



П.П. Ковальський, Т.М. Ковальська, Т.М. Нагірний, Л.В. Одинак

## Аналіз механізмів транспорту натрію та калію в еритроцитах хворих на стенокардію шляхом кінетичного дослідження $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту

ДЗ «Вузлова лікарня станції Стрий ДТГО «Львівська залізниця»

**Мета роботи** — дослідити особливості розподілу іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження залежно від функціонального класу захворювання шляхом кінетичного дослідження  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту.

**Матеріали та методи.** Обстежено 74 хворих на стабільну стенокардію напруження I–IV ФК. Визначали концентрацію іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  в еритроцитах, плазмі й середовищах інкубації та вимірювали швидкість  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах. У групу порівняння (контрольну) ввійшли 30 практично здорових нормотензивних, нормоглікемічних осіб.

**Результати та обговорення.** Концентрація моновалентних іонів є головним чинником, що детермінує швидкість іонних потоків, які відбуваються за посередництвом овабайночутливих та овабайнорезистентних систем мембранної транслокації.

У хворих на стабільну стенокардію напруження II ФК і вище вектор загального спрямування  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту стає важко передбачуваним, часом протилежним. Відповідно абсолютне значення цього транспорту саме по собі перестає об'єктивно відтворювати глибину гомеостатичних зрушень, про які свідчать параметри згаданих іонів та їхні концентраційні індекси.

Під час аналізу кінетичних параметрів  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту отримано дані, що в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження I–IV ФК цей процес є функцією концентрації позаклітинного  $\text{Na}^+$  і швидкість вказаної транслокації іонів пригнічується зі зменшенням концентрації останнього, за винятком практично здорових людей та хворих на стабільну стенокардію напруження I ФК.

**Висновки.** Отримані дані можуть свідчити про участь у патогенезі стабільної стенокардії напруження, зокрема порушенні внутрішньоклітинного гомеостазу, розладі механізмів іонного обміну, які опосередковані змінами властивостей  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту. Стабільна стенокардія напруження супроводжується значними відхиленнями іонного гомеостазу, передусім, надлишковим нагромадженням внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$ , хоча механізми виникнення подібних явищ остаточно не з'ясовані.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорт, ішемія.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — головна причина інвалідності та передчасної смерті в усьому світі. Особливої актуальності ці питання набувають у зв'язку з тим, що за останні роки в Україні спостерігається негативний демографічний приріст за рахунок як високої смертності (15,75 на 1000 населення на рік), так і низької народжуваності (9,52 на 1000 населення на рік).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — провідна причина смертності в усьому світі та одна з найсерйозніших проблем людства. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з ІХС пов'язано 12,8 % випадків смерті. При цьому ССЗ

продовжує поширюватися навіть у тих країнах, де смертність від ІХС знижується [14].

Відомо, що за багатьох ССЗ з'являються значні відхилення в механізмах транспорту моновалентних іонів. Тому зрозумілим є інтерес до механізмів іонного транспорту, які функціонують у клітинах різних типів за фізіологічних умов і до зміни їхніх кінетичних характеристик, що з'являються з розвитком патологічних станів [13].

Неорганічним іонам належить важлива роль у реалізації таких функцій живого організму, як енергозабезпечення, збудження, передача інформації, абсорбція та секреція неелектролітів. Вибіркове нагромадження клітинами за допомогою мембран одних іонів і виведення інших є однією з найвагоміших особливостей живих клітин. Важливе значення для функціонування клітин мають і явища співспряженого транспорту неелектролітів та іонів, які полягають у тому, що переміщення однієї речовини (іона) проти електрохімічного градієнта зумов-

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2014 р.

Ковальський Петро Петрович, к. мед. н., завідувач терапевтичного відділення  
82460, Львівська область, Стрийський район, с. Стрілків,  
вул. Вишнева, 5/1  
E-mail: pk\_petro@ukr.net

люється одночасним перенесенням іншого іона крізь мембрану в напрямку меншого електрохімічного потенціалу. Аналіз особливостей іон-транспортувальних механізмів дає змогу наблизитися до розуміння основних принципів транслокації вуглеводів, амінокислот та інших неелектролітів [3].

Плазматична мембрана еритроцитів людини містить такі основні іонні транспортери, функціонування яких забезпечує підтримання концентрації моновалентних іонів у межах фізіологічного діапазону: а) овабаїночутливу  $\text{Na}^+$ -помпу, яка активно транспортує  $\text{Na}^+$  у зовнішньому та  $\text{K}^+$  — у внутрішньому напрямках; б) діуретикочутливі  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  — та  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортери, які переносять внутрішньоклітинний  $\text{Na}^+$  в позаклітинне середовище, використовуючи електрохімічну енергію  $\text{K}^+$ -градієнта; в)  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмін — пригнічувану амilorидом компонента проти градієнтного транспорту  $\text{Na}^+$ ; г)  $\text{Na}^+/\text{Na}^+$ -обмін — пригнічувану флоретином компонента амilorидочутливого транспорту  $\text{Na}^+$ . Крім того, моновалентні іони дифундують через іонні канали відповідно до їхнього концентраційного градієнта [2].

