

6. Bennett A., Murray J. G., Wyllie J. H. Occurrence of prostaglandin E<sub>2</sub> in the human stomach and a study of its effects on human isolated gastric muscle.— Brit. J. Pharmacol. and Chemother., 1968, 32, N 3, p. 339—349.
7. Bennett A., Flesher B. Prostaglandins and gastrointestinal tract.— Gastroenterology, 1970, 59, N 4, p. 790—800.
8. Bennett A. Effect of kinins and prostaglandins on the gut.— Proc. Roy. Soc. Med., 1971, 64, N 1, p. 12.
9. Coceani F., Pace-Asciak C., Volta F., Wolfe L. S. Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach.— Amer. J. Physiol., 1967, 213, N 6, p. 1056—1064.
10. Creed K. E., Gillespie I. S., Mair T. S. The electrical basis of excitation and inhibition in the anococcygeus muscle.— J. Physiol., 1975, 245, N 2, p. 33—47.
11. Ginsborg B. L. Ion movements in junctional transmission.— Pharmacol. Rev., 1967, 19, N 1, p. 289—316.
12. Grguric J. Prostaglandin i gastrointestinalni sustam.— Arch. zast. majke i djet., 1976, 20, N 4/5, p. 177—182.
13. Hell W. J., O'Neill P., Scheehan J. D. The role of prostaglandins in cholinergic neurotransmission in the guinea-pig.— Eur. J. Pharmacol., 1975, 34, N 1, p. 11—20.
14. Kadlec O., Masek K., Seferna I. Modulation by prostaglandins of the release of acetylcholine and noradrenaline in quinea-pig isolated ileum.— J. Pharmacol. Exp. Ther., 1978, 205, N 3, p. 635—645.
15. Khairallah P. A., Page I. H., Turker R. H. Some properties of prostaglandin E<sub>1</sub> action on muscle.— Arch. internat. pharmacodyn., 1967, 169, N 2, p. 328—341.
16. Mishima K., Kuriyama H. Effects of prostaglandins of electrical and mechanical activities of the guinea-pig stomach.— Jap. J. Physiol., 1976, 26, N 3, p. 537—548.
17. Miyazaki E., Ishizawa M., Sunano S. et al. Stimulating action of prostaglandin on the rabbit duodenal muscle.— In: Proc. 2-nd Nobel. Symp., Stockholm: Almqvist and Wiksell, 1967, p. 277—281.
18. Shuba M. F., Vladimirova I. A. Effect of apamin on the electrical responses of smooth muscle to adenosine 5'-triphosphate and to non-adrenergic, non-cholinergic nerve stimulation.— Neuroscience, 1981, N 5, p. 853—859.
19. Tomita T. Conductance change during the inhibitory potential in the guinea-pig taenia coli.— J. Physiol., 1972, 225, N 4, p. 693—703.
20. Usardi M. M. Introduzione alla biologia delle prostaglandine.— Riv. ital. sostanze dgrasse, 1969, 46, N 10, p. 508—513.
21. Vanasin B., Greenough B., Schuster M. M. Effect of prostaglandin (PG) on electrical and motor activity of isolated colonic muscle.— Gastroenterology, 1970, 58, N 6, p. 1004.

Каф. биофизики Киев. ун-та

Поступила 21.06.82

УДК 616.13—004.6+616.12—008.331.1—02:616.61]:616.12—008.1:612.67

Л. П. Черкасский

# **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРОЛИКОВ ПРИ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

В последние годы внимание исследователей привлекают особенности влияния гипертонии на развитие атеросклероза в поздние возрастные периоды. Имеются работы, в которых подтверждается значение гипертонии для ускорения и усиления атеросклеротического процесса в пожилом возрасте, однако высказываются мнения и о снижении с возрастом значения гипертонии как фактора риска атеросклероза, ишемической болезни сердца.

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях было установлено [3, 13], что при воспроизведении атеросклероза на фоне предварительно вызванной почечной гипертонии у кроликов 3,5—4,5 лет атеросклеротические поражения аорты развивались чаще и были более выражены, чем у кроликов в возрасте 6—10 мес.

При оценке возрастных особенностей влияния артериальной гипертонии на развитие атеросклероза, помимо показателей, характери-

зующих выраженность поражений аорты, существенное значение имеет функциональное состояние сердца, его изменения при гипертонии и развитии на этом фоне атеросклероза.

