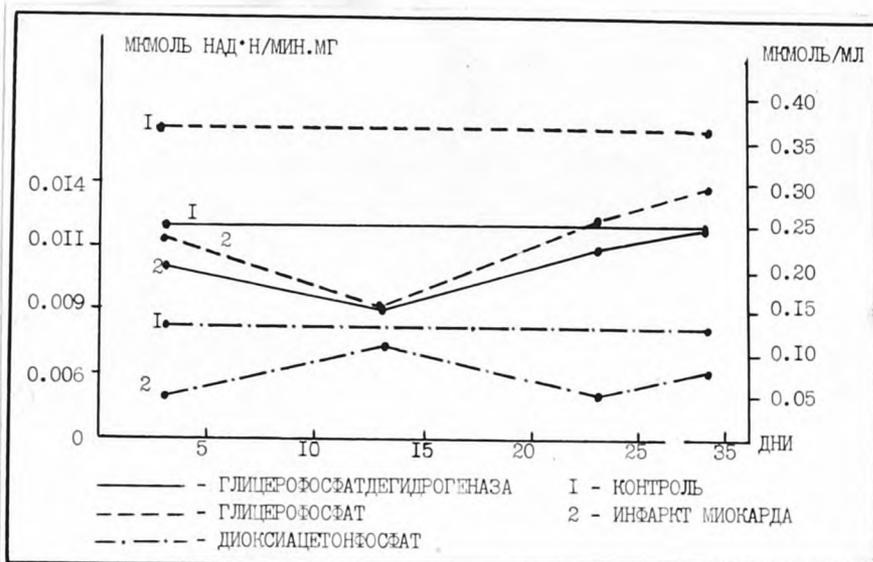


Рис. 17. Активность α-глицерофосфатдегидрогеназы, содержание α-глицерофосфата и диоксиацетонфосфата в крови больных инфарктом миокарда.

5.2. Содержание лактата, пирувата и активность лактатдегидрогеназы

Что касается другой сопряженной системы — лактата, пирувата и лактатдегидрогеназы, то можно отметить значительное снижение активности фермента в гемоллизате крови (36,2 %, $P < 0,05$) в первые дни инфаркта миокарда. К 10–15 дню болезни активность лактатдегидрогеназы повышается и достигает $0,045 \pm 0,0072$ мкмоль НАД·Н/млн.мг, то есть значений, характерных для больных атеросклерозом ($0,047 \pm 0,0038$ мкмоль НАД·Н/млн.мг). В дальнейшем данный показатель сохраняется на этом же уровне (табл. 22).

Содержание лактата у больных инфарктом миокарда достоверно не отличается от контрольных значений, лишь на 1–5 день болезни наблюдается тенденция к увеличению данного показателя до $5,13 \pm 0,145$ мкмоль/мл. При проникающем распространенном инфаркте миокарда его концентрация в первые дни болезни повышается до 6,1 —

7,2 мкмоль/мл.

Таблица 22

Активность лактатдегидрогеназы (мкмоль НАД·Н/мин.мл),
содержание лактата и пирувата (мкмоль/мл) в крови
больных инфарктом миокарда, $M \pm m$

| Фермент, ме- таболиты | : Атеросклероз: | Инфаркт миокарда | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | : I-5 день | : 10-15-й : день | : 20-25-й : день | : 26-30-й : день |
| Лактатдегидро- геназа | 0,047 \pm 0,0038 | 0,030 \pm 0,0021 | 0,045 \pm 0,0072 | 0,040 \pm 0,0055 | 0,044 \pm 0,0093 |
| P | | < 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Лактат | 4,79 \pm 0,26 | 5,13 \pm 0,145 | 4,76 \pm 0,32 | 4,92 \pm 0,33 | 5,17 \pm 0,42 |
| P | | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Пируват | 0,098 \pm 0,0054 | 0,084 \pm 0,01 | 0,106 \pm 0,031 | 0,07 \pm 0,0098 | 0,069 \pm 0,01 |
| P | | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Уровень пирувата при инфаркте миокарда также достоверно не отличается от контрольных значений и составляет в среднем на I-5 день болезни $0,084 \pm 0,01$ мкмоль/мл, на 10-15-й - $0,106 \pm 0,031$, на 20-25-й - $0,07 \pm 0,0098$, на 26-35-й - $0,069 \pm 0,01$, а в контроле - $0,098 \pm 0,0054$ мкмоль/мл. Динамика изменения активности лактатдегидрогеназы, содержания лактата и пирувата графически изображена на рис.18.

Результаты исследований показывают, что в гемолизате крови изменения активности лактатдегидрогеназы выражены неярко, в то время как в плазме (по данным В.П.Мишуровой, 1973; Е.П.Степанян с соавт., 1978) активность фермента увеличивается в 2-3 раза. Значительных изменений концентрации лактата и пирувата не наблю-

дается.

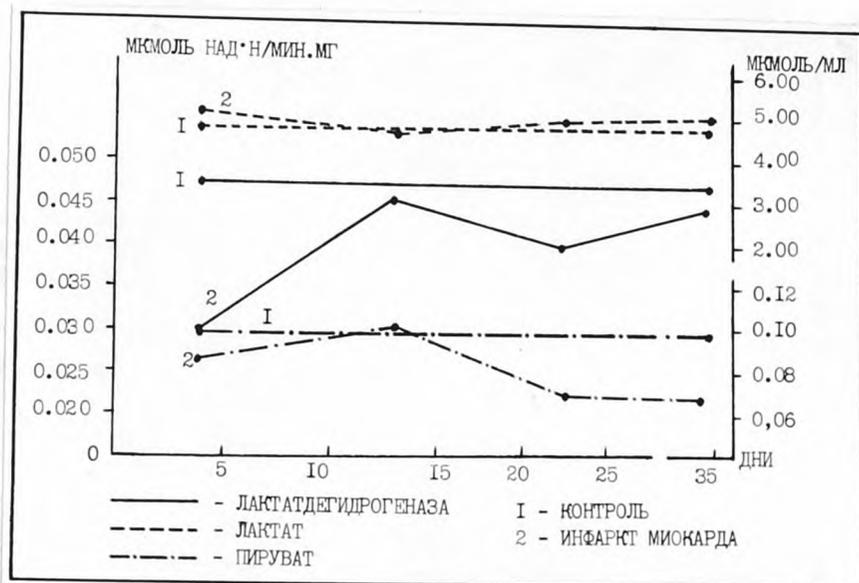


Рис.18. Активность лактатдегидрогеназы, содержание лактата и пирувата в крови больных инфарктом миокарда.

5.3. Содержание малата, оксалоацетата и активность малатдегидрогеназы

Из результатов исследования, представленных в таблице 23, видно, что активность малатдегидрогеназы в первые 5 дней инфаркта миокарда снижается на 25,0 % ($P < 0,05$) и составляет в среднем $0,024 \pm 0,0021$ мкмоль НАД·Н/мин.мг. Но уже на 10-15й день этот показатель повышается до $0,028 \pm 0,0039$ мкмоль НАД·Н/мин.мг, достоверно не отличаясь от контрольных величин ($0,032 \pm 0,0031$ мкмоль НАД·Н/мин.мг). Изменение активности малатдегидрогеназы наблюдается у 60 % обследованных больных.

Содержание малата в крови снижается к II дню болезни на 56,5 % ($P < 0,01$), но уже к 20-25 дню повышается и достигает $0,700 \pm 0,09$ мкмоль/мл, то есть контрольных значений ($0,696 \pm$

$\pm 0,05$ мкмоль/мл.)

Таблица 23

Активность малатдегидрогеназы (мкмоль НАД·Н/мин.мг), содержание малата и оксалоацетата (мкмоль/мл) в крови больных инфарктом миокарда, $M \pm m$

| Фермент, метаболиты | : Атеросклероз: | Инфаркт миокарда | | | |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | | : I-5 день: | : 10-15 день: | : 20-25-й день: | : 26-30-й день: |
| Малатдегидрогеназа | $0,032 \pm 0,0031$ | $0,024 \pm 0,0021$ | $0,028 \pm 0,0039$ | $0,038 \pm 0,007$ | $0,033 \pm 0,007$ |
| P | | $< 0,05$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ |
| Малат | $0,696 \pm 0,050$ | $0,350 \pm 0,059$ | $0,303 \pm 0,069$ | $0,700 \pm 0,09$ | $0,446 \pm 0,09$ |
| P | | $< 0,01$ | $< 0,01$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ |
| Оксалоацетат | $0,113 \pm 0,0037$ | $0,155 \pm 0,018$ | $0,287 \pm 0,05$ | $0,129 \pm 0,03$ | $0,122 \pm 0,023$ |
| P | | $< 0,05$ | $< 0,01$ | $> 0,05$ | $> 0,05$ |

Количество оксалоацетата в первые 5 дней заболевания увеличивается на 37,2 % ($P < 0,05$). Максимальная его концентрация ($0,287 \pm 0,05$ мкмоль/мл), в 2,5 раза ($P < 0,01$) превышающая контрольные значения, наблюдается к 10-15 дню болезни. После этого происходит снижение уровня метаболита и к 25-35 дню он приближается к контрольным величинам ($0,122 \pm 0,023$ мкмоль/мл). Результаты исследования приведены на рис. 19.

Следует подчеркнуть, что концентрация оксалоацетата повышается у 90 % обследованных больных. Наиболее высокое его содержание отмечается в крови больных, у которых течение болезни осложнялось нарушением функции возбудимости и проводимости миокарда. Приводим наблюдение.

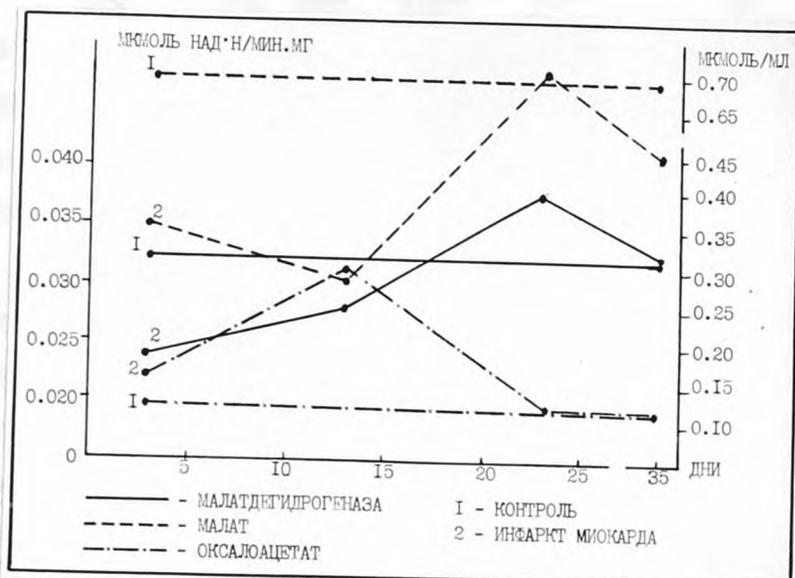


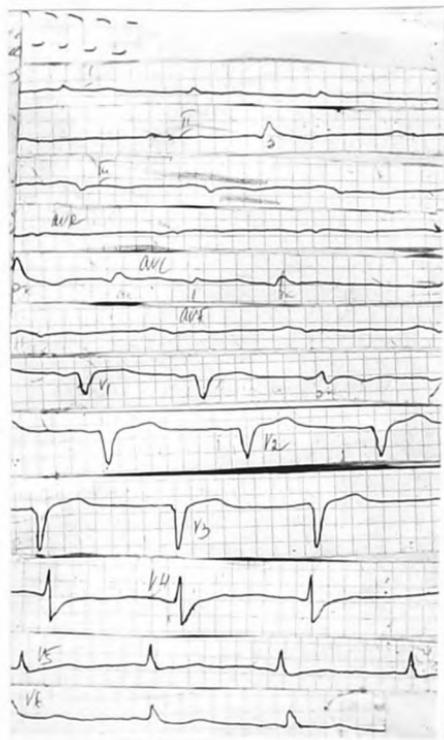
Рис. 19. Активность малатдегидрогеназы, содержание малата и оксалоацетата в крови больных инфарктом миокарда.

Больной Л., 50 лет (история болезни 8606/1372), находился на лечении в клинике пропедевтической терапии с 8 декабря 1977 г. по 10 февраля 1978 г. с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, повторный проникающий инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки; атеросклеротический и постинфарктный миокардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий, аорты. Осложнения: сложное нарушение ритма (парасистолия, блокада правой ножки пучка Гиса, полифокальная желудочковая экстрасистолия), хроническая сердечная недостаточность II-A стадии.

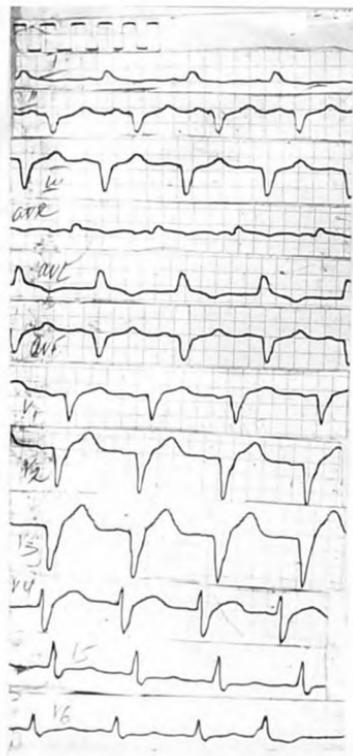
Больной поступил с жалобами на жгучие боли в области сердца с иррадиацией в левую руку и лопатку, чувство нехватки воздуха. Считает себя больным в течение 14 лет, когда появились периодические боли за грудиной, связанные с физическим и психическим напряжением. В 1975 году перенес инфаркт миокарда. После стационарного лечения продолжали беспокоить приступы стенокардии.

7 декабря поздно вечером появились сильные загрудинные боли с иррадиацией в левую руку, которые не купировались валидолом и нитроглицерином. Приступ был снят персоналом кардиологической бригады после введения наркотических и спазмолитических препаратов. Больного доставили в клиническую больницу. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, слизистая оболочка губ слегка цианотична. Дыхание в легких везикулярное. Границы сердечной относительной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца глухие, пульс 88 ударов в минуту, аритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД - 120 и 70 мм.рт.ст. В анализе крови от 8 декабря: лейкоцитов - $11,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 3 мм в час, фибриногена - 6 г/л, аспартатаминотрансфераза - 20 ед, креатинфосфокиназа - 0,67 ед, β -липопротеидов - 5,82 г/л, холестерина - 5,9 ммоль/л. На электрокардиограмме: признаки острого инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, рубцовые изменения миокарда, сложные нарушения ритма (рис.20). Ниже приводим данные активности ферментов (микомоль НАД-Н/мин.мг) и концентрации метаболитов (микомоль/мл) в крови больного Л.

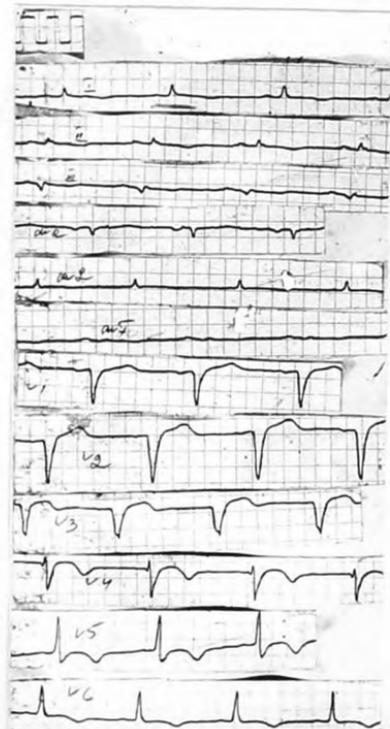
| | 9 декабря 2-й день | 22 декабря 15-й день |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Лактатдегидрогеназа | 0,007 | 0,02 |
| Мальтдегидрогеназа | 0,007 | 0,017 |
| Лактат | 4,60 | 4,59 |
| Малат | 0,13 | 0,61 |
| α -глицерофосфат | 0,159 | 0,261 |
| Пируват | 0,028 | 0,053 |
| Оксалоацетат | 0,260 | 0,187 |
| Диоксиацетонфосфат | 0,054 | 0,058 |



а) 8 декабря 1977 г.



б) 12 декабря 1977 г.



в) 5 февраля 1978 г.

Рис.20. ЭКГ больного Л., 50 лет.

Как видно из приведенных данных, в первые дни заболевания снижается активность лактат- и малатдегидрогеназы до 0,007 мкмоль НАД·Н/мин.мг. Уменьшается по сравнению с контролем уровень малата до 0,13 мкмоль/мл, α -глицерофосфата - до 0,159 мкмоль/мл, диоксиацетонфосфата - до 0,054 мкмоль/мл. Содержание лактата практически не изменяется. Вместе с тем наблюдается резкое возрастание концентрации оксалоацетата до 0,26 мкмоль/мл после приступа аритмии, наблюдавшегося 8 декабря. Высокие концентрации оксалоацетата свидетельствуют о значительных нарушениях энергетики клеток и процессов трансминирования, что, по-видимому, ведет к таким осложнениям течения инфаркта миокарда, как нарушение функции возбудимости и проводимости. К 15 дню болезни содержание оксалоацетата у больного снизилось, хотя оставалось повышенным по сравнению с контролем, приступов аритмии больше не повторялось.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что у больных инфарктом миокарда снижение активности малатдегидрогеназы в гемоллизате крови отмечается в первые 15 дней, после чего она возвращается к контрольным показателям. Однако эти изменения встречаются только у 60 % больных и мало значительны. Снижение концентрации α -глицерофосфата и малата в крови обследованных больных также неярко выражено. Вместе с тем возрастание уровня оксалоацетата имеет место у 90 % больных. Оно более, чем в 2 раза, превышает контрольные показатели и держится до 20-25 дня инфаркта миокарда.

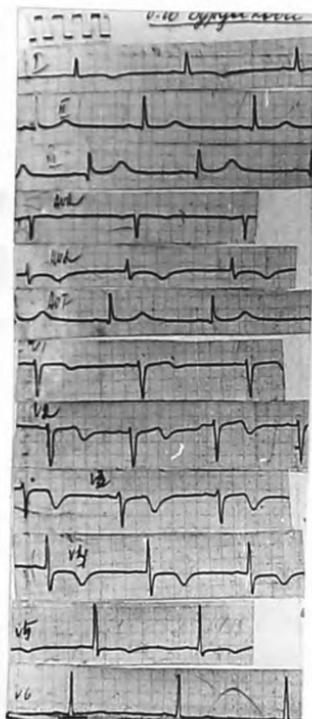
Для иллюстрации динамики изменений содержания изученных метаболитов и активности ферментов при инфаркте миокарда приводим наблюдение.

Б о л ь н о й Б., 47 лет (история болезни № 8029/1274),

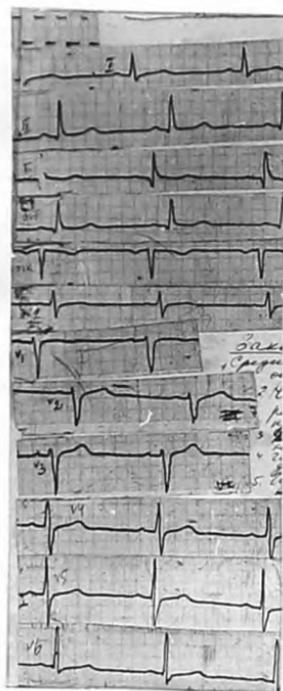
находился на лечении в клинике пропедевтической терапии с 15 ноября по 28 декабря 1977 г. с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка и верхушки, атеросклеротический миокардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий, аорты. Хроническая сердечная недостаточность 0 стадии.

Впервыежимающие боли за грудной с иррадиацией в левую руку стал отмечать два дня назад - 13 ноября 1977 г. 14 ноября боли стали интенсивнее, продолжительнее, появлялись в покое. Персоналом кардиологической бригады диагностирован инфаркт миокарда и больной был доставлен в клинику больницы. При поступлении общее состояние удовлетворительное. Видимые слизистые оболочки розового цвета. В легких дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушены, пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД - 150 и 90 мм.рт.ст., печень не пальпируется, видимых отеков нет. В анализе крови от 15 ноября: лейкоцитов - $8,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 23 мм в час, фибриноген - 5,7 г/л, аспартатаминотрансфераза - 27 ед, креатинфосфокиназа - 0,87 ед, сахар - 100 мг%, β -липопротеиды - 6,05 г/л. На электрокардиограмме - данные за инфаркт миокарда передней стенки и верхушки левого желудочка (рис.21).