Сукупність численних транслокаційних шляхів забезпечує підтримання іонного гомеостазу організму.

Зміни архітекtonіки та кінетичних властивостей овабаїнорезистентних систем іонного транспорту є надзвичайно важливою ланкою патогенезу низки захворювань, які належать до категорії «іонні мембранопатії». Спільною рисою останніх є те, що функції різноманітних мембранозв'язаних механізмів набувають не властивих для фізіологічного стану характеристик. Як наслідок, стають можливими перерозподіл одно- та дво-валентних іонів з обох сторін плазматичної мембрани, вирівнювання іонних концентрацій, зменшення електрохімічних потенціалів, що, своєю чергою, зумовлює пригнічення процесів енергетворення, які повинні забезпечувати рушійні сили іонного транспорту. Оскільки за вказаних патологічних станів еритроцити відрізняються від таких у здорових осіб, в основному за проникністю плазматичної мембрани для  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , різноманітні параметри транслокації вказаних іонів широко досліджують як незалежні варіанти при іонних мембранопатіях [1, 5].

Досягнення в галузі молекулярної біології допомагають ліпшому розумінню біохімічних явищ, пов'язаних із природою серцево-судинних захворювань. Механізми, за посередництва яких у хворих на серцево-судинні захворювання регулю-

ється проникність клітинних мембран, продовжують залишатися малозрозумілими [8, 10].

Існують вагомні докази того, що периферичні моделі, зокрема еритроцити, можуть бути індикаторами процесів, які виникають у разі серцево-судинних захворювань [11].

На основі цього уявляється можливим пошук периферичних маркерів вказаних патологічних процесів. На підтримку тези про паралелізм змін з боку метаболізму, зокрема іонного обміну в еритроцитах і кардіоміоцитах, наведено досить переконливі дані [15].

Еритроцит як найдоступнішу для дослідження клітину широко використовують для вивчення особливостей трансмембранного переміщення іонів за патології серцево-судинної системи. Згідно з такою позицією, модуляція транспортувальних властивостей мембрани кардіоміоцита відтворюється на мембранах у еритроциті, котрі з цих позицій можна розглядати як своєрідний біологічний зонд [6].

Належить зазначити, що з подальшим нагромадженням відомостей про особливості метаболізму в кардіологічних хворих пов'язують сподівання на виявлення можливих біологічних маркерів окремих нозологічних форм. Наявність подібних явищ може скласти основу диференційованого аналізу діагностично однорідних груп, які, ймовірно, належать до різних біологічних популяцій. Хоча основним методом предикції продовжує залишатися клінічний, не підлягає сумніву потреба в пошуку біологічних маркерів і їхній диференціації на підставі клінічних даних.

Вивчення типів порушень іонотранспортувальних систем, порівняння їх з іншими фізіологічними характеристиками еритроцитів та клінічними особливостями може мати вирішальне значення в з'ясуванні конкретних варіантів захворювань [9].

Протягом останніх років отримано переконливі докази, які засвідчують, що певні фракції потоків іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ , резистентні до гальмівної дії овабаїну, пов'язані із співспряженим переносом іонів  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$ , а також забезпечуються механізмами діуретикочутливих  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ - та  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортів. Через систему ко- та антитранспортних механізмів градієнти різних іонів виявляються взаємозалежними, хоча важливо враховувати сегментарну, тканинну та видову різницю такого зв'язку.

**Мета роботи** — дослідити особливості розподілу іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження залежно від функціонального класу захворювання шляхом кінетичного дослідження  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту.

## Матеріали та методи

Обстежено 74 хворих на стабільну стенокардію напруження за критеріями МКХ-10 [7] I—IV функціональних класів (ФК) згідно з класифікаціями Канадської асоціації кардіологів [12]. Серед обстежених 20 хворих на стабільну стенокардію I ФК (перша група). У другу групу об'єднано 21 особу зі стабільною стенокардією II ФК. Третю групу склали 17 осіб зі стабільною стенокардією III ФК. До четвертої групи увійшли 16 пацієнтів із стабільною стенокардією IV ФК.

Хворих комплексно обстежили: анамнез, клінічна симптоматика, об'єктивне дослідження, лабораторні (концентрація холестеролу, загальних б-ліпопротеїдів, тригліцеридів, глюкози, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази в сироватці крові) та інструментальні методи (електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях, велоергометрія, рентгеноскопія органів грудної клітки).

Крім цього, визначали концентрацію іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  у еритроцитах, плазмі й середовищах інкубації та вимірювали швидкість  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах [4].

Для забезпечення відносної однорідності вибірки і зменшення впливу сторонніх чинників на результати у дослідження не брали хворих з гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, нирковою і печінковою недостатністю, аритміями високих градацій, постійною формою фібриляції передсердь, синдромом слабкості синусового вузла, кардіоміопатіями різного генезу, ожирінням, з наявністю кардіостимулятора. Окрім цього, не включали у вибірку пацієнтів із хворобами опорно-рухового апарату, які перешкоджають проведенню велоергометричної проби.

