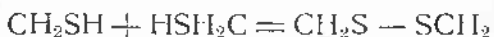


Из лаборатории патологической физиологии ТИЭМ и Казанского  
гос. медицинского института.

## Динамика изменения колебаний глутатиона при экспериментальных пороках сердца.

М. А. Ерзин.

Понимание механизма декомпенсации сердца требует знания как гемодинамических, так и протоплазмо-динамических факторов. Протоплазмо-динамические процессы интимно связаны с окислительно-восстановительными процессами. С этой точки зрения за последнее время придают большое значение глутатиону, как представителю термостабильной окислительно-восстановительной системы. После открытия Гопкинсом глутатиона появилось много работ, которые подтверждают важную роль глутатиона, как окислительно-восстановительного фермента. Целой серией исследований (Гопкинс, Кендаль, Гроссман) установлено химическое строение глутатиона, представляющего собой трипептид, состоящий из трех аминокислот: цистеина, глутаминовой кислоты и гликокола. Оказалось, что сульфидные группы SH глутатиона способны легко отдавать свой водород с превращением цистеина в цистин:



Гексапептид, присоединяя водород, вновь может восстанавливаться, образуя две молекулы глутатиона. Поэтому глутатион встречается в двух формах: восстановленной SH и окисленной—SS.

Когда глутатион в дисульфидной форме отщепляет от какого-либо вещества водород, то освобождающийся при этом в химически активной форме кислород обладает способностью вызывать характерное для тканевых элементов окисление. Таким образом глутатион может служить в организме переносчиком водорода и, благодаря наличию сульфгидрильных групп, является в этом отношении катализатором, способствуя окислительно-восстановительным процессам.

Пользуясь методикой, предложенной Туннеклиф, ряд исследователей (Бланше, Бине и др.) определили содержание глутатиона в различных органах и тканях. Они нашли, что наибольшее количество его содержится в железистых органах (печень, почки), тогда как в мышцах, в легких его значительно меньше. В крови, по Голдэну, Хунтер и Иглис, он находится только в эритроцитах, причем в количестве, вдвое большем, чем в мышцах. В плазме крови его нет, как нет его и в хрящах. Габс нашел, что существует строгое соотношение между количеством глутатиона и функциональной способностью мышц: наибольшее количество его содержится в сердечной мышце (Мунилла), затем в красных мышцах, наименьшее—в белых, обладающих

наименьшей функциональной способностью. Злокачественные опухоли содержат больше глутатиона, чем соответствующая нормальная ткань. Эмбрион содержит глутатиона больше, чем злокачественная опухоль. В опытах Розенталя, Сонфорда и Веглиша у крыс после продолжительной мышечной работы количество глутатиона в крови возросло. В легочной ткани на 50—70% находится глутатион в дисульфитной форме S—S, в других же органах (печень, селезенка и др.)—в восстановленной форме S—H.

Большой теоретический и клинический интерес представляют исследования относительно содержания глутатиона в крови. Глутатион находится в крови в сравнительно большем количестве, чем в других тканях, и содержится он исключительно в эритроцитах. Из исследований Габбе, который пользовался собственной методикой количественного определения глутатиона, видно, что в венозной крови на 90—98% глутатион содержится в виде сульфгидрильной формы. В артериальной же крови от 60 до 100% глутатиона бывает в виде дисульфидной формы S—S. В эту форму он переходит в легких. В виду этого исследования глутатиона при сердечной недостаточности имеют особенно большое значение.

Причины недостаточности сердца и оценка последней является одной из самых неясных проблем патологии кровообращения. Исследование одних только гемодинамических факторов не дает достаточно твердой опоры для функциональной диагностики, и еще меньше—для понимания биохимических процессов в тканях при сердечно-сосудистой недостаточности. Сердечно-сосудистая система не является изолированной и независимой физиологической системой. Доставка O<sub>2</sub> тканям и эвакуирование продуктов метаболизма определяет основную задачу сердечно-сосудистой функции, тем самым устанавливая интимную функциональную связь между сердечно-сосудистой системой и тканями. Следовательно, интенсивность метаболизма в тканях предъявляет определенные требования к сердечно-сосудистой системе.