Изучение сократительной функции левого желудочка при гипертонической болезни, проведенное в последние годы с применением эхокардиографии, а также катетеризации полостей сердца, выявило снижение сократительной функции миокарда по мере развития заболевания и гипертрофии миокарда [9, 15, 16]. У больных пожилого и старческого возраста особенности развития гипертонии (гипертонической болезни, систолической гипертонии) и состояния сократительной функции миокарда, как отмечается в литературе [12], изучены слабо и имеются сведения о снижении этой функции (по данным фазового анализа систолы) или об отсутствии выраженных изменений.

Экспериментальных работ в этом направлении немного. Исследования на крысах со «спонтанной» гипертонией показали, что у таких животных в возрасте 62—97 нед наблюдается снижение пика скорости кровотока в аорте и максимального ускорения кровотока по сравнению с крысами с нормальным давлением. Авторы [17] заключили, что еще до явных признаков сердечной недостаточности возникают нарушения функции гипертрофированного миокарда. Аналогичные изменения обнаружены у крыс гипертензивной линии в возрасте 50—65 нед [6]. Следует заметить, что длительность действия гипертонии в этих опытах была весьма значительной. В исследованиях на молодых кроликах с почечной гипертонией длительностью до 42 дней [4] и 3—3,5 мес [10] на основании данных о левожелудочковом давлении, скорости его повышения и падения, индексов сократимости сделан вывод об усилении инотропного состояния миокарда; у старых кроликов с гипертонией выявлено снижение компенсаторных возможностей по ряду других показателей [11].

Что касается функционального состояния левого желудочка сердца у старых животных по сравнению с молодыми в условиях воспро-

Показатели функционального состояния миокарда левого желудочка у молодых

| Исследуемые показатели                           | Группы             |          |         |                   |                    |         |
|--------------------------------------------------|--------------------|----------|---------|-------------------|--------------------|---------|
|                                                  | Молодые нормальные |          |         | Старые нормальные |                    |         |
|                                                  | <i>n</i>           | <i>M</i> | $\pm m$ | <i>n</i>          | <i>M</i>           | $\pm m$ |
| Частота сердечных сокращений                     | 14                 | 277      | 7,50    | 10                | 256                | 7,49    |
| Систолическое давление (гПа)                     | 14                 | 154,9    | 2,8     | 10                | 154,6              | 5,4     |
| Максимальная скорость повышения давления (гПа/с) | 14                 | 5229     | 200,2   | 10                | 4234 <sup>б</sup>  | 219,9   |
| Индекс сократимости (с <sup>-1</sup> )           | 14                 | 59,3     | 1,81    | 10                | 50,3 <sup>б1</sup> | 3,61    |
| Максимальная скорость падения давления (гПа/с)   | 14                 | 4016     | 146,2   | 10                | 3548 <sup>б1</sup> | 159,2   |
| Индекс расслабления (с <sup>-1</sup> )           | 14                 | 9,45     | 0,40    | 10                | 9,03               | 0,36    |
| Интенсивность функционирования структур миокарда | 12                 | 30313    | 1975    | 9                 | 21077 <sup>б</sup> | 1059    |
| Индекс левого желудочка                          | 14                 | 1,096    | 0,041   | 9                 | 1,415 <sup>б</sup> | 0,107   |

а — статистически значимые ( $p < 0,01$ ;  $a_1 < 0,05$ ) различия по сравнению с нормальными по сравнению с молодыми животными аналогичной группы; в — статистически значимые различия по возрасту.

изведения атеросклероза на фоне почечной гипертензии, то специальных исследований по этому вопросу, по-видимому, не было.

В настоящем сообщении представлены результаты изучения функционального состояния сердца, его левого желудочка у кроликов в возрасте 6—10 мес (молодые) и 4—4,5 лет (старые) при воспроизведении атеросклероза на фоне почечной формы гипертензии.

