

Тсгаев Д.Х.,  
Ташкенбаева Э.Н.

## ВЛИЯНИЕ L - ОРНИТИН - L - АСПАРТАТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Самаркандский филиал (директор - проф. Ахмедов Ю.М.) РНЦЭМП, СамГосМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.), РМО Акдарья

В последние годы, как у нас в Республике Узбекистан, так и за рубежом широко дискутируется вопрос о важности бессимптомной гиперурикемии (БГУ) в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. Выявлена четкая зависимость между степенью риска сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и величиной уровня в крови мочевой кислоты (МК) [5,6]. Существование связи между нарушениями обмена МК и ССЗ признается не всеми [3,4,14], что определяет важность проблемы. В последние годы ряд исследователей предлагают для коррекции нарушенного обмена пуринов у больных ИБС с бессимптомной формой гиперурикемии назначать в комплексную терапию препарат Гепамерц [2,16]. Вместе с тем остается неясным, как влияет Гепамерц на метаболические процессы у больных ИБС с БГУ.

**Целью настоящей работы** явилась оценка состояния энергетического обмена, про- и антиоксидантной активности во взаимосвязи с уровнем урата в крови до и после приступа стабильной стенокардии (СС) у больных с бессимптомной гиперурикемией, леченных, с профилактической целью, препаратом Гепамерц.

**Материал и методы.** Исследования проведены у 91 больного с ИБС со стабильной стенокардией (СС) II-III функционального класса (ФК), в том числе 69 мужчин и 22 женщины. средний возраст 39,9±4,12 года.

Диагноз СС устанавливали на основании общепринятых критериев: наличии приступов болей в грудной клетке при физической нагрузке, показателей ЭКГ и ЭХОКГ. Больные методом случайной выборки были разделены на группы: 23 пациента с БГУ, 22 с БГУ и ИБС. 23 больных ИБС, но с уровнем МК крови в до приступный период в пределах контроля и 23 пациента, у которых было проведено лечение препаратом Гепамерц (L-орнитин -L- аспартат) фирмы Мерц (Германия) в дозе по 5г гранулята 2 раза в сутки в течение 2 недель, затем по 5 г в сутки в течение 3 мес. В сыворотке крови до и после приступа СС определяли концентрацию лактата (моль/л) и МК (мкмоль/л). В выделенных эритроцитах определяли активность супероксиддисмутазы [КФ. 1.15.1.1.] (СОД; ед/г Нв-гемоглобина), каталазы [КФ. 1.15.1.1.] (КТ, ед/г Нв), глутатионпероксидазы [КФ. 1.1.1.9] (ГП нмоль/мин/г Нв), глутатионредуктазы [КФ. 1.6.4.2.] (ГР, нмоль/мин/г Нв), глутатионтрансферазы [КФ.2.5.1.18] (ГТ, нмоль/мин/г Нв), глюкозо-6- фосфат дегидрогеназы [КФ. 1.1.1.49.] (Г-6- ФДГ, нмоль/мин/мг белка), содержание глутатиона (Г-SH,

нмоль/мг белка, а в липидном экстракте - уровень заеновых коъюгатов (ДК 233, мэкв/мг липидов) и липофусцинподобного пигмента (ЛФП, ед. флуоресценции/мг липидов). Исследования проводили спектрофотометрическим методом на СФ-46 (Россия). Для контроля использовали кровь, полученную от 20 доноров (здоровых лиц), давших устное согласие на проведение исследований.

Результаты исследования обработаны статистически с применением критериев t- Стьюдента и непараметрических методов математического анализа. Достоверными считали результаты при P< 0,05.

**Результаты и обсуждения.** Анализы полученных результатов (таблица) показали, что БГУ как фактор риска развития ИБС, является важной причиной формирования приступов СС. У больных ИБС с БГУ более выражено, чем у больных без гиперурикемии (ГУ), нарушаются показатели энергетического обмена, процессов про- и антиоксидантной системы. В группах больных СС с БГУ вследствие нарушения доступа к мембранам эритроцитов кислорода происходит перегрузка дыхательной цепи НАД-Н<sub>2</sub> с последующим усилением генерации энзимами, сопряженными с убихиноном, активных кислородных метаболитов (АКМ) [12,15]. Последние способны повреждать фосфолипидные мембраны и белки в эритроцитах, внося определенный вклад, при нарушении процессов микроциркуляции, в запуск деструкции мембран эритроцитов и последующего фагоцитоза их нейтрофилами и моноцитами.