У групу порівняння (контрольну) об'єднано 30 практично здорових нормотензивних, нормоглікемічних осіб.

Дослідження проведено з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їхнім об'єктом, що встановлено комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Статистичну обробку даних виконали за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA for Windows 5.0 (Stat Soft, США). Параметричні показники подавали як медіану, мінімум, максимум, нижній—верхній квартилі, оскільки у багатьох випадках розподіл їх у вибірках був негаусівським (перевіряли на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро—Вілкса). Попарне

порівняння виконували за непараметричним критерієм Манна—Уїтні.

Зміни показників оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. Їх вважали статистично значущими в разі  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Оскільки кров хоча й володіє певною автономією, все ж достатньою мірою відображає зміни трансклітинного розподілу іонів у тканинах. Однією із невід'ємних рис живої клітини є здатність реагувати на пошкодження. Іонна асиметрія потрібна для здійснення цієї реакції, а калій і натрій відповідно вибрані живими системами як своєрідні індикатори пошкодження клітинної мембрани.

Інтенсивність багатьох ферментних процесів у клітині залежить від концентрації та величини обмінного пулу іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ .

Відомо, що концентрація моновалентних іонів є головним чинником, що детермінує швидкість іонних потоків, які здійснюються за посередництвом овабаїночутливих та овабаїнорезистентних систем мембранної транслокації. І овабаїночутливі, і овабаїнорезистентні системи іонної транслокації в еритроцитах виявляють характеристики, багато де в чому ідентичні з такими в клітинах інших типів, навіть якщо їх швидкість істотно відрізняється. Позаяк клітини внутрішніх органів не належать до легко доступних для вивчення об'єктів, основну увагу зосереджено на дослідженні механізмів іонного транспорту в еритроцитах. Для інтерпретації змін процесів транспорту іонів та особливостей їхнього розподілу між клітиною й позаклітинним середовищем за умов патологічних станів доцільно приймати до уваги іонообмінні властивості еритроцитної мембрани.

Досягнення фізіології забезпечують широкі можливості для об'єктивного аналізу процесів транслокації іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  крізь плазматичну мембрану, оскільки нагромаджено вагомий доказ, що ці процеси здійснюються не лише овабаїночутливою  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазою, а й функціонуванням овабаїнорезистентних механізмів. Швидкість цих систем в еритроцитах детермінована в основному моновалентними іонами, наявними у плазмі крові.

Отже, концентрація моновалентних іонів є головним чинником, що детермінує швидкість іонних потоків.

Порушення збудливих та метаболічних процесів, що виникають у кардіоміоцитах при ІХС, також зумовлюють розвиток значних дефектів іонотранспортувальних систем еритроцита, особ-

Таблиця

Концентрація іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  в еритроцитах та плазмі крові, індекси співвідношень іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  у крові практично здорових осіб та хворих на стабільну стенокардію напруження I—IV ФК: медіана, (мінімум—максимум) [нижній—верхній кватилі]

Показник	Практично здорові (n = 30)	I ФК (n = 20)	II ФК (n = 21)	III ФК (n = 17)	IV ФК (n=16)
$\text{K}^+_{i,}$ ммоль/л	95,70 (92,16—101,00) [92,83—97,88]	91,76 (89,01—93,02) [90,06—92,00]*# $\beta$	88,31 (83,18—90,51) [83,87—90,00]*+ $\beta$	86,13 (82,07—91,00) [83,87—89,22]*+	84,65 (79,00—89,00) [81,66—87,93]*+ $\#$
$\text{Na}^+_{i,}$ ммоль/л	14,32 (13,44—15,01) [14,11—14,77]	14,83 (13,94—17,80) [14,10—15,96] $\#$ $\beta$	15,71 (15,01—16,00) [15,17—15,95]*+ $\beta$	15,00 (14,60—17,05) [14,90—16,00] $\#$ $\beta$	16,58 (14,00—18,00) [16,05—17,06]*+ $\#$ $\$$
$\text{K}^+_{e,}$ ммоль/л	3,99 (3,69—4,49) [3,79—4,29]	4,76 (4,00—4,98) [4,55—4,84]*	4,58 (4,36—4,83) [4,39—4,80]*	3,96 (3,40—5,01) [3,88—4,93]	4,86 (3,90—5,20) [4,58—4,97]*
$\text{Na}^+_{e,}$ ммоль/л	142,95 (141,90—149,21) [141,95—145,36]	142,43 (139,90—145,00) [141,01—143,82] $\#$	133,96 (118,14—140,30) [121,03—140,16]*+	129,84 (110,01—140,00) [114,61—137,92]*	132,25 (100,50—139,00) [130,00—135,76]*+
$\text{K}^+_{i,}/\text{Na}^+_{i,}$ од.	6,64 (6,57—6,94) [6,61—6,75]	6,19 (5,23—6,43) [5,77—6,39]* $\#$ $\$$ $\beta$	5,63 (5,48—5,80) [5,53—5,66]*+ $\beta$	5,61 (5,30—5,74) [5,50—5,63]*+ $\beta$	5,09 (4,94—5,64) [5,03—5,13]*+ $\#$ $\$$
$\text{K}^+_{i,}/\text{K}^+_{e,}$ од.	23,99 (22,49—24,99) [22,86—24,47]	19,23 (18,67—22,30) [19,01—19,96] $\#$ $\beta$	19,05 (18,71—20,01) [18,78—19,15] $\#$ $\beta$	21,55 (17,98—24,14) [18,03—21,86] $\#$ $\beta$	17,59 (17,12—20,26) [17,47—17,92]*+ $\#$ $\$$
$\text{Na}^+_{e,}/\text{Na}^+_{i,}$ од.	9,98 (9,83—10,56) [9,87—10,06]	9,59 (8,15—10,09) [9,01—9,91]* $\#$ $\$$ $\beta$	8,73 (7,79—8,84) [7,98—8,78]*+ $\beta$	8,23 (7,54—8,66) [7,71—8,46]*+ $\beta$	7,94 (6,90—8,13) [7,70—8,01]*+ $\#$ $\$$