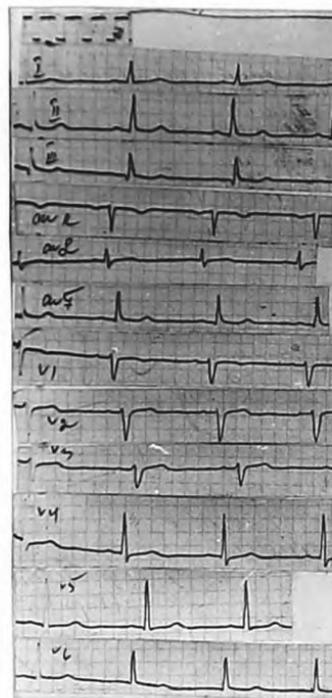
Динамика активности ферментов (мкмоль НАД-Н/мин.мг) и концентрации метаболитов (мкмоль/мл) показывает, что у данного больного активность глицерофосфатдегидрогеназы практически не изменяется, тогда как активность лактатдегидрогеназы в первые дни заболевания снижается до 0,029, а малатдегидрогеназы - до 0,014 - 0,023 мкмоль НАД-Н/мин.мг. Нормализация данных показателей происходит



а) 17 ноября 1977 г.



б) 19 ноября 1977 г.



в) 24 декабря 1977 г.

Рис.21. ЭКГ больного Б., 48 лет.

приблизительно к II дню инфаркта миокарда.

| | <u>16 ноября</u> | <u>22 ноября</u> | <u>28 ноября</u> | <u>13 декабря</u> |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | 2-й день | 6-й день | 11-й день | 26-й день |
| Лактатдегидрогеназа | 0,029 | 0,029 | 0,04 | - |
| Малатдегидрогеназа | 0,014 | 0,023 | 0,027 | 0,027 |
| Глицерофосфатдегидро- геназа | 0,011 | 0,01 | 0,012 | 0,015 |
| Лактат | 5,24 | 4,74 | 5,76 | 4,74 |
| Пируват | 0,101 | 0,13 | 0,043 | 0,043 |
| Малат | 0,291 | 0,44 | - | 0,388 |
| α -глицерофосфат | 0,101 | 0,116 | - | 0,217 |
| Диоксиацетонфосфат | 0,0145 | 0,581 | 0,116 | 0,280 |
| Оксалоацетат | 0,188 | 0,145 | 0,205 | 0,129 |

Содержание малата, α -глицерофосфата и диоксиацетонфосфата снижается, в то время как уровень оксалоацетата повышается. Описанные изменения концентрации малата, α -глицерофосфата и оксалоацетата сохраняются до 26 дня болезни, то есть дольше, чем изменение активности ферментов. Изученные показатели в указанные выше сроки приближаются к значениям, характерным для больных атеросклерозом.

Интересно было проследить содержание и активность данных параметров в крови больных, перенесших инфаркт миокарда. Приводим наблюдение.

Б о л ь н о й Д., 48 лет (история болезни № 113/23), находился на лечении в клинике пропедевтической терапии с 3 января по 1 февраля 1977 г. с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, атеросклеротический и постинфарктный миокардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий, аорты. Хрони-

ческая сердечная недостаточность 0 стадии.

Больной жаловался на периодические боли за грудиной сжимающего характера, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха и ир-

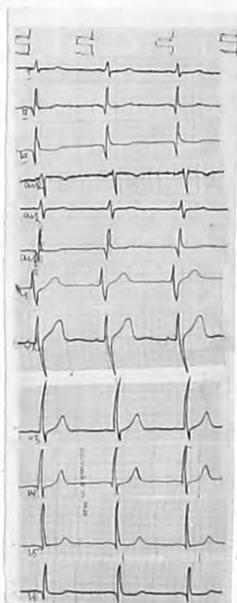


Рис.22. Электрокардиограмма больного Д.

радирующие в левую руку. Приступы возникали при физической и эмоциональной нагрузке, 2-3 раза в неделю. Болен около года. В анамнезе инфаркт миокарда в 1976 году. При поступлении общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца глухие, пульс 88 ударов в минуту, ритмичный, хорошего наполнения и напряжения. АД - 130 и 80 мм.рт.ст. На электрокардиограмме от 4 февраля зарегистрированы рубцовые изменения задней стенки левого желудочка (рис.22).

В анализе крови от 10 января: лейкоцитов - $6,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ - 14 мм в

час, β -липопротеидов - 5,35 г/л. В крови отмечалась следующая активность ферментов (мкмоль НАД·Н/мин.мг), содержание метаболитов и коферментов (мкмоль/мл):

| | | | |
|--------------------------------------|-------|--------------------|-------|
| Лактатдегидрогеназа | 0,06 | Оксалоацетат | 0,009 |
| Малатдегидрогеназа | 0,03 | Пируват | 0,044 |
| α -глицерофосфатдегидрогеназа | 0,011 | Диоксиацетонфосфат | 0,029 |
| Малат | 0,615 | НАД·Н | 0,043 |
| Лактат | 4,03 | НАД ⁺ | 0,049 |
| α -глицерофосфат | 0,30 | НАДФ ⁺ | 0,637 |
| | | НАДФ·Н | 0,010 |

Активность лактат-, малат- и глицерофосфатдегидрогеназ,

содержание малата, лактата, глицерофосфата, оксалоацетата данного больного были такими же, как у больных ишемической болезнью сердца, не перенесших инфаркт миокарда. Концентрации диоксиацетонфосфата практически не отличалась от контрольных величин (практически здоровые люди). Уровень никотинамидных коферментов также не отличался от соответствующих показателей больных атеросклерозом.

Анализ полученных результатов показал, что течение инфаркта миокарда сопровождается изменением большинства изученных показателей, что является отражением некроза и последующих процессов репарации миокарда. Однако угнетение активности лактат- и малат-дегидрогеназ в гемолизате крови не носит ярко выраженного характера. Обращает внимание снижение активности ферментов в гемолизате крови, в то время как по данным П.Н.Юренева, А.Б.Бейтуганова (1969), И.К.Филиппова с соавт. (1980) в плазме крови она повышается. Очевидно, это связано с подавлением ферментативной активности в форменных элементах крови в результате токсико-резорбционного синдрома при инфаркте миокарда. Восстановление активности изученных ферментов наблюдается к 10-15 дням болезни. Нормализация концентрации малата, глицерофосфата и оксалоацетата отмечается позднее - к 25-30 дню инфаркта миокарда, что, возможно, в сравнении с активностью ферментов является показателем более полного восстановления метаболизма миокарда. Из всех изученных показателей наибольшую диагностическую ценность представляет содержание оксалоацетата. Уровень этого метаболита при инфаркте миокарда повышается в 2,5 раза по сравнению с контролем и сохраняется до 26 дня болезни. Данные изменения наблюдаются у 90 % обследованных. Определенные уровни оксалоацетата в крови можно рекомендовать в качестве дополнительного диагностического теста при инфаркте миокарда.

ГЛАВА 6. ФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР ТКАНЕЙ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Без исследования метаболизма тканей и, особенно, сосудистой стенки невозможно изучение механизмов развития атеросклероза. Результаты исследования активности ферментов в тканях животных в зависимости от времени наступления смерти (Н. Pietschmann, G. Widermann , 1959) и в образцах миокарда человека, полученных методом биопсии и аутопсии (А. Van Der Laarse , 1980), а также данные определения срока целостности лизосом в клетках после гибели организма (Р. А. Berberian с соавт., 1979) свидетельствуют о сохранении активности ферментов в тканях при низкой температуре их хранения в течение 10–24 часов после наступления смерти. Это позволяет широко использовать аутопсийный материал для раскрытия звеньев патогенеза при различных заболеваниях.

Нами изучена активность восьми ферментов углеводно-липидного обмена в аорте, миокарде, скелетной мышце и печени у 18 умерших с визуальными проявлениями атеросклероза и без них (10 человек).

6.1. Активность ферментов стенки аорты

Работы по изучению обменных процессов в сосудистой стенке человека немногочисленны, хотя и представляют огромный интерес для раскрытия механизмов патогенеза атеросклероза.

Проведенными нами исследованиями активности ферментов углеводного обмена в аорте человека выявлены следующие нарушения в этом звене метаболизма. Активность гексокиназы, ответственной за биогенезацию гликозы, при атеросклерозе практически не изменяется (табл. 24). У лиц без визуальных признаков заболевания этот

Таблица 24

Активность гексокиназы в тканях человека с наличием
фиброзных бляшек в аорте и без них, мкмоль НАДФ-Н/час.мг

| №: | Аорта | | | Миокард | | Скелетная мышца | | Печень | |
|-----------|-------------------|--|--------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
| №: | Конт- роль | Непо- ражен- ный учас- ток | Фиброз- ная бляшка | Конт- роль | Ате- ро- скле- роз | Конт- роль | Атеро- скле- роз | Конт- роль | Атеро- скле- роз |
| 1 | 0,100 | 0,150 | 0,060 | 1,120 | 0,960 | 0,604 | 0,720 | 0,120 | 0,040 |
| 2 | 0,110 | 0,240 | 0,180 | 0,480 | 0,660 | 0,380 | 0,660 | 0,260 | 0,060 |
| 3 | 0,180 | 0,060 | 0,120 | 0,240 | 0,780 | 0,480 | 0,180 | 0,147 | 0,180 |
| 4 | 0,176 | 0,060 | 0,600 | 0,954 | 0,480 | 0,416 | 0,300 | 0,120 | 0,060 |
| 5 | 0,398 | 0,280 | 0,200 | 0,378 | 0,300 | 0,714 | 0,360 | 0,170 | 0,022 |
| 6 | 0,240 | 0,048 | 0,090 | 0,900 | 0,680 | 0,900 | 0,202 | 0,280 | 0,029 |
| 7 | 0,160 | 0,270 | 0,202 | 1,230 | 0,707 | 0,205 | 0,240 | 0,210 | 0,050 |
| 8 | 0,210 | 0,170 | 0,200 | 2,400 | 0,698 | 0,450 | 0,388 | 0,980 | 0,018 |
| 9 | 0,289 | 0,172 | 0,184 | 1,100 | 0,672 | 0,550 | 0,378 | - | 0,060 |
| 10 | 0,207 | 0,170 | 0,190 | 1,005 | 0,384 | - | 0,156 | - | 0,040 |
| 11 | - | 0,180 | 0,080 | - | 1,044 | - | 0,440 | - | 0,030 |
| 12 | - | 0,140 | 0,210 | - | 0,600 | - | 0,288 | - | 0,031 |
| 13 | - | 0,240 | 0,390 | - | 1,230 | - | 0,355 | - | 0,048 |
| 14 | - | 0,113 | 0,190 | - | 1,300 | - | 0,409 | - | 0,058 |
| 15 | - | - | - | - | 0,607 | - | - | - | 0,052 |
| 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,078 |
| $M \pm m$ | $0,205 \pm 0,028$ | $0,160 \pm 0,020$ | $0,195 \pm 0,037$ | $0,970 \pm 0,190$ | $0,710 \pm 0,062$ | $0,522 \pm 0,060$ | $0,355 \pm 0,044$ | $0,380 \pm 0,100$ | $0,046 \pm 0,0096$ |
| P | > 0,05 | | > 0,05 | < 0,05 | | < 0,05 | | < 0,05 | |

показатель составляет в среднем $0,205 \pm 0,028$ мкмоль НАДФ·Н/час.мг. У умерших с морфологическими проявлениями атеросклероза в области фиброзной бляшки активность фермента равна $0,196 \pm 0,037$ мкмоль НАДФ·Н/час.мг. В интактном участке аорты данный параметр снижается до $0,160 \pm 0,020$ мкмоль НАДФ·Н/час.мг, однако эти изменения статистически не достоверны. Проследить изменения активности альдолазы в непораженных и патологически измененных участках аорты нам не удалось (табл.25). Данный показатель в контроле составляет $1,43 \pm 0,079$ мкмоль НАД·Н/час.мг, в интактном участке аорты - $1,29 \pm 0,06$, в области бляшки - $1,44 \pm 0,074$ мкмоль НАД·Н/час.мг.

Активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, осуществляющей дегидрирование одного из фрагментов альдолазного расщепления фруктозо-1,6-дифосфата, а именно - фосфоглицеринового альдегида, в стенке аорты не определяется ни в контроле, ни при атеросклерозе.

Превращение второй триозы - диоксиацетонфосфата происходит весьма интенсивно. Активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в контроле составляет в среднем $1,30 \pm 0,17$ мкмоль НАД·Н/час.мг, в области фиброзной бляшки этот показатель равен $0,83 \pm 0,047$, а в непораженном участке - $0,87 \pm 0,038$ мкмоль НАД·Н/час.мг, что на 33,0 % ($P < 0,05$) и 36,2 % ($P < 0,05$) соответственно ниже контрольных величин (табл.26), что согласуется с данными К.А.Горнак (1967). На это следует обратить особое внимание, так как глицерофосфатдегидрогеназа - фермент, стоящий на стыке обмена углеводов и липидов, то есть снижается активность фермента, продуцирующего углеродный каркас для липидов из углеводов.

Каталитическая активность малатдегидрогеназы (табл.27) и лактатдегидрогеназы (табл.28), имеющих общий фонд коферментов, изменяется односторонне.

Таблица 25

Активность альдолазы в тканях человека с наличием
фиброзных бляшек в аорте и без них, мкмоль НАД·Н/час.мг

| №№: шт: | Аорта | | | Миокард | Скелетная мышца | | | Печень | |
|------------|------------------|---|---|-----------------|---------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------------|
| | :Конт- :роль | :Непо- :ражен- :ный :учас- :ток | :Фиб- :роз- :ная :бляш- :ка | :Конт- :роль | :Атеро- :скле- :роз | :Конт- :роль | :Атеро- :склероз | :Конт- :роль | :Атеро- :скле- :роз |
| 1 | 1,38 | 1,00 | 1,40 | 5,64 | 5,06 | 9,54 | 20,00 | 1,56 | 3,12 |
| 2 | 1,06 | 1,20 | 1,50 | 5,28 | 3,72 | 8,34 | 13,90 | 1,68 | 3,24 |
| 3 | 1,80 | 1,20 | 1,14 | 6,21 | 3,06 | 17,76 | 16,96 | 2,21 | 2,16 |
| 4 | 1,78 | 1,18 | 1,80 | 5,26 | 2,04 | 19,54 | 20,00 | 1,79 | 2,34 |
| 5 | 1,54 | 1,20 | 1,44 | 5,62 | 3,42 | 31,32 | 18,06 | 1,87 | 1,32 |
| 6 | 1,13 | 1,14 | 0,72 | 6,71 | 4,50 | 20,28 | 13,92 | 1,74 | 1,26 |
| 7 | 1,60 | 1,30 | 1,16 | 5,35 | 3,72 | 16,99 | 18,66 | 1,91 | 1,94 |
| 8 | 1,30 | 1,93 | 1,50 | 4,94 | 3,53 | 23,76 | 13,50 | 2,24 | 2,10 |
| 9 | 1,45 | 1,93 | 1,86 | - | 1,56 | - | 20,16 | - | 1,86 |
| 10 | 1,29 | 1,04 | 2,00 | - | 3,49 | - | 18,60 | - | 2,53 |
| 11 | - | 1,11 | 1,20 | - | 2,22 | - | 23,58 | - | 1,81 |
| 12 | - | 1,14 | 1,74 | - | 2,40 | - | 19,88 | - | 2,08 |
| 13 | - | 1,58 | 1,40 | - | 3,40 | - | 20,18 | - | 2,28 |
| 14 | - | 1,23 | 1,40 | - | 3,64 | - | 24,90 | - | 1,38 |
| 15 | - | 1,20 | 1,80 | - | 4,52 | - | 20,30 | - | 1,14 |
| 16 | - | 1,13 | 1,40 | - | 3,39 | - | 28,18 | - | 2,12 |
| 17 | - | 1,03 | 1,30 | - | 4,40 | - | 21,04 | - | - |
| 18 | - | 1,65 | 1,25 | - | - | - | 18,11 | - | - |
| $M \pm m$ | $1,43 \pm 0,079$ | $1,29 \pm 0,06$ | $1,44 \pm 0,074$ | $5,63 \pm 0,20$ | $3,41 \pm 0,23$ | $18,44 \pm 2,28$ | $19,44 \pm 1,01$ | $1,86 \pm 0,085$ | $2,15 \pm 0,15$ |
| P | | >0,05 | >0,05 | | <0,01 | | >0,05 | | >0,05 |

Таблица 26

Активность α -глицерофосфатдегидрогеназы в тканях человека с наличием фиброзных бляшек в аорте и без них, мкмоль НАД·Н/час.мг

| №: | Аорта | Миокард | Скелетная м.: | Печень | | | | | |
|-----------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| III: | Контроль: | Непо-: | Фиб-: | Конт-: | Атеро-: | Конт-: | Атеро-: | Конт-: | Ате-: |
| | ражен-: | роз-: | роз-: | роль | роль | роль | роль | ро- | ро- |
| | ный | ная | ная | роз | роз | роз | роз | ске- | ске- |
| | учас- | бля- | бля- | | | | | роз | роз |
| | ток | шка | шка | | | | | | |
| 1 | 1,78 | 0,74 | 0,86 | 2,22 | 1,80 | 1,86 | 5,70 | 2,82 | 2,58 |
| 2 | 1,76 | 0,88 | 1,12 | 2,34 | 1,02 | 2,46 | 2,10 | 2,73 | 1,80 |
| 3 | 1,80 | 0,90 | 0,88 | 2,10 | 1,20 | 2,07 | 4,13 | 3,60 | 2,78 |
| 4 | 0,59 | 0,66 | 0,50 | 4,32 | 0,84 | 1,62 | 2,88 | 1,56 | 2,32 |
| 5 | 1,34 | 0,90 | 0,76 | 1,44 | 2,64 | 2,02 | 4,44 | 2,02 | 3,18 |
| 6 | 1,14 | 0,89 | 0,96 | 1,58 | 2,52 | 2,14 | 2,88 | 2,53 | 3,64 |
| 7 | 2,00 | 0,97 | 0,60 | 2,58 | 1,50 | 1,49 | 3,84 | - | 3,24 |
| 8 | 1,36 | 0,89 | 0,82 | 2,28 | 1,38 | 2,89 | 3,06 | - | 4,50 |
| 9 | - | 1,13 | 0,97 | - | 1,98 | - | 3,54 | - | 3,60 |
| 10 | - | 0,78 | 0,86 | - | 1,56 | - | 3,96 | - | 2,96 |
| 11 | - | - | 0,84 | - | 1,68 | - | 3,29 | - | 2,70 |
| 12 | - | - | 0,70 | - | 0,96 | - | 3,60 | - | 1,82 |
| 13 | - | - | 1,00 | - | 1,98 | - | 3,76 | - | 1,84 |
| 14 | - | - | 0,70 | - | 1,54 | - | 4,38 | - | - |
| 15 | - | - | - | - | 1,52 | - | 3,61 | - | - |
| 16 | - | - | - | - | 1,52 | - | 3,61 | - | - |
| 17 | - | - | - | - | - | - | 3,20 | - | - |
| $M \pm m$ | $1,30 \pm 0,17$ | $0,87 \pm 0,038$ | $0,83 \pm 0,047$ | $2,36 \pm 0,31$ | $1,60 \pm 0,13$ | $2,18 \pm 0,16$ | $3,88 \pm 0,20$ | $2,55 \pm 0,28$ | $2,84 \pm 0,22$ |
| P | | <0,05 | <0,05 | | <0,05 | | <0,001 | | >0,05 |

