

*М.Ю.Коломоєць, Т.Я.Чурсіна, Є.П.Ткач,
В.М.Комісарик, С.М.Левицька*

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЕДНІТОМ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф.М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. На підставі дослідження морфофункціонального стану еритроцитів у 48 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з серцевою недостатністю у динаміці лікування встановлено та обґрунтовано можливості фармакологічної корекції порушень інсулінзв'язуючої функції, реологічних властивостей червонокривців, пероксидної їх резистентності за допомогою еналаприлу малеату (едніт, А.Т.«Геден Ріхтер», Угорщина), особливо за умов порушення толерантності до глюкози.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, толерантність до глюкози, морфофункціональний стан еритроцитів, лікування, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Вступ. Не викликає сумнівів факт участі еритроцитів у регуляції обмінних процесів у організмі. Мембрана еритроцитів подібна за будовою мембранам інших типів клітин і може, у загальних рисах, відображати стан мембран організму. За своїми фізико-хімічними властивостями червонокривці є чутливим та інформативним індикатором вираженості порушень кровообігу, що визначає важливість структурно-функціональних змін еритроцитів у патогенезі розладів гемоциркуляції у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), особливо за ускладнення її перебігу серцевою недостатністю (СН) або порушеннями толерантності до глюкози.

Питанням фармакологічної корекції порушених функцій еритроцитів приділяється все більше уваги дослідників. Тривалий час зусилля вчених зосереджувались лише на пошуках агентів, які пригнічують агрегацію еритроцитів. Із розвитком досліджень участі еритроцитів у процесах гемоциркуляції та їх розладах питання фармакологічної регуляції еритроцитарних функцій розширилося і значно переросло проблему впливу лікарських засобів тільки на агрегацію клітин. Група фармакологічних препаратів, які впливають на еритроцити, повинна включати засоби, що регулюють як агрегацію клітин, так і їх здатність до деформації, вплив на фібриноліз, стійкість до гемолітичних впливів, кисневотранспортну функцію. Всі ці проблеми знаходяться лише на початковій стадії свого вирішення і потребують подальшої розробки.

Це стосується і питання впливу лікарських засобів на гормонзв'язуючу активність еритроцитів. За гіпотези щодо участі еритроцитів у регуляції інсулінового балансу в організмі, існує можливість впливу лікарських препаратів на вуглеводний обмін шляхом зміни інсулінзв'язуючої активності червонокривців.

Медикаментозні засоби, які використовуються у лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, здатні впливати на різні ланки регуляції вуглеводного обміну. Наприклад, застосування β -адреноблокаторів або тiazидових діуретиків може супроводжуватись погіршенням толерантності до глюкози, що, безперечно, несприятливо впливає на стан серцево-судинної системи [12].

Сучасна тактика лікування кардіологічного хворого полягає у виборі оптимального препарату, завдяки якому досягається і позитивний гемодинамічний ефект, і нормалізація метаболічних процесів. З цього погляду найбільш перспективними вважаються інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Але не всі аспекти позитивної дії цієї групи препаратів можна вважати з'ясованими.

Мета дослідження. Вивчити вплив одного з інгібіторів АПФ еналаприлу малеату (Едніт А.Т."Гедеон Ріхтер", Угорщина) на певні параметри морфофункціонального стану еритроцитів за ІХС із СН для визначення ефективності дії препарату.

Матеріали і методи. За допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження було обстежено 48 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця, переважно зі стенокардією напруги II-III ф.кл., із СН II-III ф.кл. віком 45-65 років за критеріями Нью-Йоркської асоціації кардіологів.

Верифікацію ІХС здійснювали за клінічними критеріями (аналіз болювого синдрому, характер провокуючих його факторів, ефективність нітрогліцерину), даними електрокардіографічного, велоергометричного, ехокардіографічного, рентгенологічного методів дослідження. Не обстежувалися пацієнти з ожирінням, порушенням функціонального стану печінки, підшлункової залози.

Контрольна група складалась із 20 практично здорових осіб, які за віком і статтю статистично вірогідно не відрізнялись від групи досліджених хворих.