Примітки. \*  $p < 0,05$  порівняно з контролем (критерій Манна—Уїтні); +  $p < 0,05$  порівняно з групою I ФК; #  $p < 0,05$  порівняно з групою II ФК; \$  $p < 0,05$  порівняно з групою III ФК;  $\beta$   $p < 0,05$  порівняно з групою IV ФК.

ливо в механізмах, які здійснюють транслокацію моновалентних іонів.

У таблиці наведено концентрацію іонів  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  в еритроцитах ( $\text{Na}^+_{i,}$ ,  $\text{K}^+_{i,}$ ) та плазмі ( $\text{Na}^+_{e,}$ ,  $\text{K}^+_{e,}$ ) крові, величини іонних концентраційних індексів

у здорових людей та у хворих на стабільну стенокардію напруження I—IV ФК.

Важливо, що у хворих на стабільну стенокардію напруження всіх ФК концентрація внутрішньоклітинного  $\text{K}^+$  вірогідно зменшується порівня-

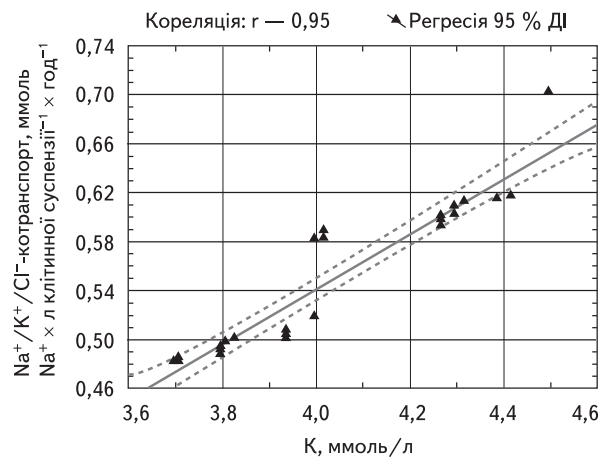


Рис. 1. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{K}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах практично здорових людей

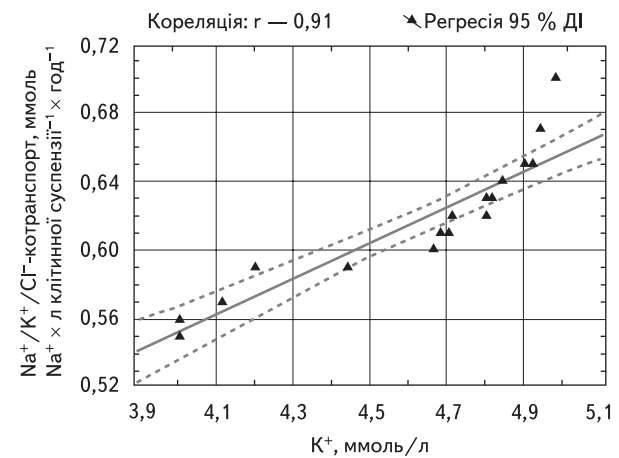


Рис. 2. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{K}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження I ФК

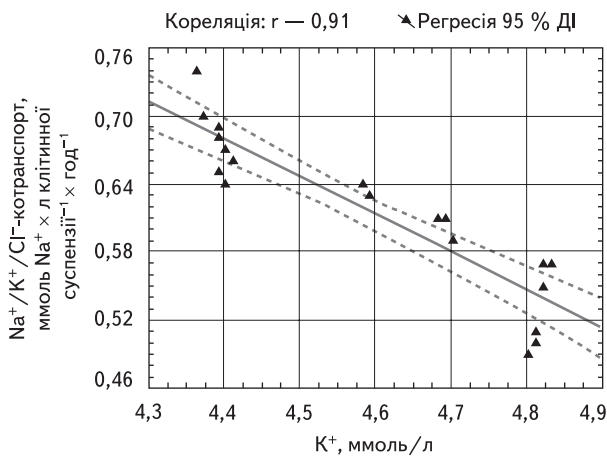


Рис. 3. Залежність між концентрацією позаклітинного  $K^+$  та швидкістю  $Na^+/K^+/Cl^-$ -котранспорту в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження II ФК