Таблица 27

Активность малатдегидрогеназы в тканях человека
с наличием фиброзных бляшек в аорте и без них,
мкмоль НАД·Н/час·мг

| №: шт: | А о р т а | | | М и о к а р д | | С к е л е т н а я м ы ш ц а | | П е ч е н ь | |
|-----------|--------------------------------|--|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | :Конт- :роль : : : | :Непора- :женный :участок : : : | :Фиб- :роз- :ная :бля- :шка | :Конт- :роль : : : | :Атеро- :скле- :роз : : : | :Конт- :роль : : : | :Атеро- :скле- :роз : : : | :Конт- :роль : : : | :Ате- :ро- :скле- :роз : : : |
| 1 | 8,68 | 6,60 | 6,14 | 21,34 | 15,78 | 29,12 | 25,60 | 15,64 | 12,74 |
| 2 | 10,40 | 8,10 | 4,56 | 15,24 | 15,48 | 11,52 | 25,90 | 23,16 | 14,90 |
| 3 | 8,45 | 6,10 | 4,14 | 26,58 | 26,94 | 39,36 | 25,86 | 15,92 | 17,62 |
| 4 | 6,75 | 6,34 | 6,06 | 26,72 | 27,36 | 31,86 | 23,02 | 14,05 | 11,76 |
| 5 | 8,46 | 8,22 | 3,12 | 39,80 | 31,80 | 35,92 | 23,04 | 13,90 | 13,84 |
| 6 | 7,40 | 7,95 | 4,76 | 22,80 | 23,16 | 30,48 | 25,48 | 15,23 | 17,04 |
| 7 | 7,83 | 6,78 | 7,29 | 40,62 | 31,50 | 18,96 | 20,76 | 15,17 | 12,88 |
| 8 | 10,56 | 6,86 | 4,76 | 21,01 | 26,22 | 25,05 | 33,12 | - | 11,96 |
| 9 | 9,14 | 4,83 | 5,16 | 32,70 | 31,20 | 35,88 | 22,80 | - | 17,64 |
| 10 | 8,88 | 8,46 | 4,88 | 35,74 | 21,54 | 28,99 | 48,72 | - | 15,88 |
| 11 | - | 5,16 | 5,02 | - | 25,44 | - | 23,94 | - | 10,86 |
| 12 | - | 6,58 | 4,58 | - | 47,94 | - | 26,10 | - | 14,40 |
| 13 | - | 6,66 | 3,74 | - | 15,60 | - | 52,20 | - | 16,80 |
| 14 | - | 6,14 | 5,27 | - | 49,26 | - | 44,52 | - | 16,40 |
| 15 | - | 7,23 | 5,02 | - | 34,44 | - | 35,96 | - | 15,52 |
| 16 | - | - | 4,74 | - | 20,29 | - | 25,05 | - | 12,38 |
| 17 | - | - | - | - | 16,36 | - | 22,75 | - | 12,39 |
| 18 | - | - | - | - | 21,70 | - | 33,33 | - | - |
| M±m | 8,65± 0,38 | 6,80± 0,20 | 4,95± 0,26 | 28,25± 2,72 | 26,78± 2,39 | 28,71± 2,65 | 28,34± 2,29 | 14,72± 1,33 | 12,18± 0,79 |
| P | | < 0,01 | < 0,01 | | > 0,05 | | > 0,05 | | > 0,05 |

Таблица 28

Активность лактатдегидрогеназы в тканях человека с наличием фиброзных бляшек в аорте и без них, мкмоль НАД·Н/час.мг

| №: | Аорта | | | Миокард | Скелетная | Печень | | | | |
|----|----------------|------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|------------------------|----|
| №: | | | | | мышца | | | | | |
| №: | Конт- роль | Непора- женный участок | Фиб- розная бляшка | Контроль | Ате- ро- скле- роз | Конт- роль | Ате- ро- скле- роз | Конт- роль | Атеро- скле- роз | №: |
| 1 | 8,58 | 10,74 | 4,32 | 28,22 | 48,64 | 21,14 | 18,40 | 17,74 | 16,48 | |
| 2 | 11,84 | 5,56 | 4,20 | 24,00 | 65,90 | 26,96 | 26,00 | 18,22 | 19,72 | |
| 3 | 13,56 | 3,54 | 3,06 | 26,40 | 47,64 | 30,34 | 39,36 | 16,96 | 19,12 | |
| 4 | 12,44 | 6,42 | 6,72 | 37,24 | 56,52 | 28,94 | 21,96 | 11,49 | 12,78 | |
| 5 | 11,68 | 8,22 | 10,40 | 69,80 | 31,08 | 23,40 | 26,38 | 13,69 | 10,74 | |
| 6 | 9,66 | 10,34 | 4,74 | 32,71 | 40,68 | 27,73 | 30,00 | 10,06 | 18,27 | |
| 7 | 6,30 | 5,29 | 4,64 | 47,62 | 42,48 | 27,64 | 27,60 | 10,67 | 12,18 | |
| 8 | 10,86 | 10,38 | 6,84 | 38,86 | 49,20 | 23,91 | 33,36 | - | 16,20 | |
| 9 | 7,76 | 6,89 | 5,84 | - | 43,20 | - | 41,16 | - | 13,76 | |
| 10 | - | 10,44 | 8,94 | - | 28,20 | - | 43,50 | - | 8,40 | |
| 11 | - | 9,06 | 3,66 | - | 36,96 | - | 23,16 | - | 26,28 | |
| 12 | - | 3,30 | 6,06 | - | 52,38 | - | 18,84 | - | 16,72 | |
| 13 | - | 9,24 | 10,46 | - | 29,40 | - | 44,40 | - | 11,92 | |
| 14 | - | 7,93 | 8,12 | - | 37,02 | - | 31,02 | - | 23,40 | |
| 15 | - | 6,14 | 10,68 | - | 46,80 | - | 60,12 | - | 6,78 | |
| 16 | - | 7,53 | 3,27 | - | 44,21 | - | 28,18 | - | 12,38 | |
| 17 | - | - | 6,52 | - | 36,06 | - | 12,76 | - | 15,94 | |
| 18 | - | - | - | - | 33,82 | - | 34,82 | - | - | |
| M± | 10,29± 0,87 | 7,38± 0,60 | 6,62± 0,62 | 38,10± 5,29 | 42,80± 2,31 | 28,51± 1,32 | 30,56± 2,83 | 11,27± 1,36 | 14,77± 1,19 | |
| P | | < 0,01 | < 0,01 | | > 0,05 | | > 0,05 | | < 0,01 | |

В контроле активность малатдегидрогеназы равна в среднем $8,65 \pm 0,38$ мкмоль НАД·Н/час.мг, а лактатдегидрогеназы - $10,29 \pm 0,87$ мкмоль НАД·Н/час.мг. При атеросклерозе эти показатели снижаются и составляют в непораженном участке аорты $6,80 \pm 0,20$ (-21,4 %, $P < 0,01$) и $7,38 \pm 0,60$ мкмоль НАД·Н/час.мг (-28,2 %, $P < 0,01$) соответственно. В области бляшки отмечается еще большее снижение активности ферментов: малатдегидрогеназы - до $4,95 \pm 0,26$; лактатдегидрогеназы - до $6,62 \pm 0,62$ мкмоль НАД·Н/час.мг.

Общность субстратов каталитической деятельности сближает малат- и лактатдегидрогеназы с аспаратаминотрансферазой, являющейся одним из связующих звеньев обмена углеводов и аминокислот. Активность аспаратаминотрансферазы в области фиброзной бляшки снижается на 59,98 % ($P < 0,001$) по сравнению с контролем, а в визуально неизмененных участках аорты она достоверно не отличается от контрольных величин и составляет соответственно $0,48 \pm 0,03$ и $0,57 \pm 0,05$ мкмоль НАД·Н/ час.мг (табл.29).

В стенке аорты отмечается высокая активность глицеролдегидрогеназы (табл.30). В атеросклеротической бляшке она в 2,2 раза ($P < 0,01$) выше по сравнению с контролем. В отдельных случаях активность фермента достигает 0,576, 0,480 мкмоль НАД·Н/час.мг.

Итак, в стенке аорты отмечается сохранность ферментативной активности гексокиназы и альдолазы - каталитических белков, ответственных за начальные этапы превращения углеводов. Активность ферментов, обеспечивающих координацию заключительных этапов углеводного обмена с другими видами обменов - липидного и белкового - угнетается. В области морфологических проявлений атеросклероза повышается утилизация глицерина за счет активации

Таблица 29

Активность аспартатаминотрансферазы в тканях человека с наличием фиброзных бляшек в аорте и без них, мкмоль НАД·Н/час·мг

| №: | Аорта | | | Миокард | Скелетная мышца | | Печень | | |
|-----------|-----------------|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Конт-роль | Непораженный участок | Фиброзная бляшка | Конт-роль | Атеро-скле-роз | Конт-роль | Атеро-скле-роз | Конт-роль | Атеро-скле-роз |
| 1 | 0,48 | 0,48 | 0,29 | 0,96 | 1,44 | 0,48 | 0,90 | 1,68 | 0,66 |
| 2 | 0,42 | 0,36 | 0,13 | 1,52 | 1,64 | 1,69 | 0,78 | 2,21 | 0,48 |
| 3 | 0,60 | 0,24 | 0,12 | 2,28 | 1,20 | 0,72 | 0,52 | 2,34 | 1,14 |
| 4 | 0,56 | 0,46 | 0,28 | 1,55 | 1,86 | 1,07 | 0,60 | 1,40 | 1,38 |
| 5 | 0,79 | 0,42 | 0,30 | 0,96 | 0,90 | 1,06 | 0,66 | 1,00 | 1,22 |
| 6 | 0,55 | 0,66 | 0,29 | 1,90 | 0,90 | 1,04 | 0,48 | 0,85 | 1,26 |
| 7 | 0,65 | 0,40 | 0,60 | 0,89 | 1,29 | 1,65 | 0,73 | 1,15 | 2,30 |
| 8 | - | 0,77 | 0,22 | 1,65 | 1,48 | 1,45 | 0,48 | - | 1,38 |
| 9 | - | 0,64 | 0,30 | 2,56 | 0,78 | - | 0,43 | - | 2,84 |
| 10 | - | 0,63 | 0,37 | 1,25 | 2,02 | - | 0,38 | - | 2,26 |
| 11 | - | 0,45 | 0,08 | - | 1,39 | - | 0,65 | - | 1,91 |
| 12 | - | 0,58 | 0,19 | - | 1,30 | - | 0,60 | - | 1,42 |
| 13 | - | 0,38 | 0,28 | - | 1,58 | - | 0,27 | - | 1,02 |
| 14 | - | 0,37 | 0,49 | - | 1,84 | - | 0,72 | - | 0,37 |
| 15 | - | 0,46 | 0,18 | - | 1,14 | - | 0,70 | - | 1,45 |
| 16 | - | 0,28 | 0,15 | - | 1,21 | - | 0,37 | - | 0,94 |
| 17 | - | - | 0,30 | - | 1,39 | - | 0,73 | - | - |
| 18 | - | - | - | - | 1,21 | - | - | - | - |
| $M \pm m$ | 0,57 \pm 0,05 | 0,48 \pm 0,03 | 0,27 \pm 0,03 | 1,55 \pm 0,18 | 1,37 \pm 0,08 | 1,15 \pm 0,15 | 0,59 \pm 0,039 | 1,52 \pm 0,22 | 1,33 \pm 0,17 |
| P | | >0,05 | <0,001 | | >0,05 | | <0,01 | | >0,05 |

Таблица 30

Активность глицеролдегидрогеназы в тканях человека
с наличием фиброзных бляшек в аорте и без них,
мкмоль НАД·Н/час.мг

| №: III: | Аорта | | | Миокард | | Скелетная мышца | | Печень | |
|------------|-------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------|
| | Конт- роль | Непора- женный участок | Фиб- роз- ная бляш- ка | Конт- роль | Атеро- скле- роз | Конт- роль | Ате- ро- скле- роз | Конт- роль | Атеро- скле- роз |
| 1 | 0,16 | 0,22 | 0,360 | 0,84 | 1,64 | 0,60 | 0,62 | 0,32 | 0,158 |
| 2 | 0,12 | 0,18 | 0,480 | 2,00 | 1,26 | 0,70 | 0,84 | 0,36 | 0,180 |
| 3 | 0,15 | 0,06 | 0,360 | 1,26 | 1,24 | 0,72 | 0,64 | 0,33 | 0,255 |
| 4 | 0,15 | 0,24 | 0,390 | 1,44 | 1,08 | 0,60 | 0,84 | 0,30 | 0,179 |
| 5 | 0,23 | 0,24 | 0,400 | 1,13 | 1,14 | 0,48 | 0,68 | 0,27 | 0,161 |
| 6 | 0,19 | 0,21 | 0,390 | 1,14 | 0,96 | 0,99 | 0,36 | 0,32 | 0,230 |
| 7 | 0,18 | 0,10 | 0,420 | 1,07 | 1,77 | 0,69 | 0,54 | 0,24 | 0,165 |
| 8 | 0,19 | 0,19 | 0,390 | 0,96 | 1,15 | 0,66 | 0,58 | - | 0,264 |
| 9 | 0,22 | 0,21 | 0,370 | 1,04 | 1,85 | 0,71 | 0,88 | 0,25 | 0,210 |
| 10 | - | 0,18 | 0,419 | - | 0,91 | 0,68 | 0,67 | - | 0,280 |
| 11 | - | 0,35 | 0,345 | - | 1,11 | - | 0,65 | - | 0,250 |
| 12 | - | 0,19 | 0,576 | - | 0,77 | - | 0,65 | - | 0,223 |
| 13 | - | 0,20 | 0,400 | - | 1,08 | - | 0,66 | - | 0,186 |
| 14 | - | 0,19 | 0,480 | - | 1,54 | - | 0,57 | - | - |
| 15 | - | 0,17 | 0,350 | - | 1,62 | - | 0,62 | - | - |
| 16 | - | 0,25 | 0,390 | - | 1,20 | - | 0,67 | - | - |
| 17 | - | 0,23 | 0,303 | - | - | - | 0,49 | - | - |
| 18 | - | 0,19 | - | - | - | - | - | - | - |
| $M \pm m$ | $0,175 \pm 0,012$ | $0,205 \pm 0,036$ | $0,408 \pm 0,03$ | $1,21 \pm 0,11$ | $1,28 \pm 0,08$ | $0,68 \pm 0,045$ | $0,65 \pm 0,031$ | $0,296 \pm 0,015$ | $0,27 \pm 0,02$ |
| P | | >0,05 | <0,01 | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 |

глицеролдегидрогеназы. Для большей наглядности на рис.23 показаны изменения активности вышерассмотренных ферментов.

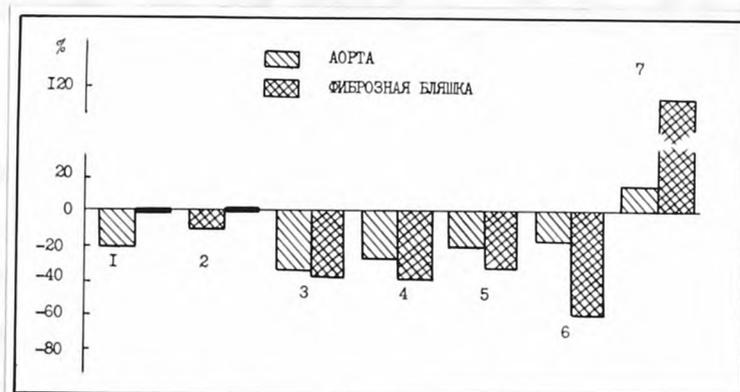


Рис.23. Изменение активности ферментов в стенке аорты при атеросклерозе: 1 - гексокиназа; 2 - альдолаза; 3 - α -глицерофосфатдегидрогеназа; 4 - лактатдегидрогеназа; 5 - малатдегидрогеназа; 6 - аспартат-аминотрансфераза; 7 - глицеролдегидрогеназа.

6.2. Активность ферментов миокарда

Для миокарда изменение каталитической деятельности ферментов при атеросклерозе несколько иное, чем для аорты. Так, активность гексокиназы в контроле составляет $0,97 \pm 0,19$ мкмоль НАДФ·Н/час.мг с колебаниями от 0,378 до 2,400 мкмоль НАДФ·Н/час.мг. У умерших с морфологическими проявлениями заболевания этот показатель равен $0,71 \pm 0,062$ мкмоль НАДФ·Н/час.мг, что на 26,8 % ($P < 0,05$) ниже контрольных значений (см.табл.24). Эти результаты согласуются с данными А.В.Капустина с соавт. (1977).

Активность альдолазы также снижается. Если в контроле она составляет $5,63 \pm 0,20$ мкмоль НАД·Н/час.мг, то у умерших с патологическими изменениями аорты и коронарных артерий данный параметр

на 39,4 % ($P < 0,001$) ниже и равен $3,41 \pm 0,23$ мкмоль НАД·Н/час.мг. Активность альдолазы в контрольной группе колеблется в небольших пределах - от 4,94 до 6,71 мкмоль НАД·Н/час.мг, тогда как при атеросклерозе - от 1,56 до 5,06 мкмоль НАД·Н/час.мг (см. таблицу 25).

α -глицерофосфатдегидрогеназная активность при атеросклерозе снижается до $1,6 \pm 0,130$ мкмоль НАД·Н/час.мг, что на 32,2 % ($P < 0,05$) меньше контрольных величин, причем наименьшие значения активности фермента (0,84; 0,96 мкмоль НАД·Н/час.мг) отмечаются у погибших вследствие тампонады сердца (см. табл. 26).

Активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы имеет лишь тенденцию к снижению. Этот показатель в контроле равен $2,81 \pm 0,23$ мкмоль НАД·Н/час.мг, при атеросклерозе - $2,55 \pm 0,42$ мкмоль НАД·Н/час.мг.

В активности лактатдегидрогеназы - фермента, занимающего особое место в обмене миокарда, также не отмечается достоверных изменений (см. табл. 28). Данный параметр в контроле в среднем составляет $38,1 \pm 5,29$ мкмоль НАД·Н/час.мг, при атеросклерозе - $42,8 \pm 2,31$ мкмоль НАД·Н/час.мг, то есть на 12,4 % выше. Однако у отдельных лиц со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, атеросклеротическим миокардиосклерозом он достигает 52,38; 56,52; 65,9 мкмоль НАД·Н/час.мг.

Активность малат-, глицеролдегидрогеназ и аспаратаминотрансферазы при атеросклерозе достоверно не изменяется. Так, в контроле активность малатдегидрогеназы составляет $28,25 \pm 2,72$, глицеролдегидрогеназы - $1,21 \pm 0,11$, аспаратаминотрансферазы - $1,55 \pm 0,18$ мкмоль НАД·Н/час.мг. При патологическом изменении сосудов данные показатели составляют соответственно $26,78 \pm 2,39$;

$1,28 \pm 0,08$; $1,37 \pm 0,08$ мкмоль НАД \cdot Н/час.мг. Для иллюстрации на рис.24 приводим изменения каталитической активности изученных ферментов.

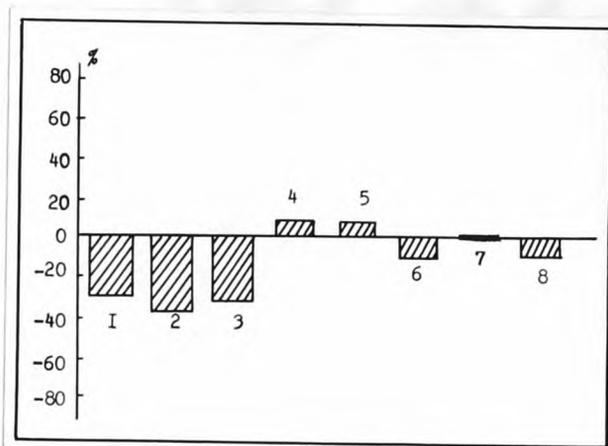


Рис.24. Изменение активности ферментов в миокарде при атеросклерозе: 1 - гексокиназа; 2 - альдолаза; 3 - α -глицерофосфатдегидрогеназа; 4 - лактатдегидрогеназа; 5 - малатдегидрогеназа; 6 - аспаратаминотрансфераза; 7 - глицеролдегидрогеназа; 8 - глицеральдегидфосфатдегидрогеназа.

6.3. Активность ферментов скелетной мышцы

В скелетной мышце наиболее низкой каталитической активностью из изученных ферментов обладает гексокиназа. В контрольной группе она составляет в среднем $0,522 \pm 0,060$ мкмоль НАД \cdot Н/час.мг с колебаниями от 0,205 до 0,90 мкмоль НАД \cdot Н/час.мг. При атеросклерозе этот показатель колеблется от 0,156 до 0,72 мкмоль НАД \cdot Н/час.мг (см. табл.24) и равен в среднем $0,355 \pm 0,044$ мкмоль НАД \cdot Н/час.мг, что на 32,0 % ($P < 0,05$) ниже.

Активность аспаратаминотрансферазы также снижается. Так, если в контроле данный параметр в среднем равен $1,15 \pm 0,15$ мкмоль

НАД·Н/час.мг, то у умерших с морфологическими проявлениями атеросклероза в сосудах - $0,59 \pm 0,039$ мкмоль НАД·Н/час.мг, или на 48,7 % ($P < 0,01$) ниже. Хотелось бы подчеркнуть резкое угнетение в мышцах реакции гликолитической оксидоредукции. В контроле активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы составляет в среднем $3,7 \pm 0,61$, а при атеросклерозе - $1,87 \pm 0,28$ мкмоль НАД·Н/час.мг, или на 49,5 % ($P < 0,05$) ниже. Принимая во внимание общую массу мышечной ткани, а также уникальность роли, выполняемой данным ферментом в обмене углеводов, его угнетение можно отнести к числу серьезных нарушений метаболизма при атеросклерозе. Не исключено, что активацией глицерофосфатдегидрогеназы (+88,3 %, $P < 0,001$) достигается равновесие катализа альдолазы. Достоверных изменений активности альдолазы, лактат-, малат- и глицеролдегидрогеназ при атеросклерозе не отмечается. Результаты изучения активности ферментов представлены на рис.25.

