

УДК 616.12—008.46—053.9—092

В. Г. Шевчук, Т. Н. Козинец

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА И ЕЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ СЕРДЦА У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Изучение гиперфункции миокарда в онтогенезе вызывает значительный интерес, так как намечает возможность подхода для решения двух существенных задач: во-первых, выяснить потенциальные возможности сердечно-сосудистой системы в процессе старения; во-вторых, подойти к определению механизмов развития сердечной недостаточности, так часто встречающейся в пожилом и старческом возрасте.

Удачной моделью для создания экспериментальной гиперфункции миокарда является коарктация аорты, которая приводит к повышению нагрузки на сердце. Согласно данным Меерсона [3], повышенная нагрузка на сердце приводит к существенным изменениям обмена и функции миокарда, которые проходят три стадии. Первая, аварийная стадия процесса, развивается непосредственно после коарктации аорты и длится 4—6 дней; вторая — относительно устойчивой гипертрофии и гиперфункции (14—16 день после коарктации) и третья — стадия прогрессивного кардиосклероза и постепенного изнашивания.

Мы изучали функциональные и обменные процессы в сердце животных разного возраста при развитии гиперфункции миокарда.

Методика исследований

Опыты проведены на белых крысах двух возрастных групп — взрослые (6—8 мес) и старые (24—26 мес). Гиперфункцию миокарда вызывали коарктацией аорты [2, 6]. С этой целью на брюшную аорту накладывали пружинку, уменьшающую диаметр аорты в 2—2,5 раза. Гемодинамические показатели определяли методом термодилуции [1, 7]. Давление в левом желудочке сердца регистрировали электроманометром ЗМ2-01 (Венгрия). Максимальную скорость нарастания внутрижелудочкового давления определяли с помощью дифференциальной цепочки. Индекс сократимости рассчитывали по формуле [11]. Для характеристики энергетического обмена изучали содержание АТФ, АДФ и АМФ методом электрофореза на бумаге [10], КФ по Мешковой и Северину [5], НФ по Фиске—Суббароу [8] в модификации Лоури и Лопега [9]. Полученный цифровой материал обработан по методике Стьюдента.

Результаты исследований

Как видно из таблицы, у старых животных уже в исходном состоянии отмечается снижение сократительной функции миокарда, которая характеризуется уменьшением dP/dt_{max} , индекса сократимости, минутного и ударного объема крови, сердечного индекса.

Существенная возрастная разница в развитии гиперфункции миокарда отмечается уже на 4—6 день после коарктации аорты. Так, если у взрослых животных изменения внутрижелудочкового давления, dP/dt_{max} , индекса сократимости, минутного и ударного объема крови,

сердечного индекса незначительны, то у старых животных объективно нарастают симптомы сердечной недостаточности (см. таблицу). Они выражаются в достоверном снижении dP/dt_{max} , индекса сократимости, минутного и ударного объема крови, сердечного индекса. О более быстром развитии сердечной недостаточности у старых животных свидетельствует и то, что часть из них (40%) погибла на второй-третий день после коарктации аорты. У них отмечалось резкое снижение внутрижелудоч-

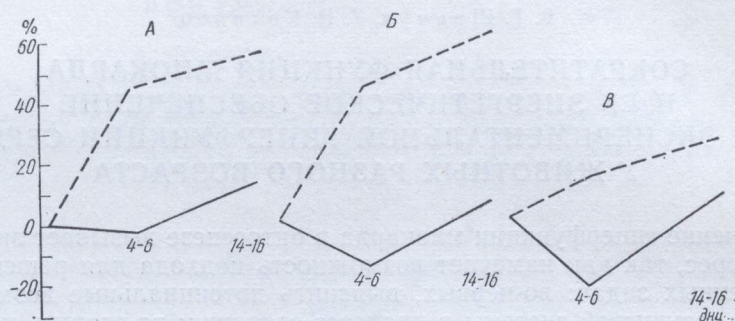


Рис. 1. Сократительная функция левого желудочка сердца крыс разного возраста при полном пережатии аорты через 4—6 и 14—16 дней после коарктации аорты.

Пунктирная линия — взрослые, сплошная — старые животные. А — максимальное давление в левом желудочке, Б — максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, В — индекс сократимости. По вертикали — изменения показателей в процентах, по горизонтали — время (в днях) после коарктации аорты.