В условиях прогрессирующей снижения генерации митохондриями АТФ клетки используют для его выработки энергию, запасенную в макроэнергетических связях АДФ в результате реакции, катализируемой аденилат-киназой: АДФ+АДФ аденилаткиназа-Э АТФ+АМФ [13]. Уровень последнего увеличивается, что приводит к интенсификации реакций анаэробного гликолиза, для которых АМФ является активатором. Это позволяет клеткам в течении определенного промежутка времени поддерживать генерацию АТФ в эритроцитах. Поскольку эритроциты довольно хорошо обеспечены богатыми энергией связями, торможение анаэробного гликолиза наступает лишь по мере накопления в них конечного продукта этого процесса лактата. У больных ИБС без ГУ молочная кислота увеличивается в крови, по сравнению с контролем и данными до приступа (таблица). Закисление в мембранах эритроцитов в силу гипоксии, наряду с увеличением уровня АМФ, способствует усиленному катаболизму его до гипоксантина. Этот процесс при ишемии протекает по- стадийно. На

начальном её этапе усиливается гидролитическое дезаминирование АМФ в инозинмонофосфат (ИМФ), в результате реакции катализируемой аденилатдезаминазой. Этот фермент способен активироваться при сдвиге рН в кислую сторону на фоне увеличений уровня его субстрата, т.е. АМФ. но при отсутствии резкого снижения содержания АТФ [7]. Данная реакция протекает и в физиологических условиях, и смысл её сводится, можно полагать, к предотвращению резкого закисления в мембранах эритроцитов и в тканях выделившимся аммиаком. Образовавшийся ИМФ в дальнейшем реутилизируется в АМФ в результате последовательных реакций, катализируемых адениласукцинатсинтазой и аденилосукциназой митохондрий эритроцитов. В условиях прогрессирующего во время ишемии снижения в эритроцитах уровня АТФ. ингибитора 5-нуклеотидазы, усиливается расщепление этим ферментом ИМФ до фосфорной кислоты и инозина. От последнего в дальнейшем в результате пуриноклеозид фосфоридазной реакции отщепляется остаток рибозы и образуется гипоксантин и рибозо-1-фосфат [8.12].

Прогрессирующее снижение содержания в клетках АТФ приводит к тому, что 5- нуклеотидаза начинает усиленно расщеплять и АМФ [11]. Этот процесс протекает и в физиологических условиях, но волнообразно и с небольшой интенсивностью. Смысл его заключается в регуляции базального кровотока в тканях. При снижении поступления кислорода к участку ткани и следующим за ним уменьшением генерации АТФ в митохондриях 5- нуклеотидаза, локализованная на цитолемме, расщепляет АМФ до аденозина, обладающего сосудорасширяющими свойствами. Этот нуклеозид поступает во внеклеточное пространство, расширяет просвет артериол, ухудшая доставку кровью кислорода в ткани, а вслед за этим и генерацию АТФ в клетках [7].

В условиях прогрессирующего снижения уровня АТФ. тормозящего аденилаткиназную реакцию, содержание аденозина в тканях увеличивается настолько, что этот нуклеозид начинает включаться в аденозиндезаминазную реакцию. Этому способствует сдвиг рН в кислую сторону, при котором увеличивается активность аденозиндезаминазы, как и активность аденилатдезаминазы. Образовавшийся инозин превращается в результате пуриноклеозидфосфоридазной реакции, как было отмечено выше, в гипоксантин.

Дальнейшее превращение этого азотистого основания может проходить двумя путями. В физиологических условиях большая часть гипоксантина реутилизируется в результате реакции катализируемой гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазой в ИМФ. который, как уже отмечено, превращается в АМФ. Для этого клетки должны быть в достаточной степени обеспечены

вторым субстратом этого фермента, фосфорибозилдифосфатом. Последний вырабатывается из рибозо-5-фосфата, генерируемого из глюкозы в пептоном цикле и АТФ в результате реакции катализируемой фосфорибозилдифосфаткиназой.

