

УДК 616.12—008.46—053.9—092

Т. Н. Козинец

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ОБМЕН АДЕНИННУКЛЕОТИДОВ В СЕРДЦЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Давно и хорошо известно ограничение функциональных возможностей сердца в старости. В пожилом и старческом возрасте чаще возникают явления острой и хронической сердечной недостаточности, являющейся одной из основных причин смерти в этот возрастной период. Одной из главных причин снижения функциональных возможностей сердца в старости является определенный комплекс изменений энергетического обмена — снижение интенсивности тканевого дыхания, уменьшение количества митохондрий, изменения активности дыхательных и гликолитических ферментов и др.

Можно было предположить, что использование физической нагрузки у животных разного возраста в норме и на фоне коарктации аорты позволит выяснить потенциальные возможности системы энергообеспечения функции сердца.

Мы сопоставляли изменения содержания адениннуклеотидов, КФ и Фн у животных разного возраста в исходном состоянии, при физической нагрузке, в условиях коарктации аорты, под влиянием физической нагрузки в сочетании с коарктацией аорты.

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 ее диаметр в 2—2,5 раза. В качестве физической нагрузки применяли кратковременное плавание в течение 7—10 мин с грузом, состоящим 5—7 % массы тела. Для моделирования сердечной недостаточности использовали сочетание коарктации аорты и кратковременного плавания на 4—5 и 14—16 дни развития компенсаторной гиперфункции миокарда. Для характеристики энергетического обмена изучали содержание АТФ, АДФ, АМФ методом электрофореза на бумаге [10], КФ — по количеству фосфора, который отщепляется в кислой среде при комнатной температуре в течение 30 мин из безбелкового экстракта, полученного посредством обработки трихлоруксусной кислотой навески сердца, замороженной в жидком азоте; Фн определяли по Фиске — Суббароу [7].

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из представленных данных (рис. 1, 2), уже в исходном состоянии достоверно ($p < 0,01$) снижалось содержание АТФ (на 13,0 %) и, особенно, КФ (на 28,8 %), что свидетельствует об уменьшении энергетического потенциала сердца старых животных.

Применяемая кратковременная физическая нагрузка не вызывает резких изменений исследуемых показателей как у взрослых, так и у старых животных. Достоверные различия по сравнению с исходным

уровнем наблюдаются у старых животных, которое снижается на 31,4 %, увеличивается количество АТФ, АДФ, АМФ, что свидетельствует о нарушении энергетических механизмов, обеспечивающих энергетическую обеспеченность сердца [1].

Для выяснения потенциальных возможностей системы энергообеспечения функции сердца, изучения особенностей

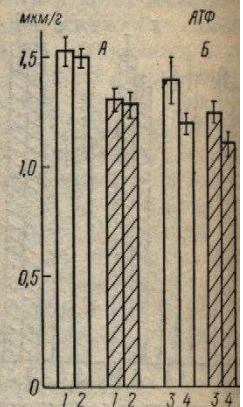


Рис. 1. Изменения содержания АТФ

Светлые столбики — взрослые интактные животные, Б — через 4 дня после коарктации аорты.

казатели исследовали на 4-й и 14-й дни в аварийной стадии и в гиперфункции [3].

В аварийной стадии сердца по сравнению с исходным состоянием достоверно снижается содержание АТФ, АДФ, АМФ и у старых животных (на 31,4 %). В то же время количество АТФ, АДФ, АМФ тогда как у взрослых животных, так и у старых животных может приводить к снижению содержания АТФ, АДФ, АМФ в миокарде [9]. Содержание Фн в миокарде старых животных снижается на 10,5 %.