кового давления, dP/dt_{max} , индекса сократимости, минутного и ударного объема крови, сердечного индекса. При морфологическом исследовании этих животных отмечалась дилатация сердца, кровоизлияния в миокард, стаз в легких, умеренный гидроторакс и асцит, переполнение печени кровью и в 28% случаев отек легких.

Существенные возрастные различия сократительной функции миокарда и гемодинамики отмечались и на 14—16 день после коарктации аорты. Если у взрослых животных в этот период (см. таблицу) достоверно повышается внутрижелудочковое давление, dP/dt_{max} , индекс сократимости, минутный и ударный объем крови, сердечный индекс, то у старых — функциональное состояние миокарда только в некоторой степени возвращается к исходным величинам.

Для характеристики функциональных возможностей миокарда на разных этапах его гиперфункции используется проба с полным пережатием просвета аорты и последующим определением функции сердца [4]. На рис. 1 приведены результаты изменений некоторых параметров сократительной функции миокарда при проведении пробы с полным пережатием аорты у взрослых и старых животных. У взрослых крыс на 4—6 день после коарктации аорты полное ее пережатие на 30 с сопровождалось резким повышением внутрижелудочкового давления, dP/dt_{max} , индекса сократимости. У старых животных в этих же условиях возникало снижение показателей сократительной функции миокарда. Около 63% старых животных погибли от остановки сердца. Значительное снижение этих показателей свидетельствует об ослаблении силы и скорости сократимости миокарда. Таким образом, приведенные результаты показывают, что у старых крыс при коарктации аорты развиваются выразительные явления сердечной недостаточности. Сравнение сроков развития разных стадий гиперфункции миокарда позволяет сделать вывод, что у старых животных они отсрочены во времени.

Изменения сократительной функции миокарда и гемодинамики у крыс разного возраста при экспериментальной гиперфункции сердца

Исследуемые показатели	Статистические показатели	Взрослые				Старые			
		Контроль	Коарктация		Контроль	Контроль	Коарктация		14—16 день
			4—6 день	14—16 день			4—6 день	14—16 день	
Давление в левом желудочке сердца, мм рт. ст.	$M \pm m$ p	$89,7 \pm 3,1$	$103,2 \pm 5,6$ <0,05	$97,5 \pm 2,7$ <0,05	$92,0 \pm 3,0$	$85,9 \pm 4,7$ >0,05	$97,3 \pm 2,4$ >0,5		
Максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, мм рт. ст./с	$M \pm m$ p	3378 ± 250	4700 ± 720 <0,05	5410 ± 818 <0,05	2650 ± 111	2050 ± 189 <0,05	2861 ± 349 >0,5		
Индекс сократимости (относительно единицы)	$M \pm m$ p	$60,0 \pm 2,3$	$69,4 \pm 2,8$ <0,05	$83,0 \pm 4,7$ <0,05	$47,4 \pm 3,9$	$26,6 \pm 4,0$ <0,05	$32,8 \pm 2,6$ <0,05		
Минутный объем крови, мл/мин	$M \pm m$ p	$92,6 \pm 3,0$	$74,3 \pm 6,1$ >0,05	$107 \pm 4,8$ <0,05	$78,0 \pm 6,3$	$40,0 \pm 3,2$ <0,001	$72,0 \pm 2,8$ >0,05		
Ударный объем крови, мл	$M \pm m$ p	$0,22 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,01$ >0,5	$0,27 \pm 0,02$ <0,02	$0,16 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,04$ <0,01	$0,18 \pm 0,01$ >0,5		
Сердечный индекс, л/мин/м ²	$M \pm m$ p	$1,890 \pm 0,02$	$1,655 \pm 0,04$ >0,05	$2,703 \pm 0,06$ <0,02	$1,342 \pm 0,06$	$0,796 \pm 0,04$ <0,02	$1,423 \pm 0,04$ >0,05		

Примечание: p —рассчитано по отношению к контролю.