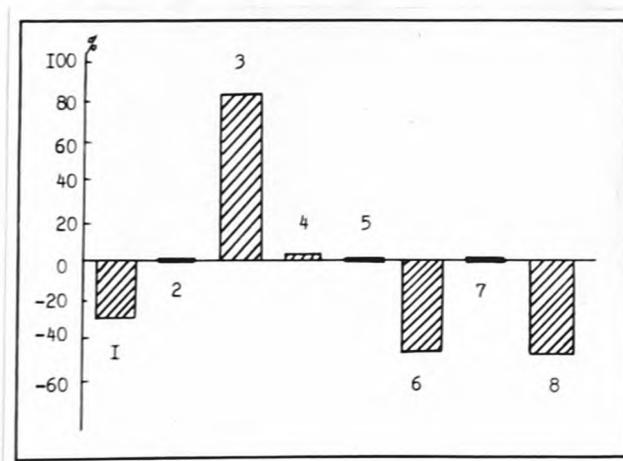


Рис.25. Изменение активности ферментов в скелетной мышце при атеросклерозе: 1 - гексокиназа; 2 - альдолаза; 3 - α -глицерофосфатдегидрогеназа; 4 - лактатдегидрогеназа; 5 - малатдегидрогеназа; 6 - аспартат-аминотрансфераза; 7 - глицеролдегидрогеназа; 8 - глицеральдегидфосфатдегидрогеназа.

6.4. Активность ферментов печени

Из полученных данных, графически изображенных на рис.26, видно, что активность гексокиназы, осуществляющей фосфорилирование гексоз и в первую очередь глюкозы, при атеросклерозе уменьшается на 85,2 % ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Активность фермента в контрольной группе колеблется от 0,12 до 0,98 мкмоль НАД·Н/час.мг, при атеросклерозе – от 0,018 до 0,18 мкмоль НАДФ·Н/час.мг.

Альдолазное расщепление фруктозо-1,6-дифосфата у умерших с морфологическими проявлениями атеросклероза достоверно не изменяется. Так, в контроле активность альдолазы равна $1,86 \pm 0,085$ мкмоль НАД·Н/час.мг, при атеросклерозе – $2,15 \pm 0,15$ мкмоль НАД·Н/час.мг.

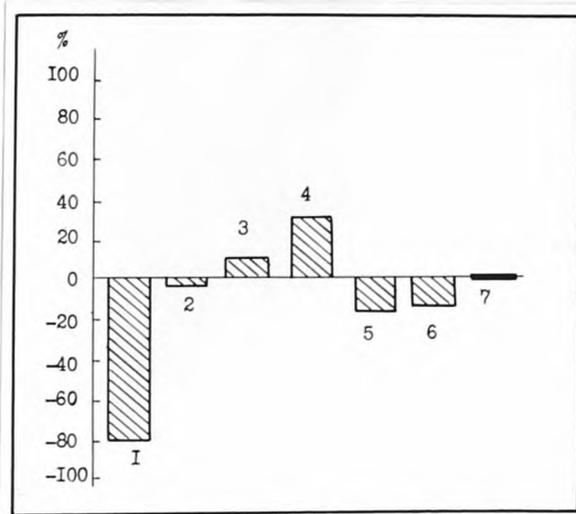


Рис.26. Изменение активности ферментов в печени при атеросклерозе: 1 - гексокиназа; 2 - альдолаза; 3 - α -глицерофосфатдегидрогеназа; 4 - лактатдегидрогеназа; 5 - малатдегидрогеназа; 6 - аспартатаминотрансфераза; 7 - глицеролдегидрогеназа.

Суммарная способность к реакциям дегидрирования НАД·Н в печеночной ткани при атеросклерозе лишь на 1,3 мкмоль НАД·Н/час.мг выше контроля и составляет в среднем 29,8 и 28,5 мкмоль НАД·Н/час.мг соответственно. Распределение дегидрирующей способности α -глицерофосфат-, лактат- и малатдегидрогеназ выглядит следующим образом: при атеросклерозе - 1:5:4, в контроле - 1:4:6. Это объясняется активацией лактатдегидрогеназы на 31,1 % ($P < 0,05$) и тенденцией к снижению малатдегидрогеназной активности - 17,26 %, ($P > 0,05$).

В активности аспаратаминотрансферазы и глицеролдегидрогеназы достоверных изменений нами не отмечается.

Итак, в печеночной ткани при атеросклерозе мы наблюдаем резкое угнетение активности гексокиназы, активацию лактатдегидрогеназы, однако выявленные изменения могут быть проявлением застойных явлений в печени в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности, которая имела место у 9 умерших.

В качестве примера изменений активности изученных ферментов приводим наблюдения.

У м е р ш а я Д., 29 лет (акт судебно-медицинской экспертизы № 236 от 30 января 1978 г.). Судебно-медицинский диагноз: колото-резаные раны туловища. Кровоизлияния в мягкие ткани. Внутреннее кровоотечение. Проникающие раны туловища с повреждением внутренних органов, кровоизлияния в ткань правого легкого. Кровоизлияния на внутреннюю поверхность левого желудочка сердца.

Наружный осмотр: под правой и над левой ключицей располагаются резаные раны длиной 6,5 и 5,0 см. На задней поверхности туловища в области 6 ребра по правой паравертебральной линии и в поясничной области справа видны еще две резаные раны.

Внутреннее исследование: органы грудной и брюшной полостей расположены правильно. В левой плевральной полости находится около 500,0 мл, а в брюшной полости — около 300,0 мл жидкой крови с рыхлыми темно-красными свертками. В сердечной сорочке небольшое количество желтоватой прозрачной жидкости. Сердце размерами 10 x 9 x 4 см, в полостях его немного жидкой, темной крови. Толщина мышц левого желудочка 1,4 см, правого — 0,2 см. Клапаны сердца и крупных сосудов тонкие, гладкие, блестящие. На внутренней поверхности левого желудочка видны точечные красно-синишные кровоизлияния. Венечные сосуды эластичные, внутренняя поверхность гладкая. Мышца на разрезе серо-красная, однородная. Внутренняя поверхность аорты гладкая. В просвете дыхательных путей жидкая темная кровь. Правое легкое воздушное, под плеврой видны кровоизлияния в виде сливающихся между собой пятен. Ткань легкого на разрезе серо-красного цвета с пятнистыми кровоизлияниями. По задней поверхности нижней доли левого легкого в верхнем отделе располагается рана общей длиной около 7,0 см. По ходу раневого канала видны кровоизлияния. Печень размерами 25 x 19 x 14 x 8 см. Поверхность ровная, капсула прозрачная, передний край заострен. По нижней поверхности правой доли печени располагается разрез длиной 10,0 см, глубиной 2,5 см. Консистенция органа упругая, ткань на разрезе бледно-коричневая, кровь из сосудов почти не выделяется. Почки размерами 10 x 5 x 2 см. В области ворот по внутреннему краю имеется разрез горизонтального направления длиной 1,0 см.

При судебно-химическом исследовании крови и мочи этилового алкоголя не обнаружено (выписка из акта № 377 от 8 февраля 1978 года).

Распределение активности ферментов (мкмоль НАД·Н/час.мг) в тканях умершей:

| | Аорта | Миокард | Скелетная мышца | Печень |
|--|-------|---------|--------------------|--------|
| Гексокиназа [‡] | 0,176 | 0,954 | 0,416 | 0,12 |
| Альдолаза | 1,78 | 5,26 | 19,54 | 1,79 |
| α-глицерофос- фатдегидрогеназа | 1,34 | 4,32 | 1,62 | 1,58 |
| Малатдегидрогеназа | 8,45 | 26,72 | 31,86 | 14,05 |
| Лактатдегидрогеназа | 10,44 | 37,24 | 28,94 | 11,49 |
| Аспаргатамино- трансфераза | 0,56 | 1,55 | 1,07 | 1,4 |
| Глицеролдегидро- геназа | 0,15 | 1,44 | 0,60 | 0,30 |
| Глицеральдегид- фосфатдегидрогеназа | 0,0 | 2,8 | 3,4 | 0,0 |

[‡] Активность гексокиназы дана в мкмоль НАДФ·Н/час.мг.

Итак, у погибшей Д. на вскрытии не было обнаружено атеросклеротических поражений коронарных артерий и аорты в виде фиброзных бляшек, не выявлено также признаков заболеваний внутренних органов. Смерть наступила быстро в результате несовместимых с жизнью повреждений.

Биохимическое исследование тканей умершей производилось через 12 часов после наступления смерти. Наибольшей активностью из изученных ферментов в аорте обладают лактат- и малатдегидрогеназы. Активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы практически не определяется. Самая низкая активность в аорте зарегистрирована у глицеролдегидрогеназы (0,15 мкмоль НАД·Н/час.мг). Активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы в миокарде составляет 2,8,

в скелетной мышце - 3,4 мкмоль НАД-Н/час.мг соответственно.

Для сравнения приводим наблюдение.

У м е р ш и й Т., 56 лет (акт судебно-медицинской экспертизы № 341 от 10 февраля 1978 г.). Судебно-медицинский диагноз: атеросклероз венечных сосудов, аорты, обширный миокардиосклероз. Отек легких. Жидкая кровь в полостях сердца. Полнокровие органов.

Внутреннее исследование: органы грудной и брюшной полостей расположены правильно. Легкие лежат свободно. В околосердечной сорочке немного прозрачной желтоватой жидкости. Сердце размерами 14 x 14 x 4 см, в полостях сердца жидкая темная кровь. Толщина левого желудочка 1,6 см, правого - 0,4 см, на створках левого атриовентрикулярного клапана атеросклеротические бляшки. Венечные сосуды костной плотности, при разрезе хрустят, просвет сильно сужен, сосудистая стенка легко отделяется от окружающих тканей. Мышца дряблая, на разрезе серая с плотными обширными белесыми рубцами. На внутренней поверхности аорты видны множественные атеросклеротические бляшки с явлениями кальциноза. Легкие тестоваты на ощупь, на разрезе ткань красно-бордовая, с поверхности разреза стекает большое количество сероватой жидкости. Печень размерами 28 x 18 x 13 x 8 см. Поверхность ровная, капсула прозрачная, ткань на разрезе темно-коричневая с бордовым оттенком, упругая, из сосудов выделяется жидкая темная кровь. Железы внутренней секреции в строении без особенностей. Почки размерами 12 x 6 x 3 см. Ткань на разрезе вишневая, анатомический рисунок выражен хорошо. Сосуды основания мозга ломкие, белесые. Повреждений при внутреннем исследовании не выявлено.

При химико-токсикологическом исследовании крови и мочи алкоголь не обнаружен (акт № 541 от 14 февраля 1978 г.).

На основании вышеизложенного следует заключить, что смерть последовала от острой сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся вследствие атеросклероза венечных сосудов, атеросклеротического кардиосклероза.

Ниже приводим активность ферментов (мкмоль НАД·Н/час.мг) в тканях умершего.

| | Аорта | Фиброзная бляшка | Миокард | Скелетная мышца | Печень |
|---|-------|---------------------|---------|--------------------|--------|
| Гексокиназа [†] | 0,172 | 0,184 | 0,672 | 0,378 | 0,06 |
| Альдолаза | 1,93 | 1,86 | 3,53 | 10,16 | 1,86 |
| α -глицерофосфат- дегидрогеназа | 0,896 | 0,82 | 1,38 | 3,54 | 3,60 |
| Малатдегидрогеназа | 6,86 | 4,76 | 26,22 | 35,02 | 11,96 |
| Лактатдегидрогеназа | 6,89 | 5,84 | 49,20 | 30,16 | 13,76 |
| Аспарататаминотранс- фераза | 0,636 | 0,30 | 0,78 | 0,43 | 2,84 |
| Глицеролдегидрогеназа | 0,19 | 0,37 | 1,15 | 0,58 | 0,21 |
| Глицеральдегидфосфат- дегидрогеназа | 0,0 | 0,0 | 2,5 | 1,8 | 0,0 |

[†] Активность гексокиназы дана в мкмоль НАДФ·Н/час.мг.

Эти два примера наглядно демонстрируют изменение активности ферментов в аорте с развитием атеросклероза. Мы видим, что у умершего с морфологическими проявлениями атеросклероза отмечается угнетение активности лактатдегидрогеназы: в неповрежденном участке аорты — на 34,0 %, в области фиброзной бляшки — на 41,1 %, тогда как малатдегидрогеназная активность значительно снижается только в бляшке — на 43,7 %. Аналогичный характер изменений наблюдается в активности α -глицерофосфатдегидрогеназы и аспарататаминотрансферазы. В бляшке эти параметры уменьшаются на 38,8 и 46,4 % соот-

ветственно. Активность глицеролдегидрогеназы увеличивается в фиброзной бляшке до 0,37 мкмоль НАД-Н/час.мг, то есть на 146,7 %. В миокарде умершего отмечается активация лактатдегидрогеназы на 32,1 %. Обусловлено это, по-видимому, развившейся в результате атеросклероза коронарных артерий гипоксией миокарда. В скелетной мышце наблюдается резкое возрастание активности глицерофосфатдегидрогеназы на 118,5 % и угнетение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы на 47,1 %. В печеночной ткани выявлено снижение активности гексокиназы на 50,0 % и повышение активности лактатдегидрогеназы на 20,1 % и аспартатаминотрансферазы на 102,9 %, что может быть следствием застойных явлений в печени в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Обобщая полученные результаты, отметим, что наибольшие изменения активности изученных ферментов наблюдаются в фиброзной бляшке, где происходит угнетение активности ферментов гликолиза (лактатдегидрогеназа), цикла трикарбоновых кислот (малатдегидрогеназа), ферментов, обеспечивающих координацию заключительных этапов углеводного обмена с липидным (α -глицерофосфатдегидрогеназа) и белковым (аспартатаминотрансфераза) обменами. Однако выделенные изменения имеют место и в визуально неизмененных участках аорты. Это, возможно, связано с изменением волокнистых структур, основного промежуточного вещества, пролиферацией гладкомышечных элементов, которые, с одной стороны, могут быть проявлением долипидной стадии атеросклероза (В.Анестиади, С.Руссу, 1973; В.Х.Анестиади, В.Т.Зота, 1977; А.М.Викерт, 1977; В.С.Мданов, 1977), а, с другой стороны, связаны с возрастом обследованных (К.Т.Волкова, 1952, 1966; О.А.Гурская, 1971). Вместе с тем снижение интенсивности окислительно-восстановительных процессов в тканях аорты

и явления гипоксии могут усугублять имеющиеся нарушения и способствовать развитию атеросклероза (А.М.Вижерт с соавт., 1982; Д.С.Саркисов, 1977). Резкая активация глицеролдегидрогеназы в области атеросклеротической бляшки свидетельствует об усилении утилизации глицерина. Его чрезмерное накопление, вероятно, связано с повышением активности липаз в местах отложения жиров.

Итак, во всех изученных тканях нарушается функционирование глицерофосфатного пульта, которое в скелетной мышце проявляется значительной активацией α -глицерофосфатдегидрогеназы. Это создает условия для избыточного синтеза липидов и, в частности, триглицеридов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема профилактики, диагностики и лечения атеросклероза - заболевания, являющегося самой грозной эпидемией века, весьма актуальна. Такие осложнения атеросклероза, как ишемическая болезнь сердца, нарушение кровообращения мозга и нижних конечностей, вывели его на первое место среди других заболеваний по летальности, инвалидности и числу потери трудоспособности.

В основе патогенеза атеросклероза лежат сложные нарушения обмена веществ, которые проявляются изменением количества и свойств липопротеидов плазмы, а также изменением самой сосудистой стенки (Е.И.Чазов, 1982). Однако нарушения обмена липидов часто сочетаются или бывают спровоцированы изменениями метаболизма углеводов (А.П.Мешков с соавт., 1979; Н.Г.Халтаев с соавт., 1980; с соавт., 1981). Как свидетельствуют экспериментальные исследования, при гиперхолестеринемии нарушается функционирование α -глицерофосфатного пункта - связующего звена углеводного и липидного обменов (И.В.Сидоренков с соавт., 1973; Ф.Н.Гильдиярова, 1973; V.K.Kalra, A.E.Brodie, 1974). Повышение содержания α -глицерофосфата в организме подопытных животных в результате перорального введения или же блокирования гликолиза на уровне глицеральдегидфосфатдегидрогеназы вызывает изменения в обмене холестерина (А.Д.Либерман, 1964), увеличение общих липидов и β -липопротеидов в тканях и сыворотке крови (З.М.Мданова, 1967). Все это ведет к развитию морфологических проявлений атеросклероза.

Как в эксперименте, так и в отдельных клинических наблюдениях при атеросклерозе отмечен дисбаланс в содержании нуклеотидных коферментов (НАД⁺, НАД·Н) и метаболитов (малат, оксалоацетат, глутамат, α -кетоглутарат), которые являются регуляторами обмена

веществ в клетке.

Цель нашей работы заключается в изучении состояния метаболизма углеводов и участков, связывающих его с липидным обменом (α -глицерофосфатдегидрогеназная редокс-система), в крови больных атеросклерозом и в тканях, в частности сосудистой стенке умерших людей с морфологическими проявлениями заболевания, для последующей выработки научно-обоснованных рекомендаций, направленных на устранение выявленных метаболических изменений.

Однако прежде, чем приступить к обследованию больных атеросклерозом, мы тщательно изучали содержание избранных метаболитов и активность ферментов в крови практически здоровых людей. В результате выявлена зависимость данных показателей от возраста и пола людей. Так, с возрастом увеличивается концентрация лактата и пирувата, снижается уровень глицерофосфата и диоксиацетонфосфата, а также активность α -глицерофосфат-, лактат- и малатдегидрогеназ. Активность ферментов у мужчин достоверно выше, чем у женщин.

Вместе с тем изученные показатели обладают определенной вариабельностью. Концентрация НАД^+ в среднем составляет $0,139 \pm 0,025$ мкмоль/мл с колебаниями от 0,036 до 0,325 мкмоль/мл, а уровень $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ - $0,035 \pm 0,003$, варьируя от 0,017 до 0,057 мкмоль/мл. Значительной вариабельностью обладает концентрация НАД^+ и $\text{НАД}\cdot\text{Н}$. Содержание $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ равно $0,032 \pm 0,005$ мкмоль/мл при коэффициенте вариации 56,25 %. Уровень НАД^+ в среднем составляет $0,111 \pm 0,012$ мкмоль/мл, но у отдельных лиц отмечается его низкая концентрация - 0,042-0,066 мкмоль/мл. Учитывая связь между снижением концентрации данного кофермента в крови и тканях с развитием атеросклероза (З.Х.Тенишева, 1970; А.А.Школенко, Г.С.Ольманский,

1978), этих людей можно, на наш взгляд, отнести в группу "риска" по поводу заболевания атеросклерозом. В крови отдельных молодых людей встречается высокое содержание α -глицерофосфата. В связи с атерогенным влиянием больших концентраций данного метаболита на организм (И.В.Сидоренков с соавт., А.Д.Либерман, 1964; З.М.Жданова, 1967) и повышением его уровня у больных ишемической болезнью сердца практически здоровых людей с высоким содержанием глицерофосфата можно, по-видимому, рассматривать как более подверженных атеросклерозу.

Сопоставление изученных показателей обмена при атеросклерозе с контролем (практически здоровые люди, приближающиеся по возрасту и полу к группе обследованных больных) выявило, что содержание свободного α -глицерофосфата — одного из необходимых компонентов липидов увеличивается на 46,0 % ($P < 0,01$) по сравнению с контролем. Наблюдается зависимость гиперглицерофосфатемии от тяжести проявлений атеросклероза коронарных артерий. У больных с частыми приступами стенокардии, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью II-A стадии уровень α -глицерофосфата выше, чем у больных с более легким течением ишемической болезни сердца, и составляет $0,52 \pm 0,059$ и $0,30 \pm 0,01$ микроль/мл соответственно. Повышение содержания α -глицерофосфата может быть результатом либо его избыточного синтеза, либо снижения потребления в построении триацил- и фосфолипидов. Наряду с этим α -глицерофосфат является энергетическим субстратом митохондрий и накопление его в крови можно связывать с низким потреблением митохондрий одной или нескольких тканей. Переход диоксиацетонфосфата в α -глицерофосфат с помощью α -глицерофосфатдегидрогеназы ускорен на 21,0 % ($P = 0,011$) при увеличении субстрата данного превращения на 42,9 % ($P < 0,05$).