Содержание гипоксантина в тканях увеличивается до такого уровня, что он начинает усиленно окисляться до МК. Этот процесс с небольшой интенсивностью протекает и в физиологических условиях в результате реакции, катализируемой ксантин оксидазой (КсДГ). Отщепляется в результате нее от гипоксантина ионы водорода восстанавливают НАД. При некоторых патологических состояниях. в том числе при ишемии, происходит конверсия КсДГ в ксантиноксидазу. В процессе окисления последней гипоксантина и ксантина происходит восстановление НАД, а генерация АКМ и перекиси водорода. При взаимодействии их между собой в результате реакции Гарбер-Вейсса образуются гидроксильные радикалы способные повреждать ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембранных структур оболочек клеток и их органоидов. Конверсия происходит в результате отщепления протеолитическими ферментами от КсДГ фермента полипептидной цепи или окисления входящих в состав ее молекулы SH-группы. Ингибирование протеолитических ферментов не только уменьшает этот процесс но и снижает повреждающий эффект ишемии [9].

Объектом взаимодействия АКМ является фосфолипидная основа мембранных структур. Важно то, что большая часть арахидоната, ненасыщенной жирной кислоты, входящей в состав фосфолипидов мембранных структур и являющейся главным объектом «атаки» АКМ, окисляется до малонового диальдегида [10]. К одной стороне молекулы малонового диальдегида через связь Шифара присоединяется аминогруппа молекулы белка, к другой стороне - аминогруппа фосфатилэтанолamina. Образуется липофусциноподобный пигмент, конечный продукт перекисного окисления липидов. Чрезмерная липопероксидация ненасыщенных жирных кислот мембранных структур может привести к нарушению их функций. Существенно, что интенсивность перекисного окисления липидов может регулироваться на различных его этапах [1, 7]. Так. избыток супероксидных радикалов устраняется в результате реакции их дисмутации до перекиси водорода и кислорода, катализируемой супероксиддисмутазой (СОД) [15]. Сама перекись водорода расщепляется двумя ферментами: КТ, локализованной преимущественно в пероксисомах и ГП цитозола и митохондриальных клеток различных органов, в том числе и эритроцитах.

В этом отношении заслуживает внимания, что усиление метаболизма АМФ до урата, сопряженных с ним процессов генерации супероксидных радикалов и перекиси водорода, ли- попероксидации мембранных структур и обезвреживания перекисных соединений происходит уже во время ишемии [11.12], именно в группе больных с БГУ. Повреждением АКМ. генерируемыми КсО и другими источниками молекул ферментов антиперекисной защиты (СОД, КТ и ГП) может объяснить снижение их активности в мембранах эритроцитов у больных БГУ и в период обострения СС. С усилением вовлечения G-SH в реакции инактивации перекисных соединений, наряду с торможением активности ГР, ГТ и Г-6-ФДГ, можно связать снижение его уровня в мембранах эритроцитов у больных БГУ и особенно в период, приступа СС. Несмотря на это, МК, образовавшаяся из АТФ и поступающая из органов в кровь (большинство из печени), не накапливается в них, поскольку, можно полагать экскретируется с желчью и мочой. Этим же можно объяснить и увеличение у больных с БГУ в период приступа СС значительного повышения уровня ДК-233 и ЛФП (таблица). Концентрации МК в плазме крови увеличенная у больных с БГУ. еще в большей степени повышается у больных ИБС с БГУ во время приступа СС. Это можно также связать с развитием явлений лейкоцитарной инфильтрации кровеносных сосудов в участках ткани, подвергшихся ишемии, проникновением нейтрофилов и моноцитов к поврежденным структурам и их фагоцитозом. В процессе последовавшей за этим гибели фагоцитов возрастает интенсивность расщепления нуклеиновых кислот до АМФ, что в условиях развивающегося ранее лактоацидоза способствует его дальнейшему катаболизму до гипоксантина. Окисление последнего КсО и сопряженная с ним продукция АКМ у больных БГУ и ИБС во время приступа СС усиливается. Это выражается в еще большем увеличении в крови содержания МК. В крови еще более значительно угнетается активность СОД, что можно рассматривать как снижение защитной реакции организма, как следствие, усиленное образование КсО избытка супероксидных радикалов. Это еще больше увеличивает процесс пероксидации мембранных структур, в том числе в эритроцитах: содержание ДК-233 и ЛФП в эритроцитах у больных БГУ во время приступа СС еще в большей степени увеличивается. Чрезмерное увеличение уровня лакцидемии, интенсивности катаболизма гипоксантина до МК и сопрягается с ним экспрессия АКМ еще значительнее увеличивается в период приступа СС у больных ИБС с БГУ. Об этом свидетельствует более высокое чем до приступа СС. концентрация МК в плазме крови и наличие прямой корреляционной связи ( $r=0.86$  и  $0.91$ ) его с показателями экспрессии ДК-233 и ЛФП в эритроцитах крови, в группах больных ИБС без ГУ. Интенсивность свободнорадикальных процессов у