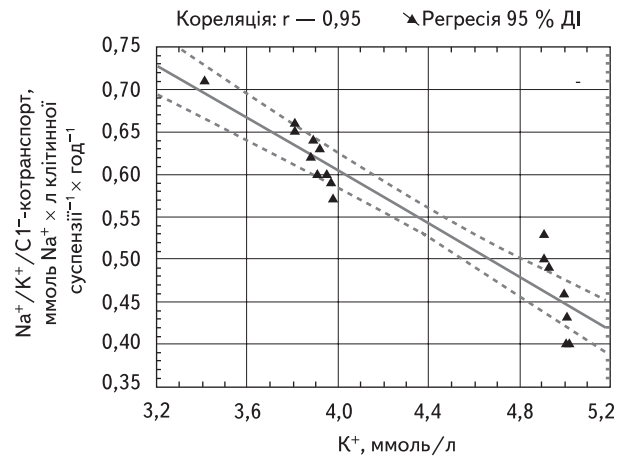


Рис. 4. Залежність між концентрацією позаклітинного  $K^+$  та швидкістю  $Na^+/K^+/Cl^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження III ФК

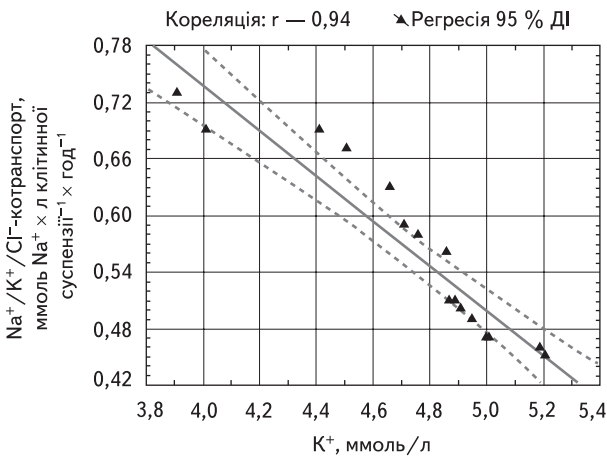


Рис. 5. Залежність між концентрацією позаклітинного  $K^+$  та швидкістю  $Na^+/K^+/Cl^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження IV ФК

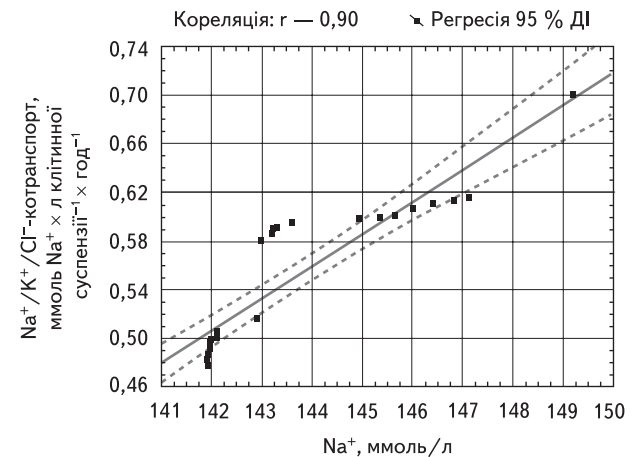


Рис. 6. Залежність між концентрацією позаклітинного  $Na^+$  та швидкістю  $Na^+/K^+/Cl^-$ -котранспорту в еритроцитах практично здорових людей

но з практично здоровими, а для хворих II–IV ФК — і порівняно з хворими I ФК. У хворих на стабільну стенокардію напруження IV ФК спостерігається зменшення концентрації внутрішньоклітинного  $K^+$  порівняно з практично здоровими та хворими на стабільну стенокардію напруження I–II ФК. Концентрація іонів  $K^+$  у плазмі крові вірогідно зростає, за винятком хворих на стабільну стенокардію напруження III ФК.

Концентрація іонів  $Na^+$  виявилася параметром, значно чутливішим до несприятливих змін метаболізму, що характерно для осіб із серцево-судинними захворюваннями. У еритроцитах усіх обстежених хворих зареєстровано надлишкову кількість іонів  $Na^+$  за одночасного зниження його

рівня в плазмі крові, за винятком хворих на стабільну стенокардію напруження I ФК.