Патологические изменения в клеточном химизме, отражающиеся на потреблении тканями кислорода, должны влиять на состояние сердечно-сосудистой системы и могут быть способствующими, а в некоторых случаях и первичными моментами, обуславливающими патологию кровообращения. Эти процессы в клетках, могущие играть роль патогенетических моментов в патологии кровообращения, Эплингер назвал протоплазмодинамическими в отличие от гемодинамических. С этой точки зрения, по Эплингеру, патология кровообращения является частью патологии обмена веществ, а сердечного больного следует рассматривать как больного с расстройством обмена веществ. Это делает необходимым оценку имеющихся данных о соотношении между деятельностью сердечно-сосудистой системы и окислительно-восстановительными процессами в тканях.

В свете этих воззрений нам представилось интересным выяс-

нить механизм окислительно-восстановительных процессов при экспериментальных пороках сердца у собак. С этой целью у подопытных животных мы вызывали экспериментальную недостаточность аортального и трехстворчатого клапанов сердца путем механического разрушения их.

Переходя к описанию явлений нарушения деятельности сердца и кровообращения при недостаточности аортальных клапанов, мы должны указать на результаты относящихся сюда экспериментов, имеющих несомненно во многом руководящее значение для правильной оценки характера клинических явлений недостаточности полулунных клапанов аорты. На основании опытов искусственного прободения аортальных клапанов следует прежде всего отметить тот заслуживающий интереса факт, что, несмотря на произведенное повреждение, наличие которого определяется после травматического инсульта появлением характерного диастолического шума, артериальное давление сохраняется на высоте, близкой к норме. Развивающаяся по истечении некоторого времени, в зависимости от упомянутого воздействия на клапаны аорты, гипертрофия мускулатуры левого желудочка сопровождается, как показывает наблюдение над вскрытыми сердцами животных, увеличением полости левой камеры, совершенно соответствующим клиническим явлениям. Получается так называемая эксцентрическая гипертрофия. Описываемый порок недостаточности полулунных клапанов аорты представляет, согласно экспериментальному наблюдению, мало отличительных черт от данных клиники. Наблюдается характерная особенность пульса при названном пороке сердца у собак: он делается полным и скорым. За сильным растяжением сосудистой стенки следует ее быстрое спадение.

Описанные отклонения от физиологических свойств сосуда являются, повидимому, одной из причин расстройств не только в капиллярном, но и в венозном кровообращении. Исходя из этого, нужно ожидать, что нарушение кровообращения, связанное с этим видом порока, должно непосредственно влиять на протоплазмодинамические процессы в тканях, тем самым определяя и направляя динамику окислительно-восстановительных процессов в тканях.

Изменения глутатиона при экспериментальных пороках сердца как в отечественной, так и в иностранной литературе не описаны. Имеющиеся работы по изучению изменений глутатиона при сердечно-сосудистых заболеваниях у людей многочисленны и подчас дают противоречивые результаты. Так, согласно Габбе, при состояниях диспноэ, недостаточности сердца, бронхиальной астме имеет место увеличение глутатиона в крови. Вовси, Диксон, Яковлева отмечают довольно значительное понижение глутатиона при тяжелых декомпенсациях сердечно-сосудистой системы. По Малкину глутатион крови колеблется в нормальных пределах при болезнях органов кровообращения в состоянии компенсации. В своих позднейших работах Малкин нашел, что при декомпенсированных сердечных пороках у людей резко

увеличивается в венозной крови окисленная форма глутатиона и уменьшается восстановленная форма.

Пестрота результатов и противоречивость выводов различных исследователей по вопросу о содержании глутатиона крови при болезнях аппарата кровообращения объясняются, с одной стороны, недоучетом ряда привходящих моментов, могущих оказать влияние на уровень глутатиона крови (легочные, почечные, печеночные, острые инфекционные процессы и т. д.), а с другой стороны—различными пределами нормы глутатиона у людей в зависимости от применяемого метода определения. Большинство исследователей, занимавшихся исследованием глутатиона при сердечно-сосудистых заболеваниях у людей, ограничивались определением только общего глутатиона. Между тем для выяснения механизма окислительно-восстановительных процессов имеет значение определение обеих фракций глутатиона. Нас интересовал вопрос, как изменяются фракции глутатиона при чистых пороках клапанов сердца без привходящих моментов. Мы определяли фракции глутатиона в крови у животного с пораженными клапанами сердца во время развития патологического процесса.