больных БГУ после приступа СС остается высокой вследствие низкой потенциальной емкости СОД и КТ, а также выраженного угнетения ГП, ГР, ГТ, Г-SH и Г-6-ФДГ. Можно полагать, что потребность в их повышении имеется, но в силу высокого уровня урата и лакцидемии эти ферменты антирадикальной защиты, наоборот, снижаются. Не исключено, что данное обстоятельство может быть связано с влиянием ГУ дефицитом в организме незаменимых аминокислот и предшественников в биосинтезе коферментов и другими факторами. Для восполнения аминокислотного дефицита нами с лечебнопрофилактической целью больным с БГУ назначили препарат Гена-Мерц. Проведенные наблюдения показали, что после 3 месяцев у больных с БГУ восстановились до контрольных значений уровень лактата, МК. Одновременно восстановились в эритроцитах ферменты СОД, КТ, ГП, GSH, ГР, ГТ, Г-6-ФДГ понизились до уровня контроля параметры, характеризующие интенсивность перекисного окисления липидов -ДК-233 и ЛФП. Можно полагать, что снижение урата при назначении препарата Гена-Мерц было связано с повышением транспорта и утилизацией АТФ, что в

| Показатели энергетического обмена и пуринов в сыворотке крови, про- и антиоксидантной активности в эритроцитах у больных с БУ четании с ИБС до и после приступа СС М+Г |                             |                |                       |                |                   |               |                   |
|--|-----------------------------|----------------|-----------------------|----------------|-------------------|---------------|-------------------|
| Показатели   | Контрольная (здоровые) п=20 | БУГ п-23       | БУГ+Г епа-Мерц п=23 / | Б ГУ+ИБС №22   |                   | ИБС №23       |                   |
|  |                             |                |                       | До приступа    | В период приступа | До приступа   | В период приступа |
| Лактаг   | 2,63+0,12                   | 3,63+0,12      | 2,89+0,14»            | 4,11+0,22'     | 6,12+0,33 Д'      | 2,87+0,11°    | 3,47+0,17 А       |
| Урат   | 280,53+11,85                | 12,36,35+17,15 | 287,61 + 13,06°       | 341,41 + 16,72 | 462,21+24,03 Д'   | 290,8+13,64-  | 358,74+15,78 А    |
| СОЛ  | 408,14+20,76                | 294,81+15,37   | 411,22+18,10'         | 241,74+12,77'  | 203,11+0,55 А'    | 355,13+14,91' | 321,08+14,60.. А  |
|  | 84,31+6,62                  | 59,09+2,28     | 85,40+4,49'           | 46,11+2,49'    | 37,39:1,73 Д°     | 73,35+3,76'   | 62,81+32,8' А     |
| ДК233  | 5,62+0,19                   | 7,82+0,36      | 5,38+0,26'            | 10,13+0,55'    | 14,82+0,69 Д'     | 6,14+0,36-'   | 1,68± О>3 3       |
| ЛФП  | 1,14+0,05                   | 1,54+0,08      | 1,09+0,06'            | 2,05+0,12'     | 3,13+0,18 Д'      | 1,38+0,06'    | 1,59+0,09: iA     |
| ГП   | 603,83+27,94                | 465,9+21,63    | 608,77+23,84'         | 346,63+16,28'  | 274,18+11,16 А'   | 501,14+19,54' | 441,25+20^67 Д    |
| G-SH   | 42,65+2,26                  | 31,50+1,45 i   | 43,51+1,96'           | 23,96+1,05'    | 19,42+1,13 Д'     | 37Д^М^        | 30,19^0,12А       |
| ГР   | 2,18+0,11                   | 1,49+0,73      | 2,26+0,12'            | 1,13+0,06.'    | 0,94+0,04 Д'      | 1,94+0,12'    | 1,63+0,09 А       |
| ГТ   | 1,71+0,09                   | 1,23+0,06      | 1,80+0,08°            | 0,87+0,04•     | 0,67+0,021 Д'     | 1,46+0,09'    | 1,20+0,05 А       |
| Г-6-Ф-ДГ   | 4,27+0,21                   | 3,35+0,17      | 4,35+0,33'            | 2,48+0,12' -   | Д. 75+0,07 Д':    | 3,96+0,14'    | 3,09+0,17 А       |

\*- P < 0,05 по сравнению с контролем; Д-Р < 0,05 по сравнению с данными до приступа; ' -P < 0,05 по сравнению с БУ.