Стан толерантності до глюкози визначався на підставі результатів тесту толерантності до глюкози, проведеного за загальноприйнятою методикою (ВООЗ, 1989). Оцінювали тест за допомогою узагальненого критерію оцінки глікемічної кривої [6]. Функціональний стан еритроцитів вивчали за їх здатністю до деформації: індекс деформації (ІДЕ) - модифікованим Tannert і Lux (1981) (модифікація З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової) [11]; відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) - за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія (1963) у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [11]. Стан пероксидного окиснення ліпідів оцінювали за резистентністю еритроцитів до пероксидного впливу за методикою Н.О.Григорович, О.С.Мавричева [4], інсулінзв'язуючу функцію еритроцитів визначали за допомогою гісто(цито-)хімічної методики Л.І.Сандуляка [9].

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою спеціальних програм з використанням критерію вірогідності Стьюдента. Розрахунки проводились на мікрокалькуляторі "Електроніка МК- 61".

Результати дослідження та їх обговорення. Перед початком лікування хворі були розподілені на основну та контрольну групи. Пацієнти основної групи (20 хворих) на фоні диференційованої базисної терапії (діуретики, серцеві глікозиди, антиангінальні засоби) приймали едніт у добовій дозі $7,6 \pm 0,80$ мг (1-2 рази на добу впродовж 14 днів). Хворим контрольної групи (18) призначалась базисна терапія без едніту.

Аналіз показників, що характеризують морфофункціональні властивості еритроцитів у динаміці двотижневого лікування (табл.1), свідчить про достатньо виражений позитивний вплив едніту на здатність червонокривців до деформування, на стійкість цих клітин крові до пероксидних впливів.

Таблиця 1

Показники морфофункціонального стану еритроцитів за ІХС із СН II-III ФК в динаміці лікування (M±m)

Показник	Здорові особи n=20	Хворі			
		Контрольна група n=18		Основна група n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) (у.о.)	2,11±0,05	1,86±0,07 *	1,96±0,12	1,92±0,05 *	2,29±0,08 ** ***
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (у.о.)	1,38±0,02	1,57±0,04 *	1,49±0,06	1,63±0,04 *	1,46±0,06 **
Пероксидна резистентність еритроцитів (ПРЕ) (%)	4,60±0,50	9,48±0,77 *	8,52±0,68	10,18±0,64 *	6,85±0,19 ** ***

Примітки: *- розбіжності вірогідні в порівнянні з групою здорових осіб (p<0,05);
 ** - розбіжності вірогідні в порівнянні до і після лікування у хворих однієї групи (p<0,05);
 *** - розбіжності вірогідні в порівнянні між основною та контрольною групами після лікування (p<0,05).

Особливо цікавими для нас виявилися спостереження щодо впливу едніту на інсулінзв'язуючу спроможність еритроцитів. На підставі співставлення показників морфофункціонального стану еритроцитів хворі основної групи перед початком лікування були розподілені на дві підгрупи: А – з більшим ступенем зниження інсулінзв'язуючої активності еритроцитів, В – із менш значною вираженістю змін. Узагальнений критерій глікемічної кривої дорівнював у підгрупі А – 29,76 ± 1,03, у підгрупі В - 11,02 ± 1,15 .

Після лікування (табл.2) у хворих підгрупи А основної групи встановлено виражене збільшення інтенсивності забарвлення еритроцитів паральдегід-фуксином (що визначає стан їх рецепторного апарата та інсулінзв'язуючу ємність) і перерозподіл у циркулюючій популяції еритроцитів у бік краще сприймаючих забарвлення форм на фоні вірогідного зниження величини узагальненого критерію оцінки глікемічної кривої у ході тесту толерантності до глюкози з 29,76±1,03 до 20,47±1,98 (p<0,05). Це свідчить про поліпшення толерантності до глюкози у цих хворих, незважаючи на використання в комплексі лікування діуретиків (тіазидних, тіазидоподібних, петльових), які несприятливо впливають на метаболізм глюкози. Таким чином, використання інгібіторів АПФ доцільно і з метою превентивного попередження можливих

Інсулінзв'язуюча активність (ІЗАЕ) та пероксидна резистентність еритроцитів (ПРЕ) у хворих на ІХС із СН в динаміці лікування еднітом (M±m)

Групи обстежених	ІЗАЕ (у.о.)		ПРЕ (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хворі на ІХС, СН II-III ф. кл. (підгрупа А) з нормальною толерантністю до глюкози ($\delta < 15$) n=10	2,31±0,11	2,46±0,08	8,46±0,75 *	6,52±0,92 **
Хворі на ІХС, СН II-III ф. кл. (підгрупа Б) з порушеною толерантністю до глюкози ($\delta = 26-40$) n=10	1,70±0,09 *	2,11±0,07 **	11,58±0,86 *	6,92±0,78 **
Здорові особи n=10	2,57±0,09		4,60±0,50	

Примітки: *- розбіжності вірогідні в порівнянні з групою здорових осіб ($p < 0,05$);

** - розбіжності вірогідні в порівнянні до і після лікування у хворих однієї групи ($p < 0,05$).

несприятливих метаболічних ефектів діуретиків, які входять у комплекс лікування хворих на СН.