Определение общего глутатиона нами производилось по методу Габбе, в принципе основанном на том, что при действии вольфрамовой кислоты все дисульфидные формы восстанавливаются. Восстановленный глутатион мы определяли осаждением крови трихлороуксусной кислотой по Бланшатъе и Бине. При этом восстановленный глутатион в неизменном виде переходил в фильтрат. В дальнейшем мы придерживались методики Габбе. О количестве окисленного глутатиона судили по разности между общим и восстановленным глутатионом. Параллельно с этим мы определяли индекс Габбе и ретикулоциты, желая проследить реактивность эритропоэтической системы при пороках сердца.

Наши экспериментальные исследования проведены на двух сериях собак, часть из них—с недостаточностью аортальных клапанов, другая часть—с недостаточностью трикуспидальных клапанов. У подопытных собак определялись фракции глутатиона крови на протяжении 15 и больше дней с тем, чтобы установить нормальную кривую колебания фракции глутатиона крови в норме и при пороках сердца.

Представленные таблицы и кривые свидетельствуют о строгой закономерности колебаний отдельных фракций глутатиона, дающих незначительное расхождение между общим и восстановленным глутатионом; это указывает на полноценность совершающихся окислительно-восстановительных процессов у обследуемого животного. Содержание ретикулоцитов в норме у собак колебалось в пределах от 0,48 до 0,5%.

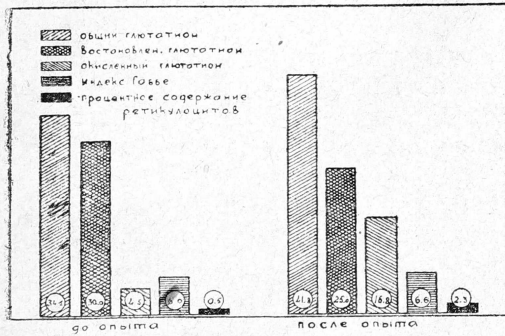
Как указано выше, опытные животные были подразделены на две группы. У первой группы собак мы изучали состояние окислительно-восстановительных процессов в связи с недостаточностью аортальных клапанов, у второй группы—в связи с не-

достаточностью трехстворчатого клапана. У собак первой группы, предназначенных для наложения порока недостаточности аортального клапана, под морфинным наркозом обнажалась сонная артерия, периферический конец которой перевязывался лигатурой, центральный же конец—зажимался особой клеммой с подушечками, во избежание травмы стенок сосуда. Стенка артерии в середине этого отрезка надрезалась, и в это отверстие вставлялся серебряный пуговчатый зонд. Для предупреждения артериального кровотечения сосуд вокруг введенного зонда слегка перевязывался толстой шелковой ниткой. Затем клемма разжималась, плавным движением зонда от периферии к центру мы нащупывали клапан и резким толчком зонда прорывали один или два клапана. Тотчас вслед за нарушением целостности полулунных клапанов аорты, артериальный пульс приобретал скачущий характер, подъем и падение пульсовой волны были быстрыми. Вместе с тем выслушивался ясный диастолический шум, лучше всего—на месте сердечного толчка. После наложения порока зонд вынимался из артерии, и оба конца артерии перевязывались. Накладывались швы. Рана в большинстве случаев заживала без нагноений, первичным натяжением.

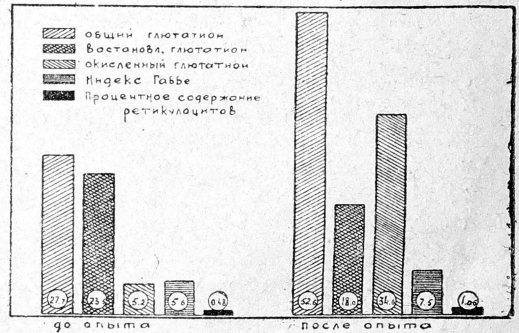
Таблица 1.

Таблица 3.

Исследование глютатиона и ретикулятов в норме и при экспериментальном пороке в аорте (средне-арифметические данные)



Исследование фракции глютатиона в норме и при инсульте трикуспидали (средне-арифметические данные)



Исследование глютатиона мы обычно производили на другой, максимум на третий день. Фракции глютатиона определялись у некоторых собак ежедневно, у некоторых через день, в продолжение того же срока, что и при норме. В таблицах 1 и 2 приведены цифры и кривые, показывающие изменение отдельных фракций глютатиона при аортальных пороках. Из этих цифр видно, что по сравнению с нормой общий глютатион хотя и незначительно, но все же увеличивается на 7,3 мг<sup>0</sup>/о. Окисленная форма глютатиона возрастает по сравнению с нормой в 3½ раза, т. е. возрастает на 14,3 мг<sup>0</sup>/о, что указывает на значительное нарушение окислительно-восстановительных процессов при экспериментальной недостаточности аортальных заслонок.