Таким образом, пополнение фонда α -глицерофосфата в крови вполне допустимо за счет трансформации диоксиацетонфосфата. Возможно, одним из способствующих тому факторов является затруднение окисления фосфоглицеринового альдегида. Косвенным подтверждением угнетения активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы служит значительное снижение уровня пирувата в крови больных атеросклерозом. Концентрация данного метаболита убывает на 38,8 % ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Однако это может быть связано с ускорением превращения пирувата в лактат, содержание которого увеличивается при атеросклерозе на 23,0 % ($P < 0,05$). По-видимому, это связано с хронической ишемией миокарда и других тканей, прогрессирующей по мере развития атеросклеротического процесса. Так, у больных с частыми приступами стенокардии концентрация лактата на 52,0 % ($P < 0,05$) выше, чем при более легком проявлении коронарной недостаточности. Накоплению избыточного содержания лактата в крови способствует увеличение активности лактатдегидрогеназы, катализирующей реакцию восстановления пирувата в лактат, на 80,8% ($P < 0,001$). Усиление анаэробного гликолиза является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание необходимых концентраций АТФ (В. Sobel , 1974; L.H. Opie , 1976; R.H. Ylikahri , 1977).

О нарушении энергетики клеток у больных атеросклерозом свидетельствует резкое повышение концентрации малата - до $0,696 \pm 0,05$ и оксалоацетата - до $0,113 \pm 0,004$ ммоль/мл, что на 104,7 % ($P < 0,01$) и 56,9 % ($P < 0,05$) соответственно выше контрольных величин. Данные метаболиты являются важнейшими компонентами цикла трикарбоновых кислот - главного энергетического "котла" обменных превращений. Можно предположить, что гиперпродукция этих интермедиатов происходит в ишемизированных тканях. Однако

избыточные концентрации малата и оксалоацетата, циркулирующих в крови, через ингибирование ферментных систем ведут к нарушению метаболизма и в других тканях.

Активность ферментов определялась нами не в плазме, а в гемолизате крови в целях приближения представления о метаболическом состоянии крови как ткани. Выявлено, что у больных атеросклерозом активность изученных ферментов повышается. В наибольшей степени активируется лактатдегидрогеназа (80,8 %, $P < 0,01$), затем малатдегидрогеназа (33,3 %, $P < 0,01$) и α -глицерофосфатдегидрогеназа (21,0 %, $P = 0,011$), то есть для гемолизата характерна высокая способность к утилизации НАД·Н, хотя реальные акцепторы водорода в достаточном количестве имеются лишь для малат- и α -глицерофосфатдегидрогеназ. Вместе с тем в крови больных атеросклерозом происходит повышение содержания НАД·Н (56,3 %, $P < 0,01$). Накопление этого кофермента является ярким свидетельством снижения окислительных возможностей организма. Однако при атеросклерозе изменение фонда НАД носит более глубокий характер - уровень НАД⁺ снижается на 44,0 % ($P < 0,01$). У больных с частыми приступами стенокардии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II-A стадии концентрация данного показателя уменьшается более резко - на 55,0 % ($P < 0,01$). Такое снижение, возможно, связано с угнетением синтеза НАД⁺ ввиду дефицита АТФ, наблюдаемого при атеросклерозе (И.В.Неверов с соавт., 1980).

Низкий уровень кофермента может быть обусловлен также повышенным его распадом. Отмеченные изменения концентрации НАД⁺, значительное снижение его содержания дают основание рекомендовать для лечения больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца лекарственные препараты, действие которых направлено на повышение уровня этого кофермента в организме. Одним из них

является никотинамид, который, с одной стороны, является исходным продуктом синтеза НАД^+ , с другой — производные никотинамида ингибируют распад НАД^+ , увеличивая тем самым его концентрацию (С.Е.Северин, Л.А.Цейтлин, 1975; Г.З.Абакумов, П.И.Лукиенко, 1978).

Повышение содержания $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ и снижение уровня НАД^+ при атеросклерозе ведет к уменьшению отношения $\text{НАД}^+/\text{НАД}\cdot\text{Н}$ по сравнению с контролем на 59,9 % ($P < 0,01$). Вследствие этого ингибируется цикл трикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот. Пониженная окислительная нейтрализация ионов водорода уменьшает рН среды, что влияет на активность ферментов и некоторые функции клеток. В результате снижается количество АТФ (G.Momson, 1981; H.E.Morgan, 1982). Аккумуляция ионов водорода внутри клетки, а также лактата и малата вызывает повреждение лизосом и высвобождение протеолитических ферментов, которые разрушают протеиновые комплексы и мембраны органелл, нарушая функционирование клеток (R.Yorlin, 1980). Поэтому в условиях длительной ишемии необходимо применять средства, уменьшающие закисление среды.

Не менее важным, на наш взгляд, является высокое содержание в крови больных атеросклерозом окисленной формы другого кофермента — НАДФ . По сравнению с контролем оно возрастает до $0,44 \pm 0,038$ мкмоль/мл, то есть на 216,5 % ($P < 0,01$). Вместе с тем уровень $\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$ практически не изменяется. Избыточные концентрации НАДФ^+ создают условия для активации пентозофосфатного пути превращения глюкозы в тканях, хотя это не ведет к накоплению $\text{НАДФ}\cdot\text{Н}$. Возможно, это связано с его повышенным расходом в процессах липосинтеза или других реакциях. Ю.Н.Боринский, В.Н.Шляпников (1981) предполагают, что нейтральные жиры и холестерин, концен-

трируя в своем составе основную массу "нemetабoлизированных" молекул водорода, способствуют сохранению в организме кодегидрогеназ и других интермедиатов обмена в окисленном состоянии.

Очевидным клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий является инфаркт миокарда (А.С.Сметнев, И.В.Неверов, 1974). Согласно полученным нами данным, в гемолизате крови в первые 5 дней заболевания активность лактатдегидрогеназы снижается на 36,2 % ($P < 0,05$), малатдегидрогеназы - на 25,0 % ($P < 0,05$). На 10-15 день инфаркта миокарда активность этих ферментов практически возвращается к значениям, характерным для больных хронической ишемической болезнью сердца. Достоверных изменений в активности α -глицерофосфатдегидрогеназы не отмечено, хотя данный показатель имеет тенденцию к снижению. Угнетение активности изученных ферментов в гемолизате крови не носит выраженного характера и, очевидно, обусловлено их инактивацией в форменных элементах крови в результате токсико-резорбционного синдрома. Однако в плазме крови, по данным И.Н.Юренева, А.Б.Бейтутанова (1969), И.К.Филишова с соавт. (1980), Л.В.Картамышевой (1980), активность лактат- и малатдегидрогеназ повышается.

Содержание α -глицерофосфата и малата снижается в первые 5 дней инфаркта миокарда на 35,3 % ($P < 0,01$) и 49,7 % ($P < 0,01$) соответственно. На 10-15 день заболевания отмечается наибольшее уменьшение концентрации данных метаболитов: α -глицерофосфата - на 58,1 % ($P < 0,01$), малата - на 56,5 % ($P < 0,01$), затем уровень этих параметров начинает возрастать и на 26-30 день достоверно не отличается от контрольных величин. Содержание лактата и пирувата практически не изменяется на протяжении всей болезни. Наиболее выраженные изменения при инфаркте миокарда наблюдаются в

концентрации оксалоацетата (у 90 % обследованных). Уровень данного метаболита увеличивается на 37,2 % ($P < 0,01$) в первые 5 дней заболевания, на 10-15 день он возрастает на 153,98 % ($P < 0,01$), на 26-30 день концентрация оксалоацетата приближается к контрольным значениям. Столь значительные изменения содержания оксалоацетата, по-видимому, связаны с нарушением энергетических процессов в сердечной мышце, которые лежат в основе патогенетических механизмов инфаркта миокарда (R. Olson , 1969; В.Е. Sobel , 1975).

В гомеостазе организма кровь с ее многоплановой функцией, безусловно, играет исключительную роль, но она не дает достаточно полной картины происходящих в нем при атеросклерозе изменений. Изученная нами активность ферментов углеводно-липидного обмена в тканях умерших лиц позволила расширить наши представления о состоянии метаболизма при данном заболевании.

В аорте - месте ярких морфологических проявлений атеросклероза нами выявлено снижение активности окислительно-восстановительных ферментов. В неповрежденных участках аорты отмечается уменьшение активности лактатдегидрогеназы на 28,3 % ($P < 0,01$), малатдегидрогеназы - на 21,4 % ($P < 0,01$), α -глицерофосфатдегидрогеназы - на 33,0 % ($P < 0,05$). В фиброзной бляшке наблюдается еще большее снижение этих показателей - на 35,7 % ($P < 0,01$), 42,7 % ($P < 0,01$) и 36,2 % ($P < 0,05$) соответственно. Активность аспартатаминотрансферазы - фермента, расположенного на стыке обмена углеводов и аминокислот, значительно подавляется (59,98 %, $P < 0,001$) в области атеросклеротической бляшки, в то время как в визуально неизмененных участках аорты она достоверно не отличается от контрольных значений. Вместе с тем в бляшке наблюдается резкое повышение активности глицеролдегидрогеназы, которая в

2,2 раза ($P < 0,01$) превышает контрольные показатели. Это свидетельствует об усилении утилизации глицерина, избыток которого образуется в результате активации липаз в атеросклеротических бляшках (З.А.Адгамова, 1973; В.Анестиади, С.Руссу, 1973; F.Tischenderf, S.Curri, 1959). С другой стороны, в атеросклеротически измененной аорте сохраняется активность ферментов, катализирующих начальные этапы превращения глюкозы (гексокиназа, альдолаза). Активность лактатдегидрогеназы — фермента заключительного этапа анаэробного окисления, малатдегидрогеназы и других ферментов цикла трикарбоновых кислот (J.E.Kirk, 1960, 1961; L.B.Sorensen, J.E.Kirk, 1959) резко снижается. Поэтому в аорте, лишенной возможности получать энергию за счет окислительного фосфорилирования и гликолиза, путь утилизации глицерина является наиболее реальным.

В миокарде умерших с миокардиосклерозом и атеросклерозом коронарных артерий отмечается общая тенденция снижения активности ферментов приблизительно в одинаковой степени. Активность гексокиназы уменьшается на 26,8 % ($P < 0,05$), альдолазы — на 39,4 % ($P < 0,01$), α -глицерофосфатдегидрогеназы — на 32,2 % ($P < 0,05$). Активность лактатдегидрогеназы имеет лишь тенденцию к повышению, что, вероятно, связано с гипоксией миокарда в результате атеросклероза коронарных артерий.

Выявленная нами резкая активация α -глицерофосфатдегидрогеназы (38,3 %, $P < 0,001$) в скелетной мышце у умерших с морфологическими проявлениями атеросклероза является, по-видимому, компенсаторной реакцией организма, направлена на утилизацию избыточных концентраций фосфотриоз, возникающих в результате блокирования гликолиза на уровне

глицеральдегидфосфатдегидрогеназы в этой же ткани, на 49,5 % ($P < 0,05$). Значительное снижение активности гексокиназы - на 87,9 % ($P < 0,05$) и активация лактатдегидрогеназы - на 31,2 % ($P < 0,05$), возможно, связаны с застойными явлениями в печени вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Подводя итог клиническим наблюдениям и изучению аутопсийного материала, отметим, что при атеросклерозе наблюдаются глубокие нарушения метаболизма. Меняется нормальное взаимоотношение между липидным и углеводным обменами, проявляющееся повреждением в функционировании глицерофосфатного шунта в крови и тканях человека. Этому способствует угнетение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы. Значительный дисбаланс в уровне никотинамидных коферментов ведет к дисрегуляции многих энергетических и анаболических процессов и прогрессирует по мере развития атеросклероза. Выявленные нарушения фермент-субстратных систем, ответственных за сбалансированность углеводного и липидного обменов, очевидно, служат основой одновременного формирования патологических сдвигов в этих видах обмена без существенных в начале заболевания клинических проявлений. Все это имеет определенное значение с точки зрения выбора профилактических мероприятий, диагностических тестов и корректирующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. У практически здоровых людей отмечается зависимость изученных показателей метаболизма от возраста и пола: активность малат-, лактат- и α -глицерофосфатдегидрогеназ с возрастом снижаются, в то время как концентрация лактата, пирувата и диксиацетонфосфата повышается. У мужчин активность ферментов выше, чем у женщин. Отмеченные особенности следует учитывать при исследовании данных параметров у людей разного возраста и пола.

2. В крови больных атеросклерозом активность α -глицерофосфат-, лактат- и малатдегидрогеназ, а также содержание α -глицерофосфата, диксиацетонфосфата, лактата, оксалоацетата и малата по сравнению с контролем повышаются, а концентрация пирувата снижается.

3. При атеросклерозе в крови существенно изменяется фонд никотинамидных коферментов: уменьшается концентрация НАД^+ и увеличивается $\text{НАД}\cdot\text{Н}$, падает суммарное содержание окисленной и восстановленной форм НАД и значительно возрастает концентрация $\text{НАД}\cdot\text{Н}$.

4. Отмечается корреляция гиперглицерофосфатемии, снижение уровня НАД^+ в крови от тяжести проявлений атеросклероза. В целях установления выраженности метаболических нарушений и эффективности корректирующей терапии у больных рационально использование в качестве дополнительного теста определения в крови уровня НАД^+ , $\text{НАД}\cdot\text{Н}$ и α -глицерофосфата.

5. При атеросклерозе в стенке аорты в области фиброзных бляшек и в близлежащих участках наблюдается снижение активности глицерофосфатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, лактат-

и малатдегидрогеназ, однако изменения более выражены в области бляшки.

6. В атеросклеротической бляшке аорты установлена резкая активация глицеролдегидрогеназы, превышающая контрольные значения в 2 раза.

7. При атеросклерозе в тканях выявлено:

в миокарде - снижение активности гексокиназы, альдолазы и глицерофосфатдегидрогеназы;

в скелетной мышце - угнетение активности гексокиназы, аспаратаминотрансферазы и глицеральдегидфосфатдегидрогеназы и значительное повышение активности α -глицерофосфатдегидрогеназы;

в печени - подавление активности гексокиназы наряду с активацией лактатдегидрогеназы.

8. У больных инфарктом миокарда в крови с первых дней заболевания угнетается активность лактат- и малатдегидрогеназ, снижается концентрация α -глицерофосфата, диоксиацетонфосфата, малата, резко повышается уровень оксалоацетата. Возвращение к исходному уровню активности ферментов происходит к 10-15 дню болезни, а содержания метаболитов - к 26-30 дню.

9. Изменение функционирования фермент-субстратных систем в участках ветвления метаболических путей углеводов и липидов, углеводов и белков, а также фонда никотинамидных коферментов может рассматриваться как один из моментов формирования патохимического комплекса нарушения обмена углеводов и липидов, характерных для атеросклероза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практике проведения научных исследований и клинических наблюдений целесообразно использование унифицированного нами метода определения 12 метаболитов в небольшом объеме исследуемого материала. Метод обладает хорошей воспроизводимостью результатов, экономичен и прост в исполнении, зарегистрирован как рационализаторское предложение отраслевого значения, внедрен в практическую и научно-исследовательскую работу детской городской больницы № 8 г.Куйбышева, ЦНИИ Ереванского института усовершенствования врачей (приложение I, 2.1-2.3).

2. У больных атеросклерозом для суждения о глубине обменных нарушений, а также для назначения корректирующей терапии рекомендуется в качестве диагностического критерия определение содержания глицерофосфата, малата, оксалоацетата, НАД⁺ и НАД·Н, НАДФ⁺. Тесты используются в клиниках Куйбышевского медицинского института имени Д.И.Ульянова (приложение 2.2).

Л И Т Е Р А Т У Р А

Отечественная

1. Абакумов Г.З., Лукменко П.И. Влияние никотинамида, аденазина и никотинамидадениндинуклеотида на содержание НАД и НАД·Н₂ в печени и мозге интактных крыс при гипоксии. - Фармакол. и токсикол., 1978, т.41, № 5, с.601-604.
2. Адгамова З.А. Морфогистохимические исследования некоторых ферментных систем в аорте кроликов при экспериментальном атеросклерозе. - Автореф.дис. ...канд.мед.наук.-Л., 1973. - 22 с.
3. Алейникова Л.И., Твист-Малаш М.Д., Золотарев А.Е. Определение лактатдегидрогеназы и ее изоферментов при разных формах ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1973, т.ХIII, № 4, с.132-133.
4. Алексеев В.А. О некоторых аспектах углеводного обмена у больных атеросклерозом. - В кн.: Легочное сердце и атеросклероз. Куйбышев, 1977, с.12-20.
5. Алексеев В.А., Боринский Ю.Н. Некоторые данные о состоянии активности ферментов гликолиза в плазме крови при атеросклерозе в клинике и эксперименте. - Тез.докл. Куйбышев.обл.кардиол. конф. Куйбышев, 1974, с.88-89.
6. Алексеева А.С., Некрасова А.А. Изменение активности трансаминаз при атеросклерозе в эксперименте и клинике. - Cor et vasa, 1963, т.5, № 3, с.195-202.
7. Анестиади В.Х., Руссу С. Энзимы артерий и атеросклероз. - Клиншев: Штинца, 1973. - 131 с.
8. Анестиади В.Х., Зота Е.Г. Эластика, эластин и энзимы артерии при атеросклерозе и гипертонической болезни. - В кн.:

VI Всесоюзн. съезд пат. анатомов. Тез. докл. М.: Минздрав СССР, Всесоюзн. науч. мед. общество пат. анатомов, 1977, с. 73.

9. Аничков Н.Н. О распространении атеросклероза по данным секционного материала. - В кн.: Труды Лен. мед. вуза больницы им. Мечникова. - Л., 1935, с. 17-25.

10. Аптекарь С.Г., Вихерт А.М., Матова Е.Е., Галахов И.Е. Биохимическое и морфологическое изучение липидов плазмы крови и артериальной стенки, а также степени атеросклероза аорты и коронарных артерий при внезапной сердечной смерти. - В кн.: Внезапная смерть. М.: Медицина, 1982, с. 175-184.

11. Барт Б.Я. Ферментная диагностика ишемической болезни сердца. - В сб.: Вопросы кардиологии. М., 1974, вып. 4, с. 97-110.

12. Беляев М.Я. Изоферментный спектр сывороточной лактатдегидрогеназы в возрастном аспекте у практически здоровых людей. - Лаб. дело, 1981, № 3, с. 152-154.

13. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической профилактической и экспериментальной медицине. - М.: Медицина, 1967. - 303 с.

14. Бобкова В.М., Сиданова Н.М. и др. Концентрация циклического аденозинмонофосфата в плазме крови больных коронарным атеросклерозом и ее связь с характером метаболических расстройств. - Кардиология, 1980, т. XX, № 3, с. 87-91.

15. Боринский Ю.Н., Соленов В.В., Ладонко Н.А. Ферменты и субстраты гликолиза в лейкоцитах, сыворотке и крови больных в остром периоде инфаркта. - В кн.: Легочное сердце и атеросклероз. Куйбышев, 1977, с. 31-37.

16. Боринский Ю.Н. Значение некоторых особенностей обмена глюкозы в патогенезе гиперлипидемий при атеросклерозе у людей. -

Кардиология, 1980, т.20, № 3, с.111-112.

17. Боринский Ю.Н., Шляпников В.Н. Ионы водорода, важнейшие окислительно-восстановительные системы и жиры в проблеме атеросклероза и ишемической болезни сердца. - Там же, 1981, т.21, № 5, с.82-85.

18. Бурлакова Е.Б. Мембраны - надсистема метаболизма клетки. - В сб.: IV Всесоюз. биохим. съезд. Тез. докл. М.: Наука, 1979, с.89-90.

19. Быстрова В.А., Игнатова Р.К. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в СССР. - Тер. архив, 1974, т.46, № 6, с.58-64.

20. Вечерский Г.А. О гормонально-метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца. - Кардиология, 1978, т. XVIII, № 12, с.36-40.

21. Вихерт А.М., Матова Е.Е. Смерть от острой коронарной недостаточности и инфаркт миокарда в пожилом возрасте. - В кн.: Атеросклероз и коронарная недостаточность. Тбилиси, 1967, с.459-471.