Зниження кількості трансформованих форм еритроцитів у мазках крові свідчить, на нашу думку, на користь безпосереднього мембранотропного (мембранопротекторного) ефекту едніту, що приводить до підвищення порогу окиснювального гемолізу (табл.2) та ймовірних позитивних змін рецепторного апарата клітини, що, можливо, сприяло збільшенню інсулінзв'язуючої активності еритроцитів.

Наведені дані свідчать про те, що за ІХС із СН використання в лікувальному комплексі едніту сприяє відновленню морфо-функціонального стану еритроцитів, особливо за умов порушення толерантності до глюкози.

Здатність еритроцитів до специфічного транспорту багатьох біологічно активних речовин у зв'язаному стані з білковими компонентами плазми, які асоціюють, в свою чергу, із зовнішньою поверхнею мембрани еритроцита, або у кон'югованій формі інтрацелюлярно, робить червонокрівець безпосереднім учасником багатьох регуляторних процесів, що реалізуються за вивільнення з еритроцита біологічно активних речовин у необхідному місці. З цього погляду цікавою є версія Л.І.Сандуляка [10] про те, що завдяки комплексуванню гуморальних факторів з еритроцитами, гуморальний регуляторний сигнал отримує направлення у конкретні ділянки мікроциркуляторного русла, до конкретних тканин, знаходить "адресність". Зміни ємності еритроцитарного "депо" щодо біологічно активних речовин, як і зміни реологічних

властивостей червонокривців, порушення яких впливає на здатність еритроцита проникати у дрібні ділянки кровоносного русла, призводить до зменшення його ролі в адаптаційній регуляції інтенсивності метаболічних процесів, що контролюються цими речовинами.

Виявлений у частини хворих ефект відновлення інсулінзв'язуючої активності еритроцитів під впливом едніту і позитивна динаміка з боку деяких параметрів, що характеризують структурно-функціональний стан червонокривців, відкривають нові позитивні якості препарату (своєрідну "еритроцитопротекторну" дію), деякою мірою пояснюють широко відомий позитивний вплив інгібіторів АПФ на стан вуглеводного обміну.

Аналіз даних літератури та власних спостережень дає нам підстави вважати можливими "важелями" позитивного впливу еналаприлу малеату на морфофункціональний стан еритроцитів та вуглеводний обмін наступні:

1. Зниження рівня нейрогуморальних пресорних факторів і підвищення рівня ендогенних простаноїдів: стабільного метаболіта простагландіна і простагландіна Е [1], володіючих вазодилатуючою та антиагрегантною дією.

Ефект простагландинів на окремі параметри функціонального стану еритроцитів має складний характер, включає модифікацію як ліпідної, так і білкової фаз мембрани. Під впливом простагландинів знижується здатність еритроцитів до агрегатоутворення, осмотичний гемоліз і гемоліз, що пов'язаний із дією активних форм кисню, зменшується спорідненість гемоглобіну до кисню, змінюється здатність до деформування [3].

2. Активація Na^+ , K^+ АТФ-ази [1].

Встановлено тісний кореляційний зв'язок між зниженням активності транспортних АТФ-аз і зменшенням здатності еритроцитів до деформування [3].

3. Підвищення рівня цГМФ [5].

Дослідження впливу цГМФ на еритроцити показало, що останній індуктує збільшення здатності до деформації, що пов'язано з модифікацією білкового цитоскелета, руйнування якого нівелює ефекти нуклеотиду [3].

4. Антиоксидантний ефект [7].

Однією з причин реорганізації мембран еритроцитів у хворих на ІХС із СН є суттєва інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (на фоні виснаження глутатіонової протирадикальної системи і супероксиддисмутази), що, згідно з сучасними поглядами, призводить до деградації структурних білків і ліпідів клітинних мембран, зниження активності мембранних ферментів, змін структури і властивостей гормонів і їх рецепторів [2]. Підтвердженням цих міркувань є зворотна кореляційна залежність між інтенсивністю забарвлення еритроцитів паральдегідфуксином (що визначає стан їх рецепторного апарата та інсулінзв'язуючу ємність) і концентрацією у червонокривцях малонового діальдегіду – кінцевого продукту процесів вільнорадикального окиснення ліпідів [8]. Медикаментозні засоби, що сприяють відновленню ліпопероксидного балансу, стабілізації мембран еритроцитів, підвищенню їх стійкості до пероксидних впливів, безумовно спроможні значно покращити функціональні властивості клітин, у тому числі – гормонзв'язуючу активність.