Преследуемая динамика изменения фракций глютатиона у собак с недостаточностью аортального клапана, мы установили интересную закономерность: окисленная форма увеличивается

Материал по обследованию глютатиона и ретикулоцитов у собак в норме и при экспериментальных пороках  
 insuf. valvulae aortae.

Таблица 2.

№№ по порядку	Порода собак и масть	Обследовано до наложения порока							Обследовано после наложения через определенный промежуток времени								
		Вес в килограммах	Время определения глютатиона	Общий глютатион	Восстановл. глют. в %	Окисленный глютатион	Колич. эритроцитов в 1 см <sup>3</sup> т.т.	Индекс Габбе г/э	Процентное содерж. ретикулоц.	Время определения глютатиона	Время, истекшее после налож. порока	Общий глютатион	Восстановл. глютатион	Окисл. глютатиона	Количество эритроцитов	Индекс Габбе г/э	Процентное содержание ретикулоцитов
1	Дворняжка (желт.)	5,5	7/III 35 г.	32,4	26,5	5,9	5500000	5,8	0,95	23/III 35 г.	16 дней	48,2	32,0	16,0	5700000	8,3	2,1
2	Сеттер гордон . .	16,9	8/IV 35 . .	33,5	27,5	6,0	5200000	5,4	0,1	29/IV 35 . .	21 . .	45,2	30,1	15,1	6500000	6,9	0,32
3	Дворняжка (рыж.)	6,3	15/IV 36 . .	40,5	34,4	6,1	6800000	5,9	0,918	3/IV 36 . .	18 . .	48,2	31,0	14,0	7100000	6,7	4,1
4	Дворняж.(Шарик)	17,0	15/III 36 . .	32,2	28,0	4,25	5400000	5,9	0,18	15/IV 36 . .	30 . .	39,0	14,0	15,0	5600000	6,9	1,1
5	Дворняжка (Уран)	18,0	2/IV 36 . .	35,0	30,0	5,0	6200000	5,6	0,75	18/IV 36 . .	16 . .	40,1	25,7	14,4	6000000	6,6	0,65
6	Дворняжка (чалая)	10,0	7/III 36 . .	29,5	24,2	5,3	6500000	4,5	0,2	17/III 36 . .	10 . .	32,5	18,1	14,4	6550000	5,0	0,2
7	Дворняжка (черн.)	9,5	18/III 36 . .	29,5	22,3	7,2	5800000	5,9	0,98	5/IV 36 . .	17 . .	37,5	20,6	16,9	6100000	6,2	2,0
8	Дворняжка (рыж.)	7,0	7/V 36 . .	30,0	23,0	7,0	4700000	6,3	0,4	28/V 36 . .	21 . .	32,3	15,1	17,2	4850000	6,7	0,38
9	Такса . . . . .	4,0	1/IV 36 . .	23,5	18,0	5,5	5000000	4,7	0,99	20/VI 36 . .	19 . .	25,0	11,5	13,5	5100000	4,9	2,4
10	Дворняжка (черн.)	4,5	7/VI 36 . .	22,0	20,0	2,0	4200000	5,1	1,228	28/VI 36 . .	21 . .	35,0	20,0	15,0	4550000	7,7	1,9
11	Собака № 12 . . . .	10,0	—	50,0	48,5	1,5	6200000	8,0	—	—	17 . .	52,5	35,0	17,5	5400000	8,2	—
12	М пс . . . . .	—	—	42,5	35,0	7,5	6100000	6,9	—	—	20 . .	51,0	23,3	17,7	6250000	8,2	—
13	Лаверак . . . . .	16,0	2/II 36 . .	38,5	31,5	7,0	6100000	6,3	0,2	15/II 26 . .	13 . .	45,1	28,5	16,6	6500000	6,9	2,37
14	Дворняжка (рыж.)	13,5	10/II 36 . .	29,8	24,3	5,5	5100000	5,8	0,985	22/II 36 . .	12 . .	38,3	20,1	18,2	5800000	6,6	1,9
15	Такса № 2 . . . . .	8,0	4/II 36 . .	35,4	31,8	3,6	6000000	5,9	0,35	2/III 36 . .	25 . .	40,1	22,3	17,8	6100000	6,9	0,31
16	Шакал . . . . .	9,3	10/III 36 . .	39,6	34,2	5,4	6200000	6,3	неизв.	1/IV 36 . .	20 . .	42,3	25,4	16,9	7000000	6,0	неизв.
17	Шпиц . . . . .	7,1	5/V 36 . .	50,1	49,0	1,1	6500000	7,6	0,21	3/VII 36 . .	28 . .	58,3	38,5	19,8	6750000	8,7	0,3
	Средне-арифм.	9,56	—	34,5	30,0	4,5	5800000	6,0	0,5	—	19 . .	41,8	25,0	16,8	6050000	6,6	1,18