Описанные возрастные изменения функции миокарда сопоставлены и с изменениями его метаболизма. Как видно на рис. 2, с возрастом снижается содержание АТФ (на 22%), и, особенно КФ (на 48,3%), именно тех валовых показателей состояния энергетического обмена, которые характеризуют баланс энергии в миокардиальном волокне и определяют в конечном счете сократительную функцию сердечной мышцы. Вместе с

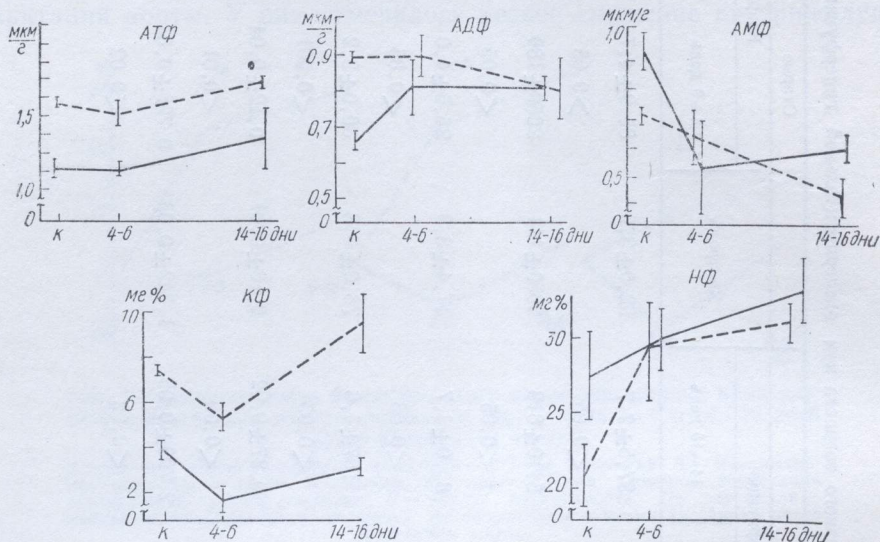


Рис. 2. Изменения содержания макроэргических фосфатов и продуктов их дефосфорилирования в сердце животных разного возраста через 4—6 и 14—16 дней после коарктации аорты.

Пунктирная линия — взрослые, сплошная — старые животные. По вертикали — содержание фосфатов в абсолютных числах, по горизонтали — время (в днях) после коарктации аорты.

тем в сердце старых животных растет содержание АМФ (на 22,9%) и НФ (на 23,6%). Все это приводит к повышению в старости коэффициента фосфорилирования $\frac{\text{АДФ} \times \text{НФ}}{\text{АТФ}}$ с $4,2 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,2$, что свидетельствует о напряжении энергетических процессов в старом сердце, ослаблении ресинтеза АТФ и включении в процесс генерации энергии гликолиза. Таким образом, уже в обычных условиях в старом сердце существенно изменяется течение энергетических процессов, которые могут ограничить потенциальные возможности его функции. Это особенно четко отмечается при коарктации аорты.

Так, на 4—6 день после коарктации аорты содержание АТФ в сердце взрослых и старых животных практически не изменяется. Содержание АДФ в этих условиях увеличивается у старых крыс на 24,6% и не меняется у взрослых животных. В то же время в сердце старых крыс значительно уменьшается содержание АМФ (на 41,3%) и почти в два раза по сравнению со взрослыми (53,6 и 28%) соответственно — содержание КФ. В результате возникающих сдвигов у старых животных меньше повышается коэффициент фосфорилирования. В то же время его более высокое абсолютное значение у старых крыс указывает на то, что компенсаторное обновление усиленных затрат АТФ проходит у старых животных ценой большей нагрузки энергетического обмена.

На 14—16 день после коарктации аорты возрастная разница проявляется еще более существенно. В то время как в сердце взрослых живот-

ных (рис. 2) увеличивается содержание АТФ (на 7%), НФ (на 48,1%), КФ (29,2%) и снижается АДФ (на 26,7%), в сердце старых крыс в этих же условиях содержание АТФ, как и АДФ, и НФ повышается менее значительно, а содержание АМФ и КФ остается ниже исходного уровня (на 26,1%). При этом коэффициент фосфорилирования у взрослых животных начинает снижаться до уровня контрольных величин, а у старых крыс остается высоким ($7,3 \pm 0,5$). Это свидетельствует о нагрузке энергетического обмена у старых животных и в этой стадии развития гиперфункции миокарда. Обращает на себя внимание, что на 4—6 день с момента возникновения коарктации аорты наблюдаются существенные изменения сократительной способности сердца, особенно выраженные у старых животных; однако в эти же сроки содержание АТФ у них достоверно не изменяется; вместе с тем существенно уменьшается содержание КФ. Можно полагать, что развивающиеся в это время признаки сердечной недостаточности, имеющей сложный генез, во многом связаны как с изменениями механизма сократительного акта, так и со сдвигами транспортных механизмов, в осуществлении которых решающую роль играет КФ.