О существенном напряжении миокарда старых животных свидетельствует соотношение $\frac{АДФ}{АТФ}$ в миокарде старых животных, которое составляет $6,37 \pm 0,13$. Все это свидетельствует о нарушении энергетических механизмов в миокарде старых животных. В пользу этого

уровнем наблюдаются у старых животных только в содержании АМФ, которое снижается на 31,4 %. Как у взрослых, так и у старых крыс увеличивается количество Фн соответственно на 18,7 и 17,9 %. По-видимому, кратковременная нагрузка приводит к включению компенсаторных механизмов, поддерживающих основные показатели энергетической обеспеченности миокардиальной клетки на исходном уровне [1].

Для выяснения потенциальных возможностей миокарда в старости, изучения особенностей развития сердечной недостаточности все по-

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НАГРУЗКА В СЕРДЦЕ КРЫС СТА

функциональных возможностей в старости чаще возникает сердечная недостаточность, являющаяся особенностью этого возрастного периода. Снижение функциональных возможностей сопровождается комплексом изменений энергетического обмена, уменьшением интенсивности дыхательных и

при сохранении физической нагрузки на фоне коарктации аорты системы энергообеспечения.

адеининнуклеотидов, КФ в миокарде в старости, при физической нагрузке под влиянием физической

ий

в эксперименте: взрослые (6—8 мес) крысы подвергались коарктации аорты [2, 6]. Коарктация, уменьшающая ее диаметр, приводит к кратковременному плавному снижению кровотока. Для моделирования сердечной недостаточности и кратковременной гиперфункции миокарда изучали содержание АТФ, АДФ, АМФ в миокарде, содержание фосфора, который отщепляется в течение 30 мин из безбелковой фракции, содержащей хлоридную кислоту навески по Фиске — Суббароу [7]. Для статистической обработки результатов использовали вариационную статистику с ис-

Обсуждение

с. 1, 2), уже в исходном состоянии содержание АТФ (на основании данных) свидетельствует об уменьшении функциональных возможностей старых животных.

Физическая нагрузка не вызывает значительных изменений у взрослых, так и у старых животных по сравнению с исходным

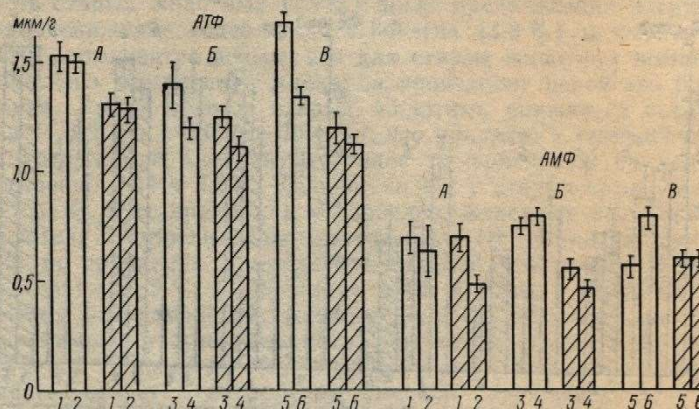


Рис. 1. Изменения содержания адениннуклеотидов в сердце животных разного возраста.

Светлые столбики — взрослые животные, заштрихованные — старые животные. А — интактные животные, Б — четыре-пять дней после коарктации аорты, В — 14—16 дней после коарктации аорты, 1, 3, 5 — покой, 2, 4, 6 — физическая нагрузка.

казатели исследовали на 4—5 и 14—16 дни после коарктации аорты, т. е. в аварийной стадии и в стадии относительно устойчивой гипертрофии и гиперфункции [3].

В аварийной стадии содержание АТФ в сердце взрослых и старых крыс по сравнению с исходным уровнем практически не меняется. Однако, достоверно снижается уровень КФ у взрослых (на 22,5 %), так и у старых животных (на 14,9 %) по сравнению с исходным уровнем. В то же время количество АДФ у старых крыс повышается на 16,9 %, тогда как у взрослых животных его уровень остается без изменений. Количество АМФ у старых крыс снижается на 20,0 %, что уже само по себе может приводить к снижению сократительной способности миокарда [9]. Содержание Фн увеличивается на 40,6 % у взрослых, в то время как у старых животных его количество возрастает всего на 10,5 %.