Зменшення активності ренін-ангіотензинової системи, секреції альдостерону під впливом інгібіторів АПФ знижує гіпокаліємічну відповідь на

інсулін [13] і тим самим поліпшує вивільнення інсуліну, індуковане глюкозою (у тому числі, і з червонокривця).

Висновки. Отримані результати демонструють перспективність подальшого вивчення впливу еналаприлу малеату (едніту) на морфофункціональні властивості червонокривців у ході тривалої терапії.

Література. 1. *Бабаджан В.Д.* Нейрогуморальные нарушения при рефрактерной форме гипертонической болезни, возможности медикаментозной коррекции эналаприла малеатом. // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України (Київ, 24-26 вересня 1998 р.). – Київ, 1998. – С.88-90. 2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.:Наука, 1972. – 252 с. 3. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Клетки крови и кровообращение / Под ред. О.М.Авакяна. – Ер.: Айтастан, 1985. – 400 с. 4. *Григоревич Н.А., Мавричев А.С., Бычкова Ю.Г.* Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов. АС 1704083 // Открытия. Изобретения. – 1989. – С.14. 5. *Запровальная О.Е., Степанова С.В.* Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз в динамике лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца.// Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. (Київ, 24-26 вересня 1998 р.). – Київ, 1998. – С.147-149. 6. *Ефимов А.С., Антомонов Ю.Г., Чернобров А.Д.* Применение способа оценки глюкозо-толерантного теста по обобщенному критерию при выявлении ранних стадий сахарного диабета в условиях всеобщей диспансеризации населения // Тер. архив. – 1987. – С.135-138. 7. *Ковалева О.Н., Шаповалова С.А.* Влияние эналаприла малеата на активность процессов липопероксидации и основные клинические показатели у больных гипертонической болезнью. // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України (Київ, 24-26 вересня 1998 р.). – Київ, 1998. – С.160-161. 8. *Коломоєць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І., Чурсіна Т.Я.* Эритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції. – Чернівці, 1998. – 238с. 9. *Сандуляк Л.И.* Эритроциты как депо и система транспорта инсулина // Докл. АН СССР. – 1974. - №4. – С.1020 – 1022. 10. *Сандуляк Л.И.* Свойство эритроцитов депонировать и транспортировать инсулин / / Успехи современной биологии. – 1987.–Т. 103, вып.2.– С.357 – 358. 11. *Федоров З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А.* Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендації Ленинград. НИИ гематологии и переливания крови. – Л., 1989. – 13 с. 12. *Филатова Н.П., Островская Т.П.* Лекарственные средства, используемые при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и состоянии углеводного обмена. В кн.: Профилактическая фармакология в кардиологии / Под ред. В.И. Метелицы, Р.Г. Оганова. – М.: Медицина, 1988. – 384 с. 13. *Ferranini E. et al.* Potassium as a link between insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system // J. Hypertens. - 1992. - V.10, Suppl. 1, P.5-10.

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології висловлює щире подяку А.Т. «Гедеон Ріхтер» за надану можливість роботи з даним препаратом.

SOME INDICES OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTES IN CASE OF ISCHEMIC HEART DISEASE WITH EARLY STAGES OF CIRCULATORY INSUFFICIENCY IN THE DYNAMICS OF TREATMENT WITH EDNIT

M. Yu. Kolomoiets, T. Y. Chursina, Ye. P. Tkach, V. M. Komisaryk, S. M. Levytska

Abstract. We have established and substantiated the possibilities of pharmacologic correction of the insulin-bound function, flow properties of erythrocytes, their peroxidation resistance with the help of Ednit [Gedeon Richter Hungary], especially under conditions of tolerance disbalances to glucose, on the basis of investigation of the morphofunctional state of erythrocytes in 48 patients with ischemic heart disease and cardiac insufficiency in the dynamics of treatment.

Key words: ishemic heart disease, circulatory insufficiency, tolerance to glucose, morphological and functional changes of erythrocytes, treatment, angiotensin converting enzyme inhibitors.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)