Колл. Мет. журн. № 12, 1937 г.

Таблица 4.

Обследование глутатиона в норме и при *insuf. v. tricuspidalis*.

№№ собак	Обследовано до наложения порока						
	Вес собак в килограмм.	Общий глутатион	Восстановленный глутатион	Окисленный глутатион	Количество эритроцитов	Индекс Габбе	Процентное содержание ретикулоцитов
1	20,1	36,5	31,5	5,0	5400000	6,7	0,5
2	8,5	24,0	19,5	4,5	6220000	4,0	0,25
3	10,5	32,0	27,1	4,9	4900000	5,5	0,41
4	9,3	27,9	22,7	5,15	5200000	5,3	0,67
5	10,8	30,5	24,0	6,5	4800000	6,3	0,7
6	13,0	21,5	19,0	2,5	4100000	5,2	0,3
7	8,6	20,5	14,0	6,5	5100000	4,0	0,5
8	13,1	37,2	30,3	6,9	5200000	7,1	0,48
	11,7	28,7	23,5	5,2	5112500	5,6	0,48

Таблица 4 продолж.

№№ собак	Обследовано после наложения порока через определенный промежуток времени						
	Время, истекшее после наложения порока	Общий глутатион	Восстановленный глутатион	Окисленный глутатион	Количество эритроцитов	Индекс Габбе	Процентное содержание ретикулоцитов
1	8 дней	49,0	20,5	28,5	6180000	8,0	2,0
2	4	58,0	10,0	48,0	7200000	5,2	0,98
3	12	55,0	14,0	41,0	5900000	9,3	0,7
4	5	42,5	14,0	28,5	7250000	5,9	0,72
5	8	53,4	16,0	37,4	6250000	8,6	0,79
6	6	49,3	13,0	36,3	5210000	8,4	0,8
7	9	49,3	16,0	33,3	7100000	6,2	1,0
8	11	64,0	40,0	24,0	7500000	8,5	1,5
	8	52,6	18,0	34,6	6573750	7,5	1,06

не сразу, а имеет тенденцию возрастать постепенно. Во всяком случае, в более поздние сроки, после образования порока, дисульфидная форма глутатиона становилась больше, чем в начале. Эти данные позволяют нам утверждать, что даже при компенсированных пороках сердца имеется нарушение окислительно-восстановительных процессов, и гипертрофия сердечной мышцы не снимает этих нарушений, как должны были бы мы ожидать, исходя из представлений о ее компенсаторном значении.

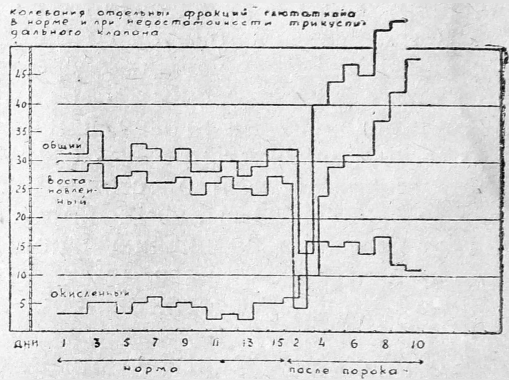
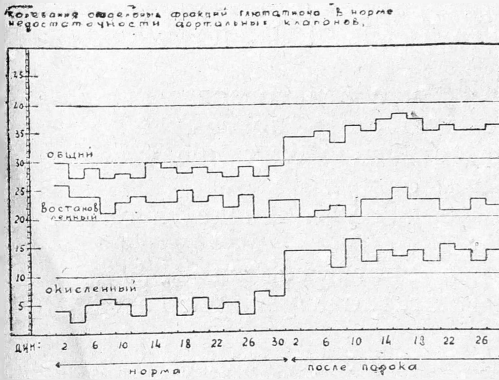
Что касается ретикулоцитов, то последние возрастают не сразу, а постепенно, достигая на 15—16-й день своего макси-

му, на котором остаются с незначительными колебаниями в течение всего заболевания.