О существенном напряжении энергетических процессов в сердечной мышце старых животных свидетельствует увеличение коэффициента фосфорилирования $\frac{АДФ \cdot НФ}{АТФ}$ [8]. В то время как у взрослых жи-

вотных он составляет $6,37 \pm 0,32$, у старых крыс — достоверно увеличивается до $7,84 \pm 0,13$. Все это позволяет заключить, что в аварийной стадии гипертрофии миокарда более значительные сдвиги и более грубые нарушения энергетического обмена развиваются в сердце старых животных. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что в этот пе-

риод погибает 45 % старых крыс с коарктацией аорты. Надо полагать, что в процессы генерации энергии у старых животных включается гликолиз, о чем свидетельствует повышение коэффициента фосфорилирования. По-видимому, основная часть энергетических ресурсов идет на обеспечение сократительной функции сердца, которая, как было показано ранее, страдает у старых животных в первую очередь [5].

Особенно четко возрастные различия проявляются на 14—15 день развития компенсаторной гипертрофии миокарда. В то время как у взрослых животных содержание АТФ и КФ увеличивается до исходного

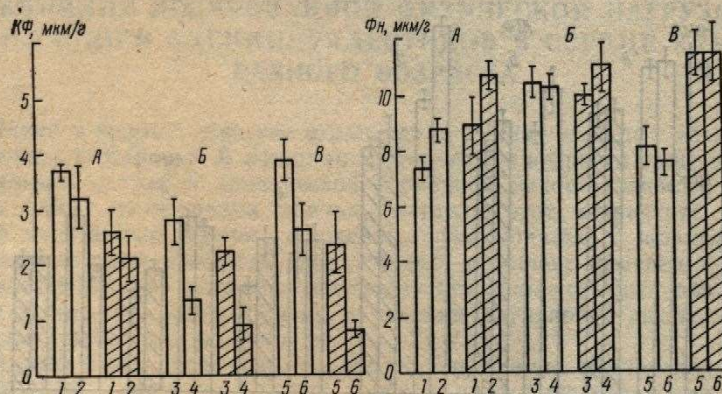


Рис. 2. Изменения содержания КФ и Фн в сердце животных разного возраста.

Условные обозначения см. рис. 1.

уровня, эти показатели у старых крыс по-прежнему остаются низкими. Содержание Фн у взрослых животных снижается до исходного уровня, а у старых продолжает нарастать (на 26,3 %). Коэффициент фосфорилирования у взрослых животных снижается до уровня контрольных величин, тогда как у старых он продолжает нарастать, достигая $8,26 \pm 0,84$.

Сопоставление полученных данных свидетельствует о том, что у взрослых животных происходит нормализация энергетических процессов, на 14—16 день после коарктации аорты. Наряду с этим в миокарде старых крыс и в этом периоде сохраняются признаки аварийной стадии: снижено содержание АТФ, и, особенно, КФ, увеличено количество Фн, остается высоким коэффициент фосфорилирования. Все это свидетельствует о том, что сердце взрослых животных адаптировалось к предъявленной нагрузке, связанной с коарктацией аорты, и переходит в стадию относительно устойчивой компенсации, в то время как у старых животных процессы адаптации и компенсации выражены значительно слабее, отсрочены во времени. Из этого следует, что у старых крыс на 14—16 день после коарктации аорты еще не наступает стадия относительно устойчивой компенсации. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что, как было показано ранее [5], в аварийной стадии в сердце старых животных содержание лактата на фоне сниженного содержания гликогена вдвое больше, чем в сердце взрослых животных. Это указывает на развитие в сердце старых крыс гипоксии, на усиление гликолиза, который, однако, не обеспечивает процесса ресинтеза макроэнергетических фосфорных соединений, что и приводит к снижению их содержания.