свою очередь способствует усвоению креатина и ксантина и увеличению поступления в митохондрии необходимого количества АДФ для синтеза АТФ. Снижение ксантина ведет к уменьшению O<sub>2</sub> (супероксида) важных факторов активации КсО синтеза МК из ксантина и гипоксантина. О важности влияния Геп-Мерц на процессы образования O<sub>2</sub> с участием КсО свидетельствуют данные восстановления до контрольных значений показателей антирадикальной защиты СОД и КТ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что БГУ может быть важным фактором нарушения обменных процессов в организме и сопряжена с чрезмерной лигипероксидацией мембранных структур на фоне торможения функций антирадикальной системы играет важную патогенетическую роль в формировании ИБС и ангиальных приступов СС. Назначение с лечебно-профилактической целью препарата Геп-Мерц восстанавливает до контрольных значений процессы свободнорадикального окисления. //Клин.мед.- 2006 - №7 -с. 64-69.

антирадикальной защиты, через механизмы снижения уровня МК крови, что необходимо учитывать при проведении превентивных профилактических мероприятий у больных с БГУ и включения этого препарата в алгоритм лечения при мониторинге больных с риском развития ИБС.

Выводы. Имеется группа лиц с БГУ, которых необходимо включать в группу риска ИБС. Увеличение уровня МК крови у больных с БГУ ассоциируется с сниженной активностью антирадикальной системы и высокой интенсивностью процессов липопероксидации. Выявлено четкая зависимость между степенью повышения уровня урата в крови и ангиальными приступами у больных ИБС с БГУ. Выявленных больных с БГУ необходимо отнести к группе риска по ИБС, а повышенный уровень МК, лактата, нарушенный баланс в системе про- и антирадикальной защиты можно корректировать путем превентивного назначения препарата Геп-Мерц.

#### Литература

1. Аляви А.Л., Ташкенбаева Э.Н. Клинические особенности острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня в крови мочевой кислоты //Вестник врача-Самарканд 2009 -№5- с. 132-138.
2. Ташкенбаева Э.Н. Клиническая эффективность Аллопуринола и Геп-Мерца при нестабильной стенокардии с бессимптомной гиперурикемией. //Медицинский журнал Узбекистана Ташкент 2008,- №5- с. 20-25.
3. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Синдром инсулинрезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. //Тер.арх,- 2004 -№5- с. 51-56.
4. Округин С. А, Зеблов Ю.И, Гургенов А.Г., Тарганеева А.А. //Клин.мед.-2007- №9 - с.- 49-51.
5. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Ишемическая болезнь почек: течение, прогноз, возможности
6. Мухин Н.А., Моисеев С.В. Кобалова Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. //Тер. арх. -2004 - №6 - с. 39-46.
7. Arch J.R.S, E.A. Activities and some properties of 5-nucleotidase, adenosine kinase and adenosine deaminase in tissues from vertebrates and oververtebrates in relation to the control of the concentration and physiological role of adenosine //Biochem.J.-1978-Vol.174-P. 965-977
8. Buhl M.R. Purine metabolism in ischemic kidney tissue //Dan. Med. Bui. -- 1982. 29.-P. 497-515
9. Batteli M.G. Enzymatic conversion of rat liver xanthine oxidase from dehydrogenase (D-form) to oxidase (O-form). //FEBS Lett.- 1980,-Vol. 113.-P 47-51.
10. Зенко Н.К., Меньшикова У.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс: диагностика, терапия, профилактика. - Новосибирск. 1993-182 с.
11. Ланкин В.З., Тихазе А.Г., Коновалова Г.Г. и др. Экспериментальная и клиническая оценка антиоксидантной эффективности многокомпонентного антиоксидантного препарата. //Тер. арх.-2004-№8-с.10-15.
12. Лукьянова Л.Д., Дурченко А.М., Цыбина Т.А., Германова Э.Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью //Вестн.РАМН-2007-№2-с.3-15.
13. Миронова Г.Д., Качаева Е.В., Копылов А.Т. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. Структура канала, механизмы его функционирования и регуляции. //Вестн. РАМН 2007 - №2- с.34-43. ,
14. Кобанова Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота -маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений //Рус. мед. Журнал - 2002- №10- с.431- 436.
15. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. //Вест.РАМН -2001-№6-с.45-52.
16. Tashkentbaeva E.N. Evaluation of therapeutic efficiency of Allopurinol and Hepa-Merf. // Angbach Medical Journal.- Germany 2010-vol. 42 №3-P 50-55.