У собак второй группы мы также обследовали фракции глутатиона до и после наложения порока правого сердца. Особым зондом (крючкообразным) мы проникали через яремную вену в правое сердце. После введения зонда в полость вены, чтобы попасть в полость правого сердца, приходилось отводить зонд несколько латерально от срединной линии шеи и, слегка приподняв его вверх, осторожно проталкивать вперед. При этих условиях зонд попадал в полость правого сердца, причем ощущалась мышечная стенка сердца. Оставленный в таком положении зонд при сокращении сердца выталкивался обратно. После этого мы коротким рывком выдергивали зонд для того, чтобы имеющимся на нем крючком с лезвием нарушить целостность трикуспидального клапана. Показателем разрыва клапанов служило появление положительного венозного пульса и систолического шума, правда, не всегда прослушиваемого, несмотря на разрыв клапана.

Таблица 5.

Таблица 6.



Обследование фракций глутатиона при трикуспидальном пороке в первые два дня показало резкое снижение общего глутатиона (таблица 5 и 6) и увеличение окисленного. Начиная примерно с 3—4-го дня общий глутатион, как правило, давал резкий скачок вверх, восстановленный — резко снижался, окисленный глутатион по сравнению с исходным повышался в 7—8 раз. Резкое расхождение между общим и восстановленным глутатионом показывает серьезное нарушение окислительно-восстановительных процессов при правых пороках сердца. При правых пороках сердца ретикулоцитоз наступал раньше и был резче выражен, чем при аортальных пороках, и имел тенденцию к дальнейшему увеличению.

Анализируя результаты, установленные при экспериментальных пороках правого и левого сердца, следует указать на особенности и разницу в окислительно-восстановительных процессах, связанных с колебаниями глутатиона при этих видах кардиопатий.



При левых пороках общий глутатион повышается медленно, достигая своего максимума в более поздние сроки. При правых пороках в начальной стадии порока, в первые три дня, общий глутатион дает резкое снижение по сравнению с нормой и затем, как правило, нарастает по сравнению с нормой примерно в полтора раза, проявляя тенденцию к дальнейшему повышению. Нарастание общего глутатиона при правых пороках, в отличие от этого процесса при левых пороках, имеет скачкообразный характер.

Восстановленный глутатион при левых пороках снижается незначительно, при правых пороках имеет место резкое его снижение. Окисленная фракция глутатиона при правых пороках сердца резко нарастает, при левых пороках сердца нарастает незначительно. Сдвиг ретикулоцитов в сторону увеличения при правых и левых пороках сердца указывает на связь этого вида пороков сердца с эритропоэтической системой в смысле стимулирования ее функций.

Нужно отметить, что наблюдаемый при правых пороках сердца ретикулоцитоз происходит в ранней стадии порока и главным образом за счет 4-й группы ретикулоцитов. При левых пороках ретикулоцитоз совершается за счет 1 и 2-й групп и отмечается в более поздние сроки.

В свете этих данных нам кажется, что в патогенезе кардиопатий глутатион играет немаловажную роль, поэтому определение его может пролить свет на состояние окислительно-восстановительных процессов в больном организме.

*Выводы:* 1. При левых пороках сердца увеличивается общий глутатион по сравнению с нормой:

а) в норме общего глутатиона в крови собаки  $34\frac{1}{2}$  мг%, после порока содержание общего глутатиона увеличивается до 41,8 мг%;

б) восстановленный глутатион при этих пороках сердца падает по сравнению с нормой; нормальное содержание восстановленного глутатиона 30 мг%, после порока—25 мг%;

в) окисленный глутатион крови увеличивается при пороках с аортальной недостаточностью по сравнению с нормой: норма 4,5 мг%; после порока—16,8 мг%.

2. При правых пороках сердца:

а) общий глутатион крови увеличивается по сравнению с нормой; норма 32,7 мг%, после порока—52,6 мг%;

б) восстановленный глутатион крови падает при этих пороках по сравнению с нормой; норма  $27\frac{1}{2}$  мг%, после порока—18 мг%;

в) окисленный глутатион увеличивается по сравнению с нормой. Норма 5,2 мг%, после порока 34,6 мг%.