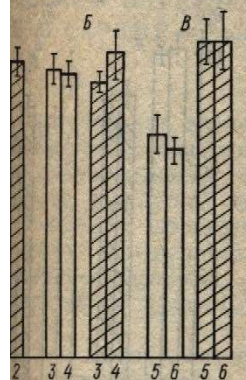
В следующей серии опытов адениннуклеотидов, КФ и Фн, аорты в сочетании с физической

Как было показано выше, вызвала существенных изменений в содержании адениннуклеотидов, КФ и Фн (рис. 1, 2) в сочетании с коарктацией аорты. Развитие процесса приводит к снижению содержания АТФ, так и у старых животных смертность старых животных существенно снижается (на 58,4 %), становится ясно энергетического обеспечения сердца. Кроме того, у взрослых животных АДФ (на 11,3 %) и АМФ (на 10,3 %) соответственно 2,44 и 2,90, не изменяется. У взрослых животных на 14,4 % по сравнению с контрольным уровнем уменьшается на 51,2 %. Со временем остается без изменений. У взрослых животных в условиях повышения содержания АТФ и Фн различий в его значении не наблюдается. Свидетельствует о сохранении энергетического обмена как у взрослых крыс эти изменения свидетельствуют более высокие значения по сравнению со старыми животными.

Выявленные изменения в содержании АТФ и Фн у старых животных при физической нагрузке и коарктации аорты, т. е. в стадии относительной компенсации. У старых крыс обнаружено снижение содержания АТФ на 68,5 % по сравнению с исходным уровнем, а Фн на 14—16 днями коарктации аорты снижается на 27,0 % по сравнению с исходным уровнем. У старых животных снижается содержание АТФ на 7,4 % по сравнению с контрольным уровнем. В свою очередь, у взрослых животных коэффициент фосфорилирования почти вдвое выше, чем у старых животных ($4,92 \pm 0,27$, $p < 0,001$). Коэффициент фосфорилирования у старых животных снижается до уровня контрольных величин, тогда как у старых он продолжает нарастать, достигая $8,26 \pm 0,84$. Как у взрослых, так и у старых крыс обнаружены изменения в содержании АТФ и Фн. Количество Фн продолжает нарастать со взрослыми.

Все обнаруженные изменения, особенно, КФ, перераспределяются в сердце старых животных — старых крыс признаки ава-

тацией аорты. Надо полагать, что у старых животных включение коэффициента фосфорилирования энергетических ресурсов миокарда, которая, как было показано в первую очередь [5], проявляется на 14—15 день карда. В то время как у молодых увеличивается до исходного



е животных разного воз-

1.

жнему остаются низкими. У старых животных до исходного уровня, т. е. до уровня контрольных животных, достигая $8,26 \pm$

свидетельствует о том, что у старых животных энергетических процессов. Наряду с этим в миокарде старых животных признаки аварийной стадии (КФ, увеличено количество фосфорилирования. Все это свидетельствует о том, что у старых животных адаптировалось к коарктации аорты, и переходит к гиперфункции, в то время как у старых животных выражены значительные изменения. Следует отметить, что у старых животных еще не наступают стадии гиперфункции, в аварийной стадии в миокарде на фоне сниженного содержания АТФ у взрослых животных. У старых животных гипоксия, на усиление энергетических процессов ресинтеза макромолекул приводит к снижению их со-

В следующей серии опытов были изучены сдвиги в содержании адениннуклеотидов, КФ и Фн, наступающие у животных с коарктацией аорты в сочетании с физической нагрузкой.