22. Вихерт А.М., Джанов В.С., Матова Е.Е. Динамика развития атеросклеротических изменений в аорте и коронарных артериях у практически здоровых людей. - Арх. патологии, 1970, т.32, № 2, с.44-49.

23. Вихерт А.М. Эпидемиология ишемической болезни сердца. - В кн.: Инфаркт миокарда. М.: Медицина, 1971, с.66-69.

24. Вихерт А.М. Атеросклероз венечных артерий и коронарная болезнь сердца. - Тер. архив, 1973, т. XIV, № 12, с.107-110.

25. Вихерт А.М. Некоторые спорные вопросы в современных представлениях об атеросклерозе. - В кн.: VI Всесоюз. съезд

пат. анатомов. Тез.докл. М.: Минздрав СССР, Всесоюзн.науч.мед. общество пат.анатомов, 1977, с.70-71.

26. Вихерт А.М., Кцанов В.С. и др. Географическая патология атеросклероза. - М.: Медицина, 1981. - 215 с.

27. Вихерт А.М. Атеросклероз. - В кн.: Руководство по кардиологии. АМН СССР. М.: Медицина, 1982, т.1, с.417-443.

28. Волкова К.Г. Критические замечания к статье Е.Молжковича "Гиперпластический артериосклероз или атеросклероз". - Арх.патол., 1952, 14, вып.3, с.29-34.

29. Волкова К.Г. Атеросклероз - общее заболевание, а не изолированное поражение артериальных стенок.-Клин.мед.,1966, № 7, с.146-149.

30. Ганелина И.Е. Высшая нервная деятельность, обмен липидов и атеросклероз. - В кн.: Обмен липидов и атеросклероз. М.-Л.: Наука, 1965, с.140-161.

31. Ганелина И.Е. Ишемическая болезнь сердца и индивидуальные особенности организма. - Л.: Наука, 1975. - 44 с.

32. Ганелина И.Е. Ишемическая болезнь сердца. - Л.: Медицина, 1977. - 306 с.

33. Гасилин В.С., Пивоварова В.Н. и др. Сравнительное изучение углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза. - Кардиология, 1980, т. XX, № 4, с.15-19.

33а. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М.: Медицина, 1981. - 240 с.

34. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям.-М.: Медицина, 1964.-80 с.

35. Герасимова Е.Н. Изучение патогенеза атеросклероза на молекулярном уровне. - В кн.: Современные проблемы патогенеза

и терапии артериальной гипертензии и атеросклероза. Тез. докл. XXV годичной науч. сессии, посвященной 75-летию со дня рождения А.Л.Мясникова. М., 1975, с.49-50.

36. Герасимова Е.Н. Нарушение регуляции обменных процессов у больных коронарным атеросклерозом. - Кардиология, 1976, т. XVI, № 2, с.18-22.

37. Германов А.И., Кондурцев В.А. Лабораторная диагностика различных форм ишемической болезни сердца. - Лаб. дело, 1972, № I, с.3-7.

38. Гильмырова Ф.Н., Сидоренков И.В., Литвиненко Д.Т., Гулый М.Ф. Некоторые физико-химические свойства цитоплазматической α -глицерофосфатдегидрогеназы из скелетных мышц кроликов с атеросклерозом. - Вопр. мед. химии, 1973, т.19, № 5, с.468-471.

39. Гильмырова Ф.Н. Обмен глицерофосфата и состояние гликолитического пути превращения углеводов при экспериментальном атеросклерозе. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Воронеж, 1974. - 26 с.

40. Гильмырова Ф.Н., Радомская В.М., Сидоренков И.В. и др. Содержание некоторых окислительно-восстановительных ферментов и метаболитов в крови больных атеросклерозом. - Казан. мед. журн., 1977, 58, № I, с.37-38.

41. Гильмырова Ф.Н., Сидоренков И.В., Радомская В.М., Шпигель А.С. Биохимические предпосылки поражения сердца атеросклерозом в эксперименте. - Cor et vasa, 1977, № 19, с.327-333.

42. Горбачев В.В., Лившиц М.Б. Соматотропная функция гипофиза при атеросклерозе. - Клин. мед., 1976, № 8, с.105-108.

43. Горняк К.А. Окислительно-восстановительные ферменты в артериальной стенке при атеросклерозе. - В кн.: Труды IV Всесоюз. съезда пат. анатомов. М.: Медицина, 1967, с.84-86.

44. Грачева Г.В., Мишурова В.П. Сравнительная ценность определения сывороточных ферментов для диагностики инфаркта миокарда. - Тер.архив, 1970, № 8, с.64-65.
45. Гулий М.Ф., Сидоренков И.В., Литвиненко Д.Т., Гильмирова Ф.Н. Активность альдолазы та де гідрогенази α -глицерофосфату і 3-фосфоглицеринового альдегіду м'язів кроля за експериментального атеросклерозу. - Укр.біох.журн., 1972, т.44, № 2, с.214-216.
46. Гурская О.А. Некоторые возрастные особенности развития экспериментального атеросклероза по данным морфологического исследования. - Автореф.дис. ... канд.мед.наук.-Киев, 1971. -16 с.
47. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. - М.: Медицина, 1979. - 199 с.
48. Дерибас В.И., Фукс Б.Б., Шикли Г.С. Гистохимическое изучение эстераз и липаз в стенке аорты человека при атеросклерозе. - В сб.: Механизмы заболевания и выздоровления. Новосибирск, 1960, с.124-126.
49. Дезик Ю.И., Бирка И.И. Диагностическое значение определения активности некоторых сывороточных ферментов при различных формах инфаркта миокарда. - Врач.дело, 1974, № 1, с.14-17.
50. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. - Новосибирск: Наука, Сибир.отд., 1977. - 176 с.
51. Довгялю Д.Х., Тиховский В.Г. Некоторые цинк-содержащие дегидрогеназы при остром инфаркте миокарда. - Тер.архив, 1970, № 4, с.84-86.
52. Додонова Е.В., Иванова Н.Н. Определение белка биуретонным методом. - Биохимия, 1938, т.3, с.723-730.

53. Лданов В.С. Особенности морфогенеза прогрессирования атеросклероза коронарных артерий сердца. - В кн.: IV Всесоюз. съезд пат.анатомов. Тез.докл. М.: Минздрав СССР. Всесоюз. науч. общество пат.анатомов, 1977, с.85.

54. Лданова З.М. Сравнительное изучение обмена липидов у животных с экспериментальным атеросклерозом, вызванным холестерином, глицерофосфатом кальция и моноацетатом. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Куйбышев, 1967. - 13 с.

55. Луковский Г.С. Летальность больных ишемической болезнью сердца мужчин в возрасте 40-59 лет и некоторые основные факторы риска (по данным проспективного наблюдения). - Кардиология, 1982, т. XXII, № 1, с. 76-81.

56. Иванов В.Н. О роли окислительно-восстановительных процессов в этиопатогенезе атеросклероза. - В сб.: Актуальные вопросы биохимии и клиники атеросклероза. Матер. конф. Чита, 1973, с. 34-37.

57. Капустин А.В., Крыжановский В.Л. Содержание сахара, пиридиноградной и молочной кислот у больных ишемической болезнью сердца. - В сб.: Тез. докл. IV конф. кардиологов Белорусской ССР. Минск, 1975, с. 33-34.

58. Капустин А.В., Бельченко Д.И. и др. Морфологические и биохимические изменения миокарда при внезапной смерти от ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1977, т. XVII, № 8, с. 118-122.

59. Касаткина Л.В. Роль основного вещества артерий в патогенезе атеросклероза. - Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1969. - 36 с.

60. Касаткина Л.В., Седов Л.С. и др. Особенности нарушения углеводного обмена при атеросклерозе (клинико-экспериментальные

исследования). - В сб.: Современ. проблемы патоген. и терапии артер. гипертонии и атеросклероза. Б.М., 1974, с.68-70.

61. Касаткина Л.В., Пивоваров В.Н., Россельс А.Н., Крамер А.А., Кужарчук В.В., Матвеева Л.С. Состояние углеводного обмена и активность ряда гормональных факторов у больных ишемической болезнью сердца с коронарным атеросклерозом. - Вестн. АМН СССР, 1978, № 10, с.62-67.

62. Картамышева Л.В. Особенности метаболизма миокарда при инфаркте миокарда и возможности медикаментозной коррекции ишемических нарушений. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1980. - 15 с.

63. Кинле А.Ф. Лактатдегидрогеназа в диагностике скоропостижной смерти от острой ишемической болезни сердца. - Научн. труды Омск. мед. ин-та, 1975, № 118, с.67-69.

64. Климов А.Н. Некоторые вопросы патогенеза атеросклероза. - Кардиология, 1976, т.ХУІ, № 2, с.12-17.

65. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. - В кн.: Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1977, с.260-321.

66. Климов А.Н. Липиды и липопротеиды крови в возрастном аспекте и их связь с развитием атеросклероза у людей. - Вестн. АМН СССР, 1980, № 3, с.45-49.

67. Климов А.Н., Петрова-Маслакова Л.Г., Мамонтова И.Ф., Парфенова Н.С., Ковалева И.Р., Трифанов В.Ф. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом. - Вопр. мед. химии, 1982, вып.2, с.122-125.

68. Ковалев Ю.Р., Воробьева М.В. О некоторых показателях углеводного обмена при атеросклерозе венечных артерий. - В сб.: Сердце и сосуды в норме и патологии. Саранск, 1979, с.39-42.

69. Коваленко В.Н., Блажей Н.А. Типы гиперлипопротеидемий, свертывающая и фибринолитическая система крови у больных коронарным атеросклерозом. - *Здравоохранение Белоруссии*, 1979, № 10, с.15-16.

70. Колпакова Т.И. Участие ферментов пентозофосфатного пути превращения углеводов в механизме развития экспериментального атеросклероза. - Автореф.дис. ...канд.мед.наук. Куйбышев, 1967. - 14 с.

71. Коркушко О.В., Богацкая Л.Н., Бутенко Г.М., Григорова Ю.Г., Минц А.Я., Плачинда Ю.И. Взаимосвязь между выраженностью атеросклеротического кардиосклероза у пожилых и старых больных хронической ИБС и обменом липидов, углеводов и аутоиммунными реакциями. - В сб.: *Атеросклероз и возраст. Тез. докл. I Межинститут. советско-болгарского симпозиума*. Киев, 1979, с.47-48.

72. Коровников В.А. Ионный обмен у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (по данным радиоизотопного анализа). - *Тр. 2-го Моск.мед.ин-та*, 1979, 127, № 8, с.90-91.

73. Криворученко И.В., Никуличева Н.Г., Кукуй Л.М., Бермякова А.С., Трифанов В.Ф., Архипов О.П. Уровень липидов в крови по данным многократного исследования и особенности течения ишемической болезни сердца. - *Кардиология*, 1979, т. XIX, № 4, с.67-69.

74. Кручинина Н.А., Краевский Я.М. К вопросу о влиянии неврозов на развитие гипертензивной и ишемической болезни сердца. - *Кардиология*, 1971, т. XI, № 7, с.53-55.

75. Лаклин Г.Ф. Биометрия. 3-е изд. - Высшая школа, 1980. - 293 с.

76. Лангли В.З., Тихадзе А.К., Котелевцева Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз. - *Кардиология*, 1976, т. XVI, № 2, с.23-29.

77. Лангли В.З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления

липидов в изменении свойств клеточных мембран при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. - Кардиология, 1980, № 8, с.42-47.

78. Ланкин В.З., Вижерт А.М., Косых В.А., Тихадзе А.К., Галахов И.Е., Орехов А.М., Репин В.С. Ферментативная детоксикация супероксидного анион-радикала и липопероксидов в интиме и меди аорты при атеросклерозе. - Бюлл. экспер. биологии и медицины, 1982, № 2, с.48-50.

79. Левин А.И., Митриковская И.Г., Валеева Ф.М. Диагностическое значение различных лабораторных показателей при ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1971, т. XI, № II, с.119-121.

80. Либерман А.Д. Влияние глицерина и глицерофосфата на обмен холестерина в крови и тканях при экспериментальном атеросклерозе. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 1964. - 12 с.

81. Липовецкий Б.М., Шлимович П.Б. О взаимосвязи нарушений липидного и углеводного обменов с гиперинсулинемией при атеросклерозе коронарных артерий. - Кардиология, 1975, т. XV, № 7, с.101-106.

82. Липовецкий Б.М., Шлимович П.Б., Трифанов В.Ф., Сокина С.И., Матвеева И.М. Толерантность к углеводам, содержание иммунореактивного инсулина и соматотропного гормона в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца с нормальным и повышенным уровнем липидов крови. - Тер. архив, 1980, № 5, с.26-30.

83. Литвиненко Д.Т., Гулий М.Ф., Антоненко Р.Д., Солодова Е.В. О структуре цитоплазматической глицерол-3-фосфатдегидрогеназы при экспериментальном атеросклерозе кроликов. - Вопр. мед. химии, 1977, т. 23, № 5, с.638-642.

84. Лохвицкая А.Л. Влияние глицерина и глицерофосфата на интенсивность гликолиза в некоторых тканях и органах кроликов при экспериментальном атеросклерозе. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1965. - 13 с.

85. Мазур Н.А., Луков В.Н. Внезапная смерть от острой недостаточности. - Кардиология, 1976, т.ХVI, № I, с.27-31.
86. Маколкин В.И., Сыркин А.Л., Аллилуев И.Г., Вахляева В.Д., Памеранцев Е.В., Муаммор А., Сулшмов В.А., Шафринский Ю.А., Полои-ская М.Е. Метаболические проявления ишемии миокарда у больных с кардиологическим синдромом различного генеза. (Данные исследования лактата из коронарного синуса, теста предсердной стимуляции и коронарографии. - Там же, 1979, т.ХIХ, № II, с.52-56.
87. Малая Л.Т., Волков В.И., Аляви А.М. Инфаркт миокарда у лиц молодого возраста. - Клин.мед., 1976, № 4, с.26-33.
88. Мардашов С.Р. Биохимические проблемы медицины. - М.: Медицина, 1975. - 288 с.
89. Маркелова В.Ф., Залеская Ю.М., Листратенкова Э.Ф. Особенности влияния качественно различных углеводов на липопротеидный спектр и состав липидов крови экспериментальных животных. - Булл.экспер.биологии и медицины, 1976, № 4, с.413-415.
90. Малышева Л.В. Интенсивность тканевого дыхания некоторых органов при экспериментальной гиперхолестеринемии и атеросклерозе у кроликов. - Автореф.дис. ...канд.мед.наук. Смоленск, 1963. - 14 с.
91. Махкамова М.М., Шамакхудов Ш.Ш. Активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментный спектр в плазме и форменных элементах крови первичных доноров. - Мед.журн.Узбекистана, 1980, № 3, с.45-48.
92. Метелица В.И. Профилактика ишемической болезни сердца. - Тер.архив, 1974, № I, с.14-26.
93. Метелица В.И., Мазур Н.А. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца. - М.: Медицина, 1976. - 166 с.
94. Метелица В.И. Факторы риска. - В кн.: Профилактическая кардиология. М.: Медицина, 1977, с.52-85.

95. Мешков А.П., Сиднев Б.Н., Макаренко К.И., Саллин А.А. Вариантная (80-100 мг%) нормогликемия - фактор риска атеросклероза ? - В сб.: Атеросклероз как проблема геронтологии. Горький, 1979, с.24-28.
96. Мизно Л.Е. Некоторые закономерности изменения активности ферментного спектра сыворотки крови при ишемической болезни сердца. - Врач. дело, 1969, № 1, с.13-16.
97. Миценко М.Д. Использование биохимических методов контроля при эргометрии у больных атеросклерозом. - Кардиология, 1982, т.ХП, № 6, с.101-102.
98. Мишурова В.П. Некоторые аспекты энзимодиагностики ишемической болезни сердца. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1973. - 14 с.
99. Можайцева А.Г. Спектр активности сывороточных ферментов при ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1974, т.ХIV, № 2, с.120-123.
100. Можайцева А.Г., Шепотиновский В.И. Активность лактатдегидрогеназы и ее изоферментов, урскиназы при ишемической болезни сердца. - В сб.: Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии. Ростов-на-Дону, 1974, вып.3, с.101-102.
101. Мясников А.Л. К патогенезу инфаркта миокарда. - Кардиология, 1963, т.П, № 4, с.3-8.
102. Мясников А.Л. Нервно-эндокринные факторы при атеросклерозе. - М.: Медицина, 1969. - 192 с.
103. Наградова Н.Н. Изучение действия ортофенатролина на активность дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида из скелетных мышц кролика. - Биохимия, 1966, т.31, вып.1, с.42-49.
104. Неверов И.В., Новиков В.Т., Сайдуллаева М.Р. Изменение

содержания АТФ, АДФ и липидов при различных клинических вариантах ишемической болезни сердца. - Сов. медицина, 1980, № 10, с.9-12.

105. Оганов Р.Г., Метелица В.И. Актуальные проблемы практической кардиологии. - Кардиология, 1982, т.ХХІ, № 8, с.5-14.

106. Орлов П.А. Возрастные изменения углеводного обмена как фактор риска атеросклероза. - В кн.: Атеросклероз и возраст. Тез. докл. I Межинститут. советско-болгар. симпоз. Киев, 1979, с.33-34.

107. Орехович В.Н. Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. - М.: Медицина, 1969. - 396 с.

108. Панфилов Ю.А., Алексеев В.А. Состояние ферментов гликолиза в плазме крови при атеросклерозе и инфаркте миокарда. - В кн.: Вопросы биохимии и патоморфологии атеросклероза в эксперименте и клинике. Куйбышев, 1975, т.94, с.55-59.

109. Парина Е.В., Калиман П.А. Механизмы регуляции ферментов в онтогенезе. - Харьков: Вища школа, изд-во при Харьков. университете, 1978. - 202 с.

110. Перцева М.Н. Об участии катехоламинов в регуляции тексокиназной активности развивающихся мышц. - В сб.: Ферменты в эволюции животных. Под ред. Е.М.Крепса. Л.: Наука, 1969, с.94-102.

111. Покровский А.А. Ферментные спектры крови. - В кн.: Вопросы энзимопатологии. М.: Медицина, 1964, с.29-38.

112. Поллук И.И., Соловцова К.М. Углеводный обмен и типы гиперлипотеидемий у больных коронарным атеросклерозом. - Врач. дело, 1976, № 6, с.19-23.

113. Преймае Э.Я. Распространение некоторых факторов риска и их сочетаний при ишемической болезни сердца в Риге (эпидемио-

логические исследования). - Тер. архив, 1972, № 9, с.35-37.

114. Преимате Э.Я., Кованова Э.М. и др. Выявление в условиях поликлиники гиперлиппротеидемии и артериальной гипертензии как факторов риска ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1981, т. XXI, № 9, с.85-88.

115. Протасова Т.Н. Гормональная регуляция активности ферментов. - М.: Медицина, 1975. - 239 с.

116. Радомская В.М. Характеристика ферментсубстратных систем транспорта внемитохондриального водорода при экспериментальном атеросклерозе и гиперхолестеринемии. - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Горький, 1975. - 18 с.

117. Рубин В.И., Орлова Л.С. и др. Изменения некоторых метаболитов цикла трикарбоновых кислот и гликолиза в различной стадии атеросклероза. - Лаб. дело, 1979, № 7, с.434-435.

118. Рыбачук И.А., Денискин В.И. Фосфорно-энергетический обмен и окислительно-восстановительные процессы у больных атеросклерозом коронарных артерий. - Врач. дело, 1977, № 2, с.17-20.

119. Рыльников Ю.П. Изменение липидного и углеводного обмена в некоторых тканях при продолжительном введении сахарозы. - Кардиология, 1972, т. XII, № 3, с.112-116.

120. Рыльников Ю.П. Изменения углеводно-липидного обмена у кроликов при продолжительном введении лактозы и ее производных - глюкозы и галактозы. - Вопр. мед. химии, 1976, т. XXI, вып. 3, с.301-307.

121. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. - М.: Медицина, 1977. - 351 с.

122. Северин С.Е., Цейтлин Л.А. Биосинтез и расщепление никотинамидных коферментов в миокарде. - В кн.: Метаболизм миокарда. М.: Медицина, 1975, с.249-259.

123. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных исследованиях. - М.: Медицина, 1968. - 419 с.

124. Сидоренков И.В., Колпакова Т.И. Активность некоторых ферментов пентозофосфатного пути превращения углеводов при экспериментальном атеросклерозе, вызванном различными способами. - *Вопр.мед.химии*, 1967, т.13, № 5, с.535-538.