Метаболічний контроль транспорту іонів  $Na^+$  і  $K^+$  в умовах гіпоксії все ще незрозумілий. Аналізуючи величини іонних концентраційних індексів, доцільно, перш за все, вказати на вірогідне зниження індексу  $Na^+_o/Na^+_i$  у хворих на стабільну стенокардію напруження всіх ФК порівняно з практично здоровими і зменшення цього індексу в хворих на стабільну стенокардію напруження зі збільшенням ФК. На нашу думку, така ситуація є наслідком зменшення фракції здатного до обміну  $Na^+$ , яка за фізіологічних умов становить приблизно 7 % загальної кількості цього іона. Що стосується іонів  $K^+$ , то зменшення співвідношення  $K^+_o/K^+_e$

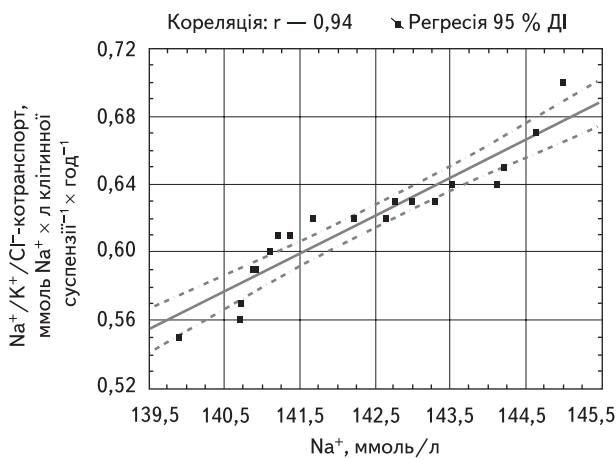


Рис. 7. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{Na}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження I ФК

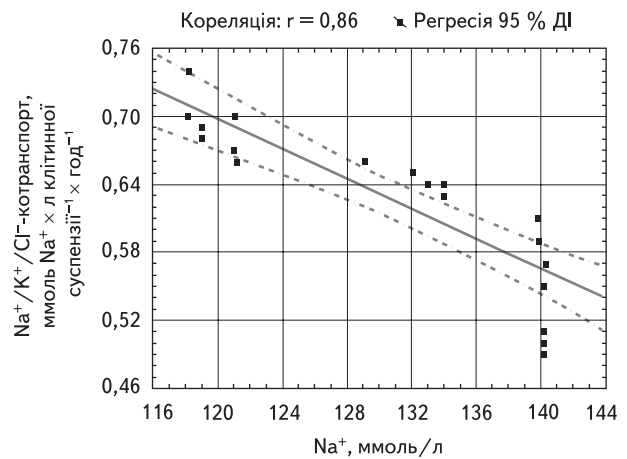


Рис. 8. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{Na}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження II ФК

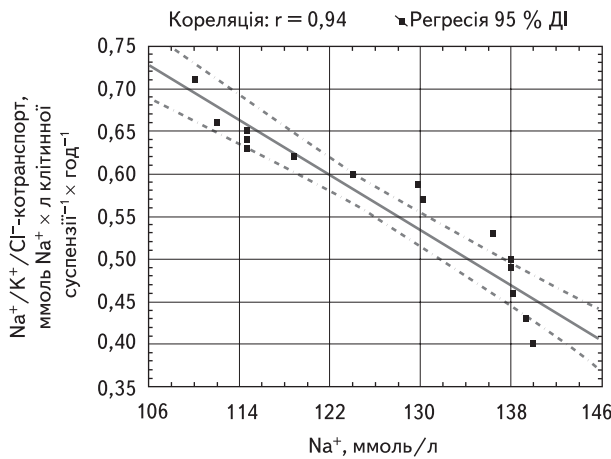


Рис. 9. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{Na}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження III ФК

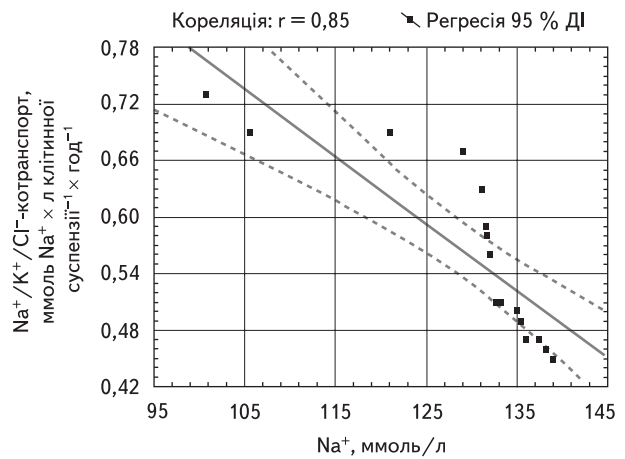


Рис. 10. Залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{Na}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію напруження IV ФК

слід оцінювати як негативне явище, оскільки вказана метаболічна ситуація засвідчує можливість надмірного виведення цього іона з клітини в позаклітинне середовище.