Как было показано выше, сама по себе физическая нагрузка не вызывала существенных изменений в содержании и перераспределении адениннуклеотидов, КФ и Фн. Дозированная мышечная деятельность (рис. 1, 2) в сочетании с коарктацией аорты на четвертый-пятый день развития процесса приводит к однонаправленным сдвигам как у взрослых, так и у старых животных. Однако, если учесть более высокую смертность старых животных (75 %) после предъявления нагрузки, существенное снижение содержания АТФ (на 11,3 %) и, особенно, КФ (на 58,4 %), становится ясным, что для старых животных компенсация энергетического обеспечения миокарда происходит ценой его большего напряжения. Кроме того, у старых животных снижается содержание АДФ (на 11,3 %) и АМФ (на 14,4 %), что приводит к уменьшению суммарного содержания адениннуклеотидов по сравнению со взрослыми (соответственно 2,44 и 2,90). Количество Фн у старых крыс увеличивается на 10,3 %, в то время как у взрослых животных этот показатель не изменяется. У взрослых крыс количество АТФ достоверно снижается на 14,4 % по сравнению с аварийной стадией, содержание КФ также уменьшается на 51,2 %. Содержание АДФ и АМФ у взрослых животных остается без изменений. Коэффициент фосфорилирования в этих условиях повышен у животных обеих возрастных групп и достоверных различий в его значении не обнаружено. Сопоставление полученных данных свидетельствует о сохранении высокой напряженности в энергетическом обмене как у взрослых, так и у старых животных. Однако у взрослых крыс эти изменения в какой-то мере компенсируются, о чем свидетельствует более высокое содержание адениннуклеотидов и КФ по сравнению со старыми животными.

Выявленные изменения в энергообеспечении миокардиальной клетки старых животных приобретают важное значение после дозированной физической нагрузки на фоне коарктации аорты на 14—16 день, т. е. в стадии относительно устойчивой гипертрофии и гиперфункции. У старых крыс обнаружено резкое уменьшение содержания КФ — на 68,5 % по сравнению с исходным уровнем и на 64,6 % по сравнению с 14—16 днями коарктации аорты. В то же время у взрослых животных снижение уровня КФ происходит не столь значительно (уменьшается на 27,0 % по сравнению с исходным уровнем). Содержание АТФ у старых животных снижается на 14,5 % по сравнению с исходным уровнем и на 7,4 % по сравнению с 14—16 днями коарктации аорты. В свою очередь, у взрослых крыс этот показатель снижен не так значительно. Коэффициент фосфорилирования у старых животных становится почти вдвое выше, чем у взрослых крыс (соответственно $8,62 \pm 0,69$ и $4,92 \pm 0,27$, $p < 0,001$). Следует отметить, что у взрослых животных коэффициент фосфорилирования восстанавливается к исходному уровню, в то время как у старых его значение остается высоким. Как у взрослых, так и у старых животных не обнаружено достоверных изменений в содержании АДФ и АМФ по сравнению с исходным уровнем. Количество Фн продолжает расти у старых животных по сравнению со взрослыми.

Все обнаруженные изменения — уменьшение содержания АТФ, и, особенно, КФ, перераспределение в содержании адениннуклеотидов, увеличение количества Фн, высокий коэффициент фосфорилирования в сердце старых животных — подтверждают предположение о том, что у старых крыс признаки аварийной стадии сохраняются на 14—16 дни

коарктации аорты, что особенно выражено на фоне физической нагрузки. Исключительно важное значение имеет снижение содержания КФ, которому в последнее время отводится не только роль резервного источника, но и транспортной формы энергии [4]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при сочетании коарктации аорты с физической нагрузкой возникают существенные изменения в обмене КФ и адениннуклеотидов в сердце старых животных. Эти изменения настолько выражены, что могут стать энергетической основой развития сердечной деятельности в старости. Можно предположить, что предложенная нами модель послужит основой для экспериментального изучения механизмов развития недостаточности сердца в старости.