125. Сидоренков И.В., Гильмиярова Ф.Н. Влияние хронического отравления моноацетатом на обмен α -глицерофосфата в тканях животных. - *Биохимия*, 1969, т.34, № 6, с.1192-1195.

126. Сидоренков И.В., Гильмиярова Ф.Н. Влияние внутривенного введения моноацетата на обмен глицерофосфата. - В сб.: *Вопросы биохимии атеросклероза*. Куйбышев, 1969, с.20-25.

127. Сидоренков И.В., Гильмиярова Ф.Н. Нарушение гликолитической оксидоредукции и связанных с ней реакций в тканях кроликов при экспериментальной гиперхолестеринемии. - *Вопр.мед.химии*, 1970, т.16, № 3, с.250-253.

128. Сидоренков И.В., Гильмиярова Ф.Н. и др. Влияние глицерофосфата на некоторые стороны обмена веществ в живом организме. - *Фармакол. и токсикол.*, 1973, т.36, № 5, с.567-571.

129. Сидоренков И.В. Углеводы, липиды и атеросклероз. - В сб.: *Тез.докл. Куйбышев.обл.кардиол.конф.* Куйбышев, 1974, с.130-131.

130. Сидоренков И.В., Шляпников В.Н., Боринский Ю.Н. и др. Важнейшие ферменты и субстраты обмена углеводов при гипергликемии у животных с экспериментальным атеросклерозом. - В сб.: *Вопросы сердечно-сосудист.патологии*. Куйбышев, 1976, с.11-16.

131. Сметнев А.С., Неверов И.В. Проблемы патогенеза ишемической болезни сердца. - *Сов.медицина*, 1974, № 1, с.3-7.

132. Соколов Б.П., Потекаева С.А., Розинов Ю.И. Динамика активности трансаминаз и лактатдегидрогеназы сыворотки крови при остром инфаркте миокарда. - Кардиология, 1968, т.УП, № 6, с.87-90.

133. Степанов А.Д. Норма, болезнь и вопросы здравоохранения. - Горький: Волго-Вятск.кн.изд-во, 1975. - 280 с.

134. Степанян Е.П., Поспелова Е.П., Миталина Л.А., Михайлова И.Л., Кериман В.П., Барвынь В.Г., Клишдизе Н.Н. Некоторые аспекты изучения ферментного и изоферментного спектра крови при различных формах ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1978, т.ХУШ, № 6, с.115-119.

135. Тамаркина А.Д. Диагностическое значение некоторых ферментных тестов при инфаркте миокарда. - Тер.архив, 1965, т.37, вып.6, с.40-43.

136. Тарарак Э.М., Адгамова З.А. Изменение активности некоторых ферментных систем в аорте кроликов при развитии экспериментального атеросклероза. - Вестн.АМН СССР, 1973, № 12, с.33-35.

137. Тенишева З.Х. Влияние холестерина, глицерофосфата и монодоацетата на содержание окисленной и восстановленной форм нуклеинамидаденилднуклеотида в крови и некоторых тканях. - Автореф.дис. ...канд.мед.наук. Казань, 1970. - 16 с.

138. Титов В.И., Гасилин В.С. Особенности лабораторной диагностики инфаркта миокарда в пожилом и старческом возрасте. - В сб.: Тез.ХУП Всесоюзн.съезда терапевтов. М., 1974, с.275-276.

139. Ухов Ю.И., Строев Е.А. Изоферменты лактатдегидрогеназы в стенке некоторых крупных сосудов человека. - Кардиология, 1974, т.ХIV, № 6, с.116-117.

140. Фазилова А.В. Некоторые показатели углеводного обмена у больных атеросклерозом коронарных сосудов. - Мед.журн.Узбекистана, 1977, № 8, с.17-19.

141. Фатенков В.Н., Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М. и др. Метаболизм контролирующей системы и окислительно-восстановительный потенциал крови больных ишемической болезнью сердца. - В сб.: Тез. II Всерос. съезда кардиологов. Саратов, 1977, с.88-89.
142. Федоров И.В., Рыльников Ю.П., Лобова Т.М. Содержание липидов в крови и тканях животных при гиподинамии. - Кардиология, 1973, т. XIII, № 7, с.50-54.
143. Филлипов И.К., Титов В.Н., Маслова И.А. и др. Динамика активности ферментов и изоферментов сыворотки крови в ранние сроки инфаркта миокарда. - Лаб. дело, 1980, № 12, с.730-733.
144. Халтаев Н.Г., Мазур Н.А., Титов В.Н. и др. Факторы питания, липиды и липопротеиды. - Тер. архив, 1980, № 1, с.26-31.
145. Халфен Э.Ш. Ишемическая болезнь сердца. - М.: Медицина, 1972. - 334 с.
146. Халфен Э.Ш., Якушева И.А. и др. Фосфорные соединения и их метаболиты при ишемической болезни сердца. - Кардиология, 1974, т. XIV, № 8, с.124-126.
147. Ходжаев А.Х., Мирочник Л.М., Амирматов А.Э. Активность некоторых ферментов в лейкоцитах при атеросклерозе. - Врач. дело, 1974, № II, с.29-32.
148. Ходжакулиев Г.К., Авакова В.А. и др. Состояние липидного обмена при ишемической болезни сердца. - Здрав.охран. Туркменистана, 1979, № 6, с.5-8.
149. Хомулю П.С. Об изменениях белковолипидного состава сыворотки крови у кроликов при напряженной условнорефлекторной деятельности. - В сб.: Патол. физиология и эксперим. терапия. М., 1960, т.4, № 4, с.67-74.
150. Хомулю П.С. О роли нервной системы в развитии атеросклероза. - В кн.: Труды IV Всесоюз. съезда пат. анатомов. М.: Медици-

на, 1967, с.84-86.

151. Хомулю П.С. Атеросклероз, механизмы развития и принципы профилактики. - В кн.: Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Л., 1970, с.134-140.

152. Хомулю П.С., Амбросас И.В., Дмитриева Н.А., Марова И.П., Николаев В.И. О развитии атеросклероза при чередовании длительной электростимуляции отрицательных и положительных эмоциональных зон гипоталамуса. - Кардиология, 1980, т. XX, № 3, с.104-108.

153. Чазов Е.И. Проблемы борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. - Там же, 1973, т. XIII, № 2, с.5-11.

154. Чазов Е.И., Климов А.Н. Дислипипропротеидемия и ишемическая болезнь сердца. - М.: Медицина, 1980. - 309 с.

155. Чазов Е.И. Клеточные и молекулярные механизмы развития атеросклероза. - Тер. архив, 1982, № 5, с.7.

156. Шварц Л.С. Функциональная патология атеросклероза. - Саратов: Приволж. кн. изд-во, 1969. - 350 с.

157. Шепотинковский В.И., Микашинович З.И. Диагностическая ценность определения активности гексокиназы в лейкоцитах больных ишемической болезнью сердца. - Лаб. дело, 1979, № II, с.674-676.

158. Шестаков С.В., Грачева Г.В. Сравнительная ценность определения некоторых биохимических показателей для ранней диагностики ишемической болезни сердца. - В кн.: Коронарная болезнь сердца. Матер. симпозиума. Батуми, 1967 - Тбилиси, 1967, с.15-16.

159. Шестаков С.В., Грачева Г.В. Диагностическая ценность и критерии целесообразности использования некоторых биохимических показателей для ранней диагностики ишемической болезни сердца. - В кн.: Коронарная недостаточность и артериальная гипертензия. Калинин, 1969, с.42-46.

160. Школенко А.А., Ольшанский Г.С. Уровень никотинамидных коферментов в крови больных ишемической болезнью сердца с учетом тяжести заболевания и типов гиперлиппротеидемии. - В сб.: Сердечная недостаточность и аритмии при ишемической болезни сердца и некоторых других заболеваниях. Б.М., 1978, с.94-96.

161. Шпигель А.С. Тексокиназа тканей при атеросклерозе. - Автореф.дис. ... канд.мед.наук. Куйбышев, 1974. - 16 с.

162. Шутова Ф.К. К патогенезу нарушений холестеринового обмена. - В кн.: Вопросы патологии и физиологии сердечно-сосудистой системы. Труды III Всесоюз. конф. патофизиологов. М.: Медицина, 1963, с.104.

163. Шкварцабая И.К. Ишемическая болезнь сердца. - М.: Медицина, 1975. - 400 с.

164. Юренев П.Н., Бейтуганов Б.А. Сравнительная оценка активности лактатдегидрогеназы, изоферментов лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы при ишемической болезни сердца. - Тер.архив, 1969, № 11, с.23-29.

165. Якушева И.А., Архипова О.И. Изменение содержания никотинамидных коферментов в крови и выведение N -метилникотинамида с мочой при ишемической болезни сердца. - В сб.: Актуальные вопросы ишемической болезни сердца. Саратов, 1970, с.63-66.

Иностранная литература

1. Akinyanju P.A., Qureshi R.V., Salter A.J., Yudkin J. Effects of an atherogenic diet containing starch or sucrose on the blood lipids of young men. - *Nature*, 1968, v.218, N 5145, p.975-977.
2. Akkerman J.W. Regulation of carbohydrate metabolism in platelets. A review. - *Thromb.Haemost.*, 1978, v.39, N 3, p.712-724.
3. Albrink M.J., Man E.B. Serum triglycerides in coronary artery disease. - *Arch.Int.Med.*, 1959, v.103, N 1, p.4-8.
4. Apstein G.S., Gravino F., Hood W.B. Limitations of lactate production as an index of myocardial ischemia. - *Circulation*, 1979, v.60, N 4, p.877-883.
5. Bagger J.P., Toftegaard N.T., Henningsen P., Thomsen P. E.B., Eydjolfsson K. Myocardial release of citrate and lactate during atrial pacing-induced angina pectoris. - *Scand.J.Clin. Lab.Invest.*, 1981, v.41, N 5, p.431-439.
6. Beaumont J.L., Beaumont V. Les hyperlipidemies. - *Vie med.*, 1977, v.58, N 28, p.2529-2530;2533;2536;2539;2542.
7. Beisencherz G., Bücher Th., Garbade K. Glycerophosphate dehydrogenase from rabbit muscle. - In: *Methods in Enzymology*. Acad.Press, New York, 1955, v.I, p.391.
8. Belfiore F. Defects in enzyme regulation versus synthesis - cause of metabolic disorders. - *Enzyme*, 1980, v.25, N 2, p.132-137.
9. Belfiore F., Napoli E., Veechio L., Rauazzo A.M. Increased serum activity of beta-N-acetyl-glucosaminidase in atherosclerosis. - *Amer.J.Med.Sci.*, 1977, v.268, N 4, p.235-239.
10. Benditt E.P., Benditt Y.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. - *Proc.Nat.Acad.Sci.*

USA, 1973, v.70, p.1753-1756.

11. Berberian P.A., Fowler S. The subcellular biochemistry of human arterial lesions. I. Biochemical constituents and marker enzymes in diseased and unaffected portions of human aortic specimens. - *Exp.Mol.Pathol.*, 1979, v.30, N I, p.27-40.

12. Berkman F., Bhargava A.N. Experience with serum glutamic oxaloacetic transaminase. - *Canad.Med.Ass.J.*, 1959, v.80, N II, p.861-865.

13. Chapman J.B., Gibbs C.L. The effect of metabolic substrate on mechanical activity and heat production in papillary muscle. - *Cardiovasc.Res.*, 1974, v.8, N 5, p.656-667.

14. Chriske H.W., Smekal P.V., Hilger H.H. Die Enzymmuster von menschlichen Herzen bei verschiedenen Formen der koronaren Herzerkrankung. - *Intensivmed.*, 1974, Bd.II, N 6, S.370-375.

15. Di Febo G., Gorinaldesi R., Cornia G.L., Maccolini E., Luchetta L., Busca G. Modificazioni plasmatiche di alcune attività enzimatiche in corsodi di infarcto miocardico. - *Minerva cardiocangiol.*, 1974, v.22, N 7-8, p.543-551.

16. Fears R., Glenny H.P., Tredger J.A., Lindsay R. Sucrose-induced hypertriglyceridemia: relation to HDL-cholesterol and to physical fitness. - *Nutr.Repts.Int.*, 1981, v.24, N 5, p.909-917.

17. Frank-Piskorska A., Jung M., Bartnikowska E. Stezenia mleczonow we krwi zylnej w przebiegu choroby wiencowej. - *Pol.tyg.lek.*, 1978, v.33, N 25, p.985-987.

18. Fredrickson D.S., Levy R.J. Familial hyperlipoproteine-mia. - In: *The metabolic basis of inherited disease*. 3-rd ed. Ed. J.B.Starbury, J.B.Wyngaarden, D.S.Fredrickson. New York, 1972, p.531-614.

19. Friedman M., Rosenman R.H., Straus R., Wurm M. The re-

lationship of behavior pattern to the coronary vasculature. A study of 51 autopsy subjects. - Amer.J.Med.,1968,N 44,p.525-537.

20. Fruman I., Jackson D.A., Collier C.S. Lactic dehydrogenase versus glutamic oxaloacetic acid transaminase as a diagnostic test for myocardial infarction. - Amer.J.Med.Sci., 1959, v.237, N 6, p.768-770.

21. Gertler M.M., Leetma H.E., Saluste E., Rosenberger J.L., Guthrie R.G. Ischemic heart disease. Insulin carbohydrate and lipid interrelationships. - Circulation,1972,v.46,N I,p.I03-III.

22. Gordon E. Etiology of lactic acidosis. - Amer.J.Med. Sci., 1973, v.265, N 6, p.463-465.

23. Gotto A.M., Gorri G.A., Thompson J.R., Cole J.S., Trost R., Yeshurum D., De Bakey M.E. Relationship between plasma lipid concentration and coronary artery disease in 496 patients. - Circulation, 1977, v.56, p.875-883.

24. Grünert A. Hyperlaktatämia-Laktazidose. - Med.Welt, 1980, Bd.3I, N 2, S.52-56.

25. Grunstock D. Atherosclerosis and the refined carbohydrates. - Ecologist, 1977, v.7, N 9, p.362-365.

26. Haessler H.A., Ysselbacher K.Y. The metabolism of glycerol by intestinal mucosa. - Biochim.biophys.acta, 1963, v.73, p.427-436.

27. Haller H., Thiele P., Fritz Th., Hanefeld M., Schulze J. Hyperlipoproteinämien und Gefäßveränderungen. - Dtsch.Gesundheitsw., 1976, Bd.3I, N 4I, S.2225-2230.

28. Hanefeld M., Leonhardt W., Haller H. Coronary risk factors in adults: The influence of nutrition in early life. - Atherosclerosis, Berlin, 1977, v.4, p.I04-II3.

29. Havel R.J. High-density lipoproteins, cholesterol trans-

port and coronary heart disease. - *Circulation*, 1979, v.60, N 1, p.1-3.

30. Hecht A. Zur Bedeutung der Lipide im Krankheitsgeschehen der Arteriosklerose. - *Dtsch.Gesundheitsw.*, 1981, Bd.36, N 45, S.1881-1886.

31. Hochachka P.W., Storey K.B. Metabolic consequences of diving in animals and man. - *Science*, 1975, v.187, N 4177, p. 613-621.

32. Hohorst H.J., Kreutz F.H., Bücher Th. Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte. - *Biochem.*, 1959, Bd.332, S.18-46.

33. Jackson R., Gotte A. Hypothesis concerning membrane structure, cholesterol and atherosclerosis. - *J.Atheroscl.Rev.*, 1976, v.1, p.1-22.

34. Kalra V.K., Broolie A.F. Metabolic differences between the arteries of atherosclerotic susceptible and resistant pigeons. - *Biochem.Biophys.Res.Comm.*, 1974, v.61, N 4, p.1372-1378.

35. Karlicek V., Topolcan O., Sova J., Chudacek Z., Kucera M. Porucha sekrece insulínu jako rizikovy faktor v etiopatogenezi koronari ateriosklerozy. - *Plzen.lek.sb.*, 1976, suppl.N 35, p.69-73.

36. Kedziora H., Loo A., Golinski A., Cieslinska D., Kedziora J., Tkaczewski W. Myocardial infarction. Changes in concentrations of high-energy compounds and free aminoacids in erythrocytes. - *Atherosclerosis*, 1981, v.40, N 3-4, p.359-364.

37. Kimlova I., Malkova J., Bartos V., Visek V., Slouka V. Porusena sekrece inzulinu jako rizikovy, cinifed pro srdecni infarkt. - *Vnit.lek.*, 1978, v.24, N 8, p.761-765.

38. King J., Waind A.P.B. Lactic dehydrogenase activity in

acute myocardial infarction. - Brit.Med.J., 1960, N 5209, p. 1361-1363.

39. Kirk J.E. The adenylypyrophosphatase in organic pyrophosphatase and phosphamonoesterase activities of human arterial tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1959 , v.I4, N 2, p.I36-I38.

40. Kirk J.E. The isocitric dehydrogenase and TPN-malic enzyme activities of arterial tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1960 , v.I5, p.262-266.

41. Kirk J.E. The leucine aminopeptidase activity of arterial tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1960, v. 15, N 2, p.I36-I38.

42. Kirk J.E. The aconitase activity of arterial tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1961, v.I6, N I, p. 25-28.

43. Kirk J.E. Variation with age in the creatine phosphokinase activity of human aortic tissue. - J.Gerontol., 1962, v. 17, p.369-372.

44. Kirk J.E., Sorensen L.B. The aldolase activity of aortic and pulmonary artery tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1956, v.II, p.373-378.

45. Kirk J.E., Matske J., Brandstrup N., Wang J. The lactic dehydrogenase, malic dehydrogenase and phosphoglucosomerase activities of coronary artery tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1958, v.I3, N I, p.24-26.

46. Kittenger G.W., Wexler B.C., Miller B.F. Arteriosclerosis in the rat: aortic enzyme changes accompanying arterial pathology. - Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 1960, v.I04, N 4, p.616-618.

47. Klein H.H., Puschmann S., Schaper J., Nienaber C.,

Regitz V., Kreuzer H. Loss of nicotinamide coenzymes in ischemic -infarcted myocardium. - J.Mol.Cell.Cardiol., 1981, v.13, suppl. N 1, p.44.

48. Klingenberg M. Diphosphopyridine nucleotide (DPN). - In:Methods of Enzyme Analysis.New York-London,1963,p.528-538.

49. Kornberg A. Lactic dehydrogenase of muscle. - In: Methods in Enzymology, 1955, v.I, p.441-445.

50. Kothe K., Nussbaum R., Lehmann I., Romaniuk P., Bühm M., Parsi R.A., Porstmann W., Wagenknecht C. Isoenzymmuster der LDH und GOT im Serum bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzkrankheit. - Dtsch.Gesundheitsw., 1979,Bd.34,N II,S.782-785.

51. Kruh J. Биохимия. - М.: Медицина, 1979. - 510 с.

52. Kugler G. Myocardial release of lactate, inosine and hypoxanthine during arterial pacing and exercise-induced angina. - In:Lactate.Physiol.Methodol.and Pathol.Approach.Berlin, 1980, p.224-229.

53. Laborit H.

Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. - М.: Медицина, 1974. - 168 с.

54. Lehninger A.L. Биохимия. - М.: Мир, 1974. - 957 с.

55. Levcnen E., Raekallio J., Uotila U. Histochemical demonstration of some hydrolytic enzymes in atheromatous aortas. - Nature, 1960, v.188, N 4751, p.677-678.

56. Likoff M. Myocardial infarction in subjects with normal coronary arteriograms. - Amer.J.Cardiol.,1971, v.28, N 6, p. 742-743.

57. Lindner J. Morphologische und histobiochemisch Befunde am Bindegewebe bei arteriosklerotischen Frühveränderungen. -

Z.ges.inn.Med., 1978, Bd.33, N 17, S.582-589.

58. Lindner J., Grasedych K., Schütte B. New results on gas and collagen in atherosclerosis. - Atherosclerosis, Berlin, 1977, v.4, p.357-362.

59. Little D.J., Giles I.G., Poat P.C. Product - inhibition studies on phosphofructokinase isolated from the muscle of the common shore crab (*Carcinus maenas*). - Biochem.Soc.Trans., 1980, v.8, N 5, p.561-562.

60. Lojda Z., Felt V. The histochemistry of the dehydrogenase systems in the aortae of rabbits with experimental atherosclerosis. - Experientia, 1960, v.16, N 11, p.514-515.

61. Lopez A., Hedges R.E., Krehl W.A. Some interesting relationships between dietary carbohydrates and serum cholesterol. - Amer.J.Clin.Nutr., 1966, v.18, N 2, p.149-153.