Крім того, у хворих на стабільну стенокардію напруження II–IV ФК зареєстровано вірогідне зниження індексу  $\text{Na}^+_{\text{e}}/\text{Na}^+_{\text{i}}$ , що свідчить про катіонні перерозподіли і зміну концентрації цього іона по обидва боки еритроцитної мембрани.

Відомо, що  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорт нині є об'єктом стійкого наукового інтересу, що здійснює транслокацію моновалентних іонів без участі  $\text{Na}^+$ -помпи. На рис. 1–5 показано залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{K}^+$  та швид-

кістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах практично здорових людей і хворих на стабільну стенокардію напруження I–IV ФК.

Слід сказати про високий ступінь кореляції, яка у хворих на стабільну стенокардію напруження II ФК і вище змінює свій знак із позитивного на негативний. Власне, вектор загального спрямування  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту стає важко передбачуваним, часом протилежним. Відповідно абсолютне значення цього транспорту саме по собі перестає об'єктивно відтворювати глибину гомеостатичних зрушень, про які свідчать параметри даних іонів та їхні концентраційні індекси.

Позаклітинний  $\text{Na}^+$  діє, як ефектор, зумовлюючи високу активність механізмів, що забез-

печують перенесення цього іона проти концентраційного градієнта, тобто спостерігається  $\text{Na}^+$ -самопригнічення. На рис. 6—10 продемонстровано залежність між концентрацією позаклітинного  $\text{Na}^+$  та швидкістю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах практично здорових людей і хворих на стабільну стенокардію напруження I—IV ФК.

Таким чином, аналіз кінетичних параметрів  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту свідчить, що в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію напруження I—IV ФК цей процес є функцією концентрації позаклітинного  $\text{Na}^+$  і швидкість вказаної транслокації іонів пригнічується зі зменшенням концентрації останнього, за винятком практично здорових людей та хворих на стабільну стенокардію напруження I ФК (див. рис. 6—10).

### Висновки

1. За різноманітних патологічних станів рух іонів за участю  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту може істотно посилюватися або пригнічуватися зі зміною вектора.  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортна система за природою асиметрична, і її діяльність опосередковується спряженням катіонних потоків у висхідному напрямку. Отримані дані можуть свід-

чити про участь у патогенезі стабільної стенокардії напруження, зокрема в порушенні внутрішньоклітинного гомеостазу, розладах механізмів іонного обміну, які опосередковані змінами властивостей  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту.

2. У всіх пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження I—II ФК підвищення концентрації внутрішньоеритроцитного  $\text{Na}^+$  супроводжується вірогідним збільшенням швидкості обміну іонів, що здійснюється за посередництвом механізмів спрямованого назовні  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту. Очевидно, подібне явище може бути компенсаторним механізмом подолання надлишкового нагромадження іонів  $\text{Na}^+$  у клітинах і певною мірою стримувати розвиток хвороби.

3. У хворих на стабільну стенокардію напруження I—IV ФК виявлено вірогідне зменшення еритроцитного індексу  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ , який є важливим показником інтенсивності активного переміщення  $\text{Na}^+$  з клітини у позаклітинне середовище.

4. Таким чином, стабільна стенокардія напруження супроводжується значними відхиленнями іонного гомеостазу, в першу чергу, надлишковим нагромадженням внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$ , хоча механізми виникнення подібних явищ остаточно не з'ясовані.

### Література

1. Влох І.Й., Шкаволяк А.В., Павлюст Л.П. та ін. Стандартна активність  $\text{Na}/\text{Li}$ -протитранспорту в еритроцитах жінок та чоловіків // Укр. мед. вісті. — 2003. — Т. 5, № 1 (63). — С. 157.
2. Влох І.Й., Шкаволяк А.В. Шляхи транспортування літію в клітинах ссавців: огляд // Медична хімія. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 81—89.
3. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний: учебное пособие. — Самара: Самарский университет, 2006. — 216 с.
4. Ковальський П.П. Швидкість  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорту в еритроцитах хворих на стабільну стенокардію // Прак. мед. — 2007. — Т. XIII, № 1. — С. 74—80.
5. Мороз О.М., Гринчишин Н.М., Панас А.Р. Порушення  $\text{Na}$ -транспортуєчих систем в еритроцитах за алкоголізму та їх корекція фуразолідоном // Галицький лікарський вісник. — 2000. — Т. 7, № 3. — С. 90—93.
6. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 4—11.
7. Станов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца: руководство для врачей. — М.: Издательский дом «Синергия», 2002. — 308 с.
8. Юринская В.Е., Рубашкин А.А., Широкова А.В. Перераспределение  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и потоки  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  при апоптозе клеток U 937, вызванном тауропопином. К механизму апоптозной дегидратации клеток // Цитология. — 2011. — № 52 (7). — С. 562—567.
9. Andriani O., Meinild A., Ghezzi C. et al. Lithium interactions with  $\text{Na}^+$ -coupled inorganic phosphate cotransporters: insights into the mechanism of sequential cation binding // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2012. — Vol. 302. — P. 539—554.
10. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Cell shrinkage and monovalent cation fluxes: role in apoptosis // Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Vol. 462. — P. 176—188.
11. Gagnon K., England R., Delpire E. Volume sensitivity of cation-Cl-cotransporters is modulated by the interaction of two kinases: Ste 20-related proline-alamine-rich kinase and WNK4 // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2006. — Vol. 290. — P. 134—142.
12. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP — ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — N 33. — P. 2092—2197.
13. Holmes D.R., Kereikes D.J., Kleiman N.S. et al. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54. — P. 95—109.
14. Luval A., Mbagaya W., Hali A. et al. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease // Clin. Med. Insights Cardiol. — 2012. — N 6. — P. 17—33.
15. O'Rourke R.A. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease // Curr. Probl. Cardiol. — 2001. — Vol. 26, N 3. — P. 193—238.