Литература

1. Гулько В. В. Влияние кратковременной физической нагрузки на содержание гликогена в скелетных мышцах и миокарде при старении.— В кн.: Современ. проблемы геронтологии и гериатрии: Материалы III Закавказ. науч. конф., 1977, с. 154—156.
2. Коган А. Х. Новая простая методика дозированного сужения почечных и других артерий у мелких лабораторных животных в хроническом эксперименте.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1961, № 1, с. 112—115.
3. Меерсон Ф. З. Гиперфункция. Гипертрофия. Недостаточность сердца.— М.: Медицина, 1968, 388 с.
4. Сакс В. А., Черноусова Г. Б., Воронков Ю. И., Смирнов В. Н., Чазов Е. И. Изучение механизма переноса энергии в клетках миокарда.— В кн.: Метаболизм миокарда. М.: Медицина, 1975, с. 289—312.
5. Фролькис В. В., Богацкая Л. Н., Шевчук В. Г., Перфилов В. П., Карпова С. М. Механизмы развития сердечной недостаточности в старости.— Кардиология, 1976, № 3, с. 44—52.
6. Beznak M. J. Cardiac output in rats during the development of cardiac hypertrophy.— Circulat. Res., 1958, 632, p. 207—212.
7. Fiske C., Subbarow J. Nature of «inorganic phosphate» in voluntary muscle.— Science, 1927, 65, p. 401—404.
8. Klingenberg M., Shollmeier R. (Клингенберг М., Шолмейер Р.). Окислительно-восстановительные реакции в митохондриях, зависящие от АТФ.— Тр. V. Межд. биохим. конгресса. М., 1962, Симпозиум 5, с. 55—59.
9. Rubio R., Berne R. M. Regulation of coronary blood flow.— Progr. Cardiovasc. Dis., 1975, 18, N 2, p. 105—122.
10. Stransky Z. Determination of adenine nucleotides by paper electrophoresis.— J. Chromatography, 1963, 10, p. 4—10.

Институт геронтологии АМН СССР,
Киев

Поступила в редакцию
18.11 1980 г.

Т. Н. Козинетс

EFFECT OF GRADED PHYSICAL LOAD CARDIAC ADENINE NUCLEOTIDE METABOLISM IN RATS OF VARIOUS AGE

Summary

The contents of adenine nucleotides, CP and IP were estimated in adult (6-8 months) and old (24-26 months) rats following application of physical load in combination with aorta coarctation. The changes revealed, i. e. a decrease in ATP and, especially in CP, redistribution of adenine nucleotides, an increase in IP, a high phosphorylation coefficient in the old rat heart confirm the supposition that in old animals the signs of the emergency stage are especially pronounced against a background of physical load. The suggested model may be a basis for an experimental study of cardiac insufficiency mechanism development at old age.

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

УДК 616.127—005.4—001.8

НАПРЯЖЕН У БОЛЬНЫХ Х БО

Напряжение кислорода характер микроциркуляции, а также тканевого обмена, нарушения роли при ишемической болезни сердца, проникновения кислорода из крови в ткани, но отнести напряжение к вотока, проницаемость капилляров в единице объема оксигемоглобина, градиент матозном барьере и др. [2] ной проблеме, сведения о у больных хронической и ничены.

Нет также данных о у больных хронической иштатами коронарографии, с нарных сосудов сердца.

Мы изучали напряженность и микроциркулятор поражения артерий сердца

М

Было обследовано 32 больных гипертонической болезнью и застойной сердечной недостаточности ставили на основании дозирования, толерантности к физической нагрузке, у больных сердца. В I группу вошли 10 больных, из них перенес инфаркт миокарда, отделов правой или левой коронарной артерии. Боли у них возникли при физической нагрузке, так и в покое, купируются нитроглицерином. Во II группу вошли 15 больных, у девяти в анамнезе — инфаркт миокарда, артерий сердца. У них наблюдались приступы боли в покое, пирования приступа больные в мущественно группу составили семь больных (все мужчины, с более половины артерий сердца. ренесли инфаркт миокарда.

Для оценки результатов были использованы следующие показатели: напряженность артерий, группа из 12 практически здоровых животных в дельтовидной мышце