Выводы

1. При старении изменяется сократительная функция миокарда, показатели гемодинамики и энергетического обеспечения сердца — снижается индекс сократимости, минутный и ударный объем крови, сердечный индекс, уменьшается содержание АТФ, АДФ, КФ и нарастают — АМФ и НФ.

2. В аварийной стадии гиперфункции миокарда (4—6 день после коарктации аорты) у взрослых животных развиваются признаки гиперфункции — увеличивается dP/dt_{max} , индекс сократимости, содержание АТФ остается почти без изменений, а КФ падает, тогда как у старых крыс обнаруживаются симптомы острой сердечной недостаточности.

3. В стадии относительно устойчивой гиперфункции миокарда (14—16 день после коарктации аорты) у взрослых животных развивается значительная гиперфункция сердца — существенно нарастает внутрижелудочковое давление, dP/dt_{max} , индекс сократимости, увеличивается содержание АТФ и КФ, тогда как у старых крыс показатели сократительной функции миокарда и энергетического обмена приближаются только к исходным величинам.

Литература

1. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А., Повжитков М. М. Определение сердечного выброса методом термодилуции. — Физиол. журн. СССР, 1963, № 3, с. 350—354.
2. Коган А. Х. Новая простая методика дозированного сужения почечных и других артерий у мелких лабораторных животных в хроническом эксперименте. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1961, № 1, с. 112—115.
3. Меерсон Ф. З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца. М., «Медицина», 1968. 388 с.
4. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Влияние гипертрофии миокарда на сократительную функцию сердца. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1965, № 1, с. 36—40.
5. Мешкова Н. П., Северин С. С. Практикум по биохимии животных. М., «Наука», 1950. 182 с.
6. Beznak M. J. Cardiac output in rats during the development of cardiac hypertrophy. — Circulat. Res., 1958, 632, p. 207—212.
7. Fegler I. Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method. — Quart. J. Exp. Physiol., 1954, 39, p. 153—157.
8. Fiske C., Subbarow J. Nature of «inorganic phosphate» in voluntary muscle. — Science, 1927, 65, p. 401—404.

9. Lowry O. H., Lopez J. A. Determination of inorganic phosphate in the presence of labelling ester.— *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, p. 520—523.
10. Stransky Z. Determination of adenine nucleotides by paper electrophoresis.— *J. Chromatography*, 1963, **10**, p. 4—10.
11. Veragut U. P., Krayenbuhl H. P. Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed—chest dog.— *Cardiology*, 1965, **47**, N 2, p. 96—112.

Институт геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила в редакцию
8.XII 1977 г.

V. G. Shevchuk, T. N. Kozinets

MYOCARDIUM CONTRACTILE FUNCTION AND ITS ENERGY PROVISION UNDER EXPERIMENTAL HYPERFUNCTION OF HEART IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE

Summary

In experiments on rats of different age it was determined that in old animals parameters of the myocardium contractile function, hemodynamics, energy metabolism decrease, i. e. dp/dt_{max} , contractility index, blood minute and stroke volumes, cardiac index. ATP and CP contents reduce, whereas AMP and inorganic phosphate increase. The phosphorylation coefficient also rises. With heart increased loading caused by the aortic coarctation (an emergency stage after Meerson), changes in the function and energy of adult rats are negligible, whereas in old animals one can observe the signs of cardiac insufficiency characterized by a decrease in dp/dt_{max} , contractility index, minute volume, reduced AMP and CP contents, and a sharp increase in AMP and inorganic phosphate. At the stage of relative hyperfunction there is an essential rise of indexes for the myocardium contractile function and energy in adult rats, though in old animals they are maintained at the initial level.

Institute of Gerontology, the USSR Academy
of Medical Sciences, Kiev