*П.П. Ковальський, Т.М. Ковальська, Т.Н. Нагірний, Л.В. Одинак*

## **Анализ механизмов транспорта натрия и калия в эритроцитах больных со стенокардией путем кинетического исследования $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта**

ГУ «Узловая больница станции Стрый ГТОО «Львовская железная дорога»

**Цель работы** — исследовать особенности распределения ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в эритроцитах больных со стабильной стенокардией напряжения в зависимости от функционального класса болезни путем кинетического исследования  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта.

**Материалы и методы.** Обследовано 74 больных со стабильной стенокардией напряжения I—IV ФК. Определяли концентрацию ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в эритроцитах, плазме и средах инкубации и измеряли скорость  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта в эритроцитах. В группу сравнения (контрольную) вошли 30 практически здоровых нормотензивных, нормогликемических людей.

**Результаты и обсуждение.** Концентрация моновалентных ионов является главным фактором, детерминирующим скорость ионных потоков, которые осуществляются посредничестве ообаиночувствительных и ообаино-резистентных систем мембранной транслокации.

У больных со стабильной стенокардией напряжения II ФК и выше вектор общей направленности  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта становится тяжелопредсказуемым, иногда он является противоположным. Соответственно абсолютное значение этого транспорта само по себе перестает объективно отображать глубину гомеостатических изменений, о которых свидетельствуют параметры данных ионов и их концентрационные индексы.

При анализе кинетических параметров  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта получены данные о том, что в эритроцитах больных со стабильной стенокардией напряжения I—IV ФК этот процесс является функцией концентрации внеклеточного  $\text{Na}^+$  и скорость указанной транслокации ионов подавляется с уменьшением концентрации последнего, за исключением больных со стабильной стенокардией напряжения I ФК.

**Выводы.** Полученные данные могут свидетельствовать об участии в патогенезе стабильной стенокардии напряжения, в частности нарушении внутриклеточного гомеостаза, расстройстве механизмов ионного обмена, которые опосредованы изменениями свойств  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта.

Стабильная стенокардия напряжения сопровождается значительными отклонениями ионного гомеостаза, в первую очередь, чрезмерным накоплением внутриклеточного  $\text{Na}^+$ , хотя механизмы возникновения подобных явлений окончательно не ясны.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорт, ишемия.

*P.P. Kovalskiy, T.M. Kovalska, T.M. Nahirnyi, L.W. Odinak*

## **Analysis of transport mechanisms of sodium and potassium in erythrocytes for patients with angina by kinetic studies of $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport**

Railway Junction Hospital of the Striy station of «Lviv Railway», Striy, Lviv region, Ukraine

**Objective.** To examine the peculiarities of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  distribution in red blood cells (RBC) in patients with stable angina according to the functional class of disease on the basis of kinetic investigation of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport.

**Materials and methods.** The study involved 74 patients with stable angina of I—IV functional classes. The  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  levels in RBC, plasma and incubation medium have been determined, as well as the speed of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport in RBC has been measured. The comparison group included 30 healthy normotensive, normoglycemic subjects.

**Results and discussion.** The concentration of monovalent ions is the main determinant of the rate of ion fluxes that occur through ovabainsensitive and ovabainresistant systems of membrane translocation.

Patients with stable angina FC II and above the general direction of the vector  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport becomes hardly predictable, sometimes the opposite. Accordingly, the absolute value of the transport objectively reproduce the depth of homeostatic changes, which indicate data parameters of ions and their concentration indices.

The analysis of kinetic parameters of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport showed that in the RBC of patients with stable angina, this process is the function of the concentration extracellular  $\text{Na}^+$  translocation rate specified suppressed with decreasing concentration of  $\text{Na}^+$ , except for the group of healthy individuals and patients with stable angina FC I.

**Conclusions.** The obtained data can testify the participation in the pathogenesis of stable angina, including violation of intracellular homeostasis, disorders of ion exchange mechanisms that are mediated by changes in the properties of  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport. The stable angina of effort is accompanied with significant deviation of ion homeostasis, primarily by excessive accumulation of intracellular  $\text{Na}^+$ , although the mechanisms of these effects have not been clarified yet.

**Key words:** stable angina,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransport, ischemia.