62. Lust W.D., Passonneau J.V., Goldberg N.D. Reciprocal changes in 3',5'-cyclic AMP and 3',5'-cyclic GMP following electroconvulsive shock. - Fed.Proc., 1972, v.31, p.555.

63. MacManus J.P., Whitfield J.F. Mediation of the mitogenic action of growth hormone by adenosine 3',5'-monophosphate (cyclic AMP). - Proc.Soc.Exptl.Biol.Med., 1969, v.132, N 2, p.409-412.

64. Maier N., Haimovice H. Oxidative capacity of atherosclerotic tissue of rabbit and dog with special reference to succinic dehydrogenase and cytochrom oxidase. - Circulat.Res., 1965, v.16, N 1, p.65-73.

65. Manta J., Bedeleian D., Birzu O. Biochimia de l'atheromatose. Note VI. Sur les facteurs le limitation de la glycolyse et de la consommation de l'oxygene tissulaire dans l'atheromatose experimentall. - Rev.roum.biochim., 1964, v.1, N 1, p.11-17.

66. Marquie G. Effect of insulin in the induction and regression of experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. - Postgrad.Med.J., 1978, v.54, N 628, p.80-85.

67. Matzke J.R., Kirk J.E., Wang J. The lactic and malic-dehydrogenase activities of aortic and pulmonary artery tissue in individuals of various ages. - J.Gerontol., 1957, v.12, N 3, p.279-283.

68. McGill H.C., Geer J.C. The human lesion, fine structure. - In Evolution of the atherosclerotic plaque. Ed.R.J.Jones. Chicago:Univ.Press, 1973, p.193-233.

69. Mochizuki S., Neely Y. Control of glyceral-dehyde-3-phosphate dehydrogenase in cardiac muscle. - J.Mol.Cell.Cardi-ol., 1979, v.3, p.221-236.

70. Momsen G. Effect of increasing the intracellular ratio of NAD·H to HAD⁺ on human erythrocyte metabolism; New estimation of the turnover through the phosphoglycerate shunt. - Arch. Biochem.Biophys., 1981, v.210, N 1, p.160-166.

71. Morgan H.E. Энергетический обмен ишемического миокарда. - Тер.архив, 1982, № 5, с.7-8.

72. Mrhova O., Zemplyni T., Lojda Z. The effect of cholesterol-fat feeding on the activity of rabbit aorta dehydrogenase systems. - Quart.J.Exp.Physiol., 1963, v.48, N 1, p.61-66.

73. Newsholme E.A., Randle P.J. Regulation of glucose uptake by muscle. - Effects of anoxia, insulin, adrenaline and prolonged starving on concentrations of hexose phosphates in isolated rat diaphragm and perfused isolated rat heart. - Biochem.J., 1961, v.80, p.655-662.

74. Ochoa S. Malic dehydrogenase from pig heart. - In: Methods in Enzymology, 1955, v.1, N 4, p.735-739.

75. Olson R. Metabolic interventions on the treatment of infarcting myocardium. - *Circulation*, 1969, v.40, suppl.N 4m, p.195-201.
76. Opie L.H. Metabolic heart disease with special reference to carbohydrate metabolism in health and disease. - *Myocardial Failure.Int.Symp., Rottach-Egern/tegernsee*, 1976, Berlin, 1977, p.275-290.
77. Pietschmann H., Wiedermann G. Glutaminsäure-Oxaloesigsäure-Transaminase Bestimmungen im menschlichen Lebergewebe. - *Wien.Z.inn.Med.*, 1959, Bd.40, N 12, S.455-460.
78. Pojer J., Ninger E. Spurenelemente im Blut im Verlaufe des Herzinfarktes. - *Cardiologia*, 1960, Bd.37, N 3, S.149-161.
79. Pojer J., Sevela M., Ninger E., Tovarek J. Enzymatic pattern in myocardial infarction. - *Cardiologia*, 1960, v.36, N 3, p.145-161.
80. Proulx A., Doray M. Transaminases et autres systemes enzymatiques dans les maladies coronariennes. - *Union med.Canada Bull.*, 1960, v.89, N 7, p.823-830.
81. Rapoport S.M. Zur enzymatischen Regulation des Zellstoffwechsel. - *Molekularbiol.Med.Phil.Wissenschaftsentwickl., Essays*, Berlin, 1978, S.89-112.
82. Reinis Z., Heyrovsky A., Horakova D., Klimesova A., Reisenamre R. Hyperlipoproteinemie v epidemiologii koronari nemoci. - *Vnitr.lek.*, 1976, v.22, N 8, p.729-735.
83. Remme W.J., Krauss X.H., Storm C.S., Kruyssen H.A., van Hoogenhuyze D.C. Improved assessment of lactate production during pacing induced ischemia. - *J.Mol.Cell.Cardiol.*, 1981, v.13, N 1, p.76.
84. Roberts R. Diagnostic assessment of myocardial infarction based on lactate dehydrogenase and creatine kinase isoenzy-

mes. - Heart a.Lung, 1981, v.10, N 3, p.486-506.

85. Roberts W.C. Coronary arteries in fatal acute myocardial infarction. - Circulation, 1972, v.45, N 1, p.215-230.

86. Romics Z., Stützel M., Balazsi J., Varsanyi-Nagy M. Carbohydrate metabolism in various types of hyperlipoproteinaemia. - Acta med.Acad.Sci.hung., 1976(1977), v.33, N 3, p.225-232.

87. Rosenman R.H., Friedman M., Straus R., Wurm M. Coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study: A follow up two years. - J.Amer.Med.Ass., 1966, v.195, p.130-136.

88. Rosenman R.H., Friedman M., Venkins D., Straus R., Wurm M. Recurring and total myocardial infarction in the Western Collaborative Group Study. - Amer.J.Cardiol., 1967, v.19, p.771-777.

89. Rosenman R.H., Friedman M., Straus R., Jenkins D. Coronary heart disease in the Western Group Study: A follow-up experience of 4 1/2 years. - J.Chron.Dis., 1970, v.23, p.173-190.

90. Rubinstein Z.J., Maier N., Haimovici H. Slide histochemistry of enzyme activity in normal and atherosclerotic canine aorta. - Ann.N.Y.Acad.Sci., 1968, v.149, N 2, p.673-681.

91. Sandler M., Bourne G.H. Some histochemical observations on the human aortic wall in atherosclerosis. - Circulat.Res., 1960, v.8, N 6, p.1274-1277.

92. Sawe U., Erhardt L.R., Sjogren A. Pattern of enzyme activity following acute myocardial infarction with special reference to j-glutamyl transpeptidase. - Acta med.scand., 1976, v.199, N 3, p.217-221.

93. Schmechta H., Kopetz B. Das Verhalten der LDH-Isoenzyme in Myokard die chronisch ischämischen Herzerkrankungen des Menschen. - Dtsch.Gesundheitsw., 1978, Bd.33, N 28, S.1329-1331.

94. Schrade W., Biegler R., Böhle E. Über Veränderungen des

Blutfettsaurenhalts bei der Arteriosklerose und ihre Bedeutung für die Therapie. - Dtsch.med.Wschr., 1958, Bd.83, S.1349-1357.

95. Seethanathan P., Kurup P.A. Carbohydrate metabolism in the liver and muscle in rats fed a hypercholesterolaemic diet. - Atherosclerosis, 1970, v.II, N 3, p.463-472.

96. Shimamoto T. The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis. - Lab.Heart J., 1975, v.16, p.76-91.

97. Siest G., Bagrel A., Panek E., Galteau M.U., Batt A.M., Schiele F. Plasma enzymes. Physiological and environmental variations. - Proc. 2-nd Int. Colloq.: Automation and Prospective Biology. Pont-a-Mousson, 1972, Karger, Basel, 1973, p.28-38.

98. Smith E.B., Smith R.H. Early changes in aortic intima. - Atherosclerosis, 1976, v.23, p.119-136.

99. Snodgrass P.J., Wacker Warren E.C., Eppinger E.C., Valu B.L. Metalloenzymes and myocardial infarction. III. Lactic dehydrogenase activity of serum - a determinate diagnostic measure. - New Engl. J. Med., 1959, v.261, N 25, p.1259-1266.

100. Sobel B.E. Salient biochemical features in ischemic myocardium. - Circulat. Res., 1974, v.35, N 3, p.173-180.

101. Sobel E. Характерные биохимические особенности ишемизированного миокарда. - В кн.: Метаболизм миокарда. М.: Медицина, 1975, с.352-372.

102. Sorensen L.B., Kirk J.E. Variation with age in the fumarase activity of human aortic and pulmonary artery tissue. - J. Gerontol., 1956, v.II, p.28-32.

103. Stewart T.W., Warburton F.G. Serum lactic dehydrogenase estimations in myocardial infarction. - Brit. Heart J., 1961, v. 23, N 3, p.236-242.

104. Storey K.B., Hochachka P.W. Activation of muscle glycolysis: A role for creatine phosphate in phosphofructokinase regulation. - FEBS Lett., 1974, v.46, N 1, p.337-339.

105. Sutherland E.W., Oye J., Butcher R.W. The action of epinephrine and the role of the adenyl cyclase system in hormone action. - Rec.Progr.Horm.Res., 1965, v.21, p.623.

106. Temkin L.P. HDL cholesterol - fact and controversy. - Ariz.Med., 1979, v.36, N 8, p.613-617.

107. Tischendorf F., Curri S. Das Verhalten der Lipase in atherosklerotische Veränderten-Arterien vom muskularen Typ. - Acta histochem., 1959, Bd.8, S.158-166.

108. Toupin C. Etudes electrophoretiques et enzymatiques dans l'infarctus du myocarde. - Canad.J.Med.Technol., 1960, v.22, N 2, p.33-43.

109. Tremolieres J., Lowy R., Griffaton G. Metabolic effects of ethanol. - Proc.Nutr.Soc., 1972, v.31, p.107-115.
Jour R., Tal E., Shapiro B. d-Glycerophosphate as regulatory factors in fatty acid esterification. - Biochem. et Biophys. acta, 1964, 484, N 1, p.18-23

110. Vallejo C.G., Marco R., Sebastin Y. The association of brain hexokinase with mitochondrial membranes and its functional implications. - Europ.J.Biochem., 1970, v.14, N 3, p.478-485.

111. Van Der Laarse A., Dijkshoorn N.J., Hollaar L., Caspers Th. The isoenzyme activities of lactatedehydrogenase, α -hydroxybutyrate dehydrogenase, creatine kinase and aspartate aminotransferase in human myocardial biopsies and autopsies. - Clin.chim.acta, 1980, v.104, N 3, p.381-391.

112. Velican C., Velican D. The precursors of coronary atherosclerotic plaques in subjects up to 40 years old. - Atherosclerosis, 1980, v.37, N 1, p.33-46.

113. Verdouw P.D., Stam H., Remme W.J. Fundamental validity and clinical usefulness of myocardial lactate balance during ischaemia. A comparison with other biochemical markers. - Lactate.

Physiol.Methodol.and Pathol.Approach.Berlin,1980,p.207-223.

II4. Walli R.A. Interrelation of aerobic glycolysis and lipogenesis in isolated perfused liver of well-fed rats. - Biochim.biophys.acta, 1978, v.599, N 1, p.62-80.

II5. Warburg O., Christian W. Isolierung und Kristallisation des Proteins des oxidierenden Darungsferments. - Biochem.J., 1939, Bd.303, S.40-43.

II6. Williams R.J. Биохимическая индивидуальность основы генетотрофной концепции. - М.: Изд.иностр.литературы, 1960. - 295 с.

II7. Wroblewski F., Ross C., Gregory K. Isoenzymes and myocardial infarction. - New Engl.J.Med., 1960,v.263,N 11,p.531-536.

II8. Ylikahri R.H. Cardiac metabolism in myocardial ischaemia. - Ann.Clin.Res., 1977, v.9, N 3, p.102-111.

II9. Yncue S., Ohta M., Jizuka T., Murao S. Glucose tolerance serum insulin and lipid abnormalities in patients with coronary heart disease. - Jap.Heart J., 1975, v.16, N 6, p.670-682.

I20. Yorlin R. Болезни коронарных артерий. - М.:Медицина, 1980. - 335 с.

I21. Zemplenyi T., Hladovec J., Mrhova O. Vascular enzyme activity changes accompanying the induction of experimental atherosclerosis. - J.Atheroscler.Res., 1965, v.5, N 6, p.540-547.

I22. Zemplenyi T., Rosenstein A.J., Elevation of arterial phosphofructokinase activity associated with susceptibility to atherosclerosis in pigeons. - Atherosclerosis, 1975, v.21, N 2, p.167-177.

РСФСР:

Исполнителю И.И.И.
районного У.У. на одних
де У.У.

Отдел э.о. охраны

Детская городская
больница № 8

» 6 " января 1983 г.

№

г. Куйбышев
ул. Советской Армии 131-133

Приложение 2.1

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

метода определения уровня метаболитов и коферментов в крови, усовершенствованного Т.К.Бойко в ходе диссертационной работы на тему: "Содержание метаболитов и активность ферментов, расположенных в участках сопряжения углеводного и липидного обменов при атеросклерозе"

В течение двух лет в практической и научно-исследовательской работе Городской детской больницы № 8 для биохимического обследования больных используется унифицированный Т.К.Бойко с соавт. метод определения содержания в крови метаболитов и коферментов /лактат, пируват, малат, оксалоацетат, глицерофосфат, диоксиацетонфосфат, α -кетоглутарат, НАД⁺, НАД Н и др./.. Предложенный метод прост в выполнении, специфичен, обладает хорошей информативностью и позволяет определять концентрацию многих метаболитов в небольшом объеме биологического материала, что особенно ценно в педиатрической практике.

Главный врач городской детской
больницы № 8 г.Куйбышева

И.И.И.

М.Н.Нечаева

Секретарь парторганизации

И.О.Кулиш

М.М.Бакумтина

Председатель месткома

В.Л.Е.

В.Л.Емелина



» 6 " января

1983 г.

РСФСР
 Министерство здравоохранения
 Татарии
 Куйбышевского
 государственного
 медицинского института
 1982 г.

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

г. Куйбышев обл.
 фон. № 2-01-82

результатов диссертационной работы Бойко Татьяны Каюмовны на тему: "Содержание метаболитов и активность ферментов в участках сопряжения углеводного и липидного обменов при атеросклерозе"

Предложенное Т.К.Бойко определение содержания метаболитов / оксалоацетат, малат, глицерофосфат /, коферментов / НАД⁺, НАД•Н, НАДФ⁺, НАДФ•Н / в крови больных ишемической болезнью сердца применяется в клинике пропедевтики внутренних болезней Куйбышевского медицинского института с 1977 г. Данное исследование позволяет выявить характер метаболических нарушений у больных, служит дополнительным диагностическим критерием заболевания и дает возможность подобрать соответствующую коррегирующую терапию.

Для определения концентрации метаболитов и коферментов используется спектрофотометрический метод, усовершенствованный Т.К.Бойко в соавторстве с Ф.Н.Гильмияровой, В.М.Радомской, Л.Н.Виноградовой, зарегистрированный как рационализаторское предложение отраслевого значения /удостоверение № 0-1740/. Метод обеспечивает хорошую воспроизводимость результатов, информативен и экономичен во времени.

Главный врач клиник медицинского
 института, заслуженный врач РСФСР
 Секретарь парт. бюро
 Председатель месткома



Э.С.Ахмедзянова
 Н.А.Русинова
 Т.Н.Трусинева



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 ЕРЕВАНСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Ереван, 51, ул. Комитаса 49

тел. 23-71-34, 23-71-41

Исх. №

У-8/695

«10» августа 1978 г.

О Т З Ы В

О внедрении в практику методов, используемых в диссертационной работе Т.К.Хальмеевой "Содержание метаболитов и активность ферментов, расположенных на стыке обмена углеводов и липидов при атеросклерозе"

В течение ряда лет в биохимическом подразделении ЦНИЛ Ер.ГИУВ применяются модифицированные Т.К.Хальмеевой методы определения активности ферментов (глицеролдегидрогеназы, глицерофосфатдегидрогеназы) и содержания метаболитов (диоксиацетонфосфата, глицерина) в крови и тканях экспериментальных животных. Эти методические приемы освоены сотрудником ЦНИЛ нашего института на базе кафедры биохимии Куйбышевского медицинского института им.Д.И.Ульянова под непосредственным контролем Т.К.Хальмеевой. Модификации, внесенные автором в методы, способствовали сокращению количества биологического материала и реактивов. Экономичность, информативность, высокая воспроизводимость и точность методов послужили основанием для внедрения их в практику работы ЦНИЛ института.



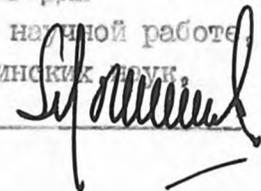
Ректор
 член-корр. АН Арм.ССР
 профессор

С.Х.Авдалбекян

Куйбышевский медицинский институт
имени Д.И.Ульянова



"УТВЕРЖДАЮ"

Директор по научной работе
доктор медицинских наук,
профессор 
Ю.И.Малышев

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПЛАН

внедрения в практику основных положений диссертационной работы БОЙКО Татьяны Каюмовны на тему: "Содержание метаболитов и активность ферментов в участках сопряжения углеводного и липидного обменов при атеросклерозе"

1. Результаты диссертационной работы Т.К.Бойко внедрены в практику здравоохранения. Унифицированный метод определения метаболитов в биологических средах используется в Городской детской больнице № 8 г.Куйбышева, ЦНИИ Ереванского института усовершенствования врачей /Приложение 2.1, 2.3/. Диагностические тесты определения концентрации НАД⁺, НАД[•]H, НАДФ⁺, глицерофосфата, оксалоацетата, малата в крови больных ишемической болезнью сердца применяются в клиниках Куйбышевского медицинского института им. Д.И.Ульянова /Приложение 2.2/.

2. План дальнейшего внедрения в практику результатов работы

| № пп | Наименование предложения | Где планирует-ся внедрение | Ответственный за внедрение | Сроки внедрения | Запись об извещении Специализированного совета о реализации внедрения |
|------|---|--|---|------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I. | Определение концентрации никотинамидных коферментов, глицерофосфата, оксалоацетата, малата в крови больных ИБС, мо- | Областной кардиологический диспансер г.Куйбышева | Главный врач Областного кардиологического диспансера В.И.Усенко | III квартал 1984 | |

I : 2 : 3 : 4 : 5 : 6

дифицированным
методом

2. Унифицирован- Биохимическая Главный тера- IV
ный метод оп- лаборатория певт ВСС до- квар-
ределения со- Дорожной боль- роги Б.И.Мов- тал
держания мета- ницы ст.Куйбы- шович 1984
болитов в био- шев
логических сре-
дах

Научные руководители:

профессор, д.м.н.

Г. Н. ГУЛЬМИЯРОВА

профессор, д.м.н.

В. Н. ФАТЕНКОВ

Соискатель

Т. К. БОЛКО

Начальник отдела по
изобретательству и
рационализаторству

Н. И. НАУМЕНКО



УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ 0-1740

ОТРАСЛЕВОГО
ЗНАЧЕНИЯ

(дата подачи)

В соответствии с пунктом № 75 Положения об открытиях, изобретениях и рационализаторских предложениях, утвержденного постановлением Совета Министров СССР от 21 августа 1973 года № 584, настоящее удостоверение выдано ХАЛЬМБЕЕВОЙ ТАТЬЯНЕ КАКМОВНЕ,

ГИЛЬМИГРОВОЙ Ф. Н., РАДОМСКОЙ В. М.
ВИНОГРАДОВОЙ Л. Н.,

на предложение, признанное рационализаторским и принятое МИНИСТЕРСТВОМ здравоохранения
РСФСР

(наименование предприятия,

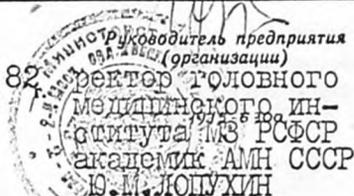
организации, когда)

к использованию

под наименованием: "УНИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАБОЛИТОВ В
КРОВИ"

(м. п.)

19 февраля 19 82





УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ 226

16.09.1980 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

Хальмеевой Татьяне Каюмовне, Радомской

(фамилия, имя, отчество)

Виктории Марковне, Гильмияровой Фриде Насы-

на предложение, признанное рационализаторским и принятое
ровне, Виноградовой Людмиле Николаевне

Куйбышевским медицинским институтом

(наименование предприятия,

им. Д.И. Ульянова

организации, когда)

16 сентября 1980 г.

к использованию

под наименованием Унифицированный метод опреде-
ления содержания метаболитов



Руководитель предприятия
(организации)

[Handwritten signature]