**Методика.** Почечную (реноваскулярную) гипертензию вызывали у кроликов по известной методике [1] путем двусторонних с интервалом 2—3 нед операций стенозирования почечных артерий. Атеросклеротический процесс воспроизводили по принятой в лаборатории методике [2]. Введение холестерина в малых дозах (0,1 г/кг) в течение 60 дней (по 5 дней в неделю) начинали спустя 1 мес после второй операции стенозирования почечной артерии. Всего в каждой возрастной группе проведено по 3 серии опытов на животных с нормальным давлением, животных с гипертензией (4—4,5 мес после операций) и животных с гипертензией и атеросклерозом. Функциональное состояние сердца, его левого желудочка исследовали в острых опытах под неглубоким нембуталовым (20 мг/кг) наркозом с регистрацией на аппарате Мингограф-34 фирмы Siemens-Elema кровяного давления в общей сонной артерии, аорте и левом желудочке сердца (короткий полиэтиленовый катетер вводили через общую сонную артерию). Все опыты поставлены в одинаковых условиях системы катетер — манометр. Скорость повышения и падения давления в желудочке регистрировали с помощью дифференциатора той же фирмы при скорости движения бумажной ленты в аппарате — 250 мм/с. Синхронно записывали электрокардиограмму в одном-двух стандартных отведениях. После опыта животных забивали (воздушная эмболия), определяли массу левого желудочка сердца [5]. На основании регистрации указанных параметров кардиогемодинамики оценивали уровень давления в левом желудочке, максимальную скорость ( $dp/dt_{\text{макс.}}$ ) повышения и снижения давления, индекс сократимости [18], индекс расслабления [7, 8] миокарда и (с учетом массы желудочка) показатель интенсивности функционирования структур миокарда (ИФС) [7]. Учитывая различие в массе тела кроликов, ее увеличение у старых по сравнению с молодыми животными уже в норме и соответствующее увеличение массы желудочков сердца, ИФС определяли не по отношению к массе желудочка, а к показателю, условно названному индексом левого желудочка (ИЛЖ), рассчитанному как частное от деления массы желудочка (в г) на массу тела (в кг).

и старых кроликов в норме, при гипертензии и при атеросклерозе на фоне гипертензии

животных

| Молодые с гипертензией |                    |         | Старые с гипертензией |                      |         | Молодые (гипертензия + атеросклероз) |                     |         | Старые (гипертензия + атеросклероз) |                      |         |
|------------------------|--------------------|---------|-----------------------|----------------------|---------|--------------------------------------|---------------------|---------|-------------------------------------|----------------------|---------|
| <i>n</i>               | <i>M</i>           | $\pm m$ | <i>n</i>              | <i>M</i>             | $\pm m$ | <i>n</i>                             | <i>M</i>            | $\pm m$ | <i>n</i>                            | <i>M</i>             | $\pm m$ |
| 21                     | 289                | 4,77    | 17                    | 283 <sup>a</sup>     | 5,75    | 14                                   | 270 <sup>b</sup>    | 6,0     | 16                                  | 265 <sup>b</sup>     | 4,3     |
| 19                     | 210,2 <sup>a</sup> | 4,1     | 11                    | 195,4 <sup>a</sup>   | 6,2     | 14                                   | 202,6 <sup>a</sup>  | 7,3     | 11                                  | 207,9 <sup>a</sup>   | 6,0     |
| 19                     | 6230 <sup>a</sup>  | 163,4   | 11                    | 5404 <sup>a, б</sup> | 254,5   | 14                                   | 6504 <sup>a</sup>   | 223,0   | 11                                  | 5328 <sup>a, б</sup> | 211,7   |
| 19                     | 57,1               | 2,12    | 11                    | 60,5                 | 4,15    | 14                                   | 59,5                | 1,9     | 11                                  | 46,6 <sup>б, в</sup> | 2,49    |
| 19                     | 4936 <sup>a</sup>  | 128,1   | 11                    | 4333 <sup>a, б</sup> | 160,9   | 14                                   | 4785 <sup>a</sup>   | 218,2   | 10                                  | 4304 <sup>a</sup>    | 182,5   |
| 19                     | 8,14 <sup>a</sup>  | 0,18    | 10                    | 7,91 <sup>a1</sup>   | 0,35    | 13                                   | 8,80                | 0,38    | 10                                  | 7,76 <sup>a1б1</sup> | 0,35    |
| 16                     | 29759              | 1221    | 8                     | 26791 <sup>a</sup>   | 1446    | 9                                    | 25263 <sup>b1</sup> | 1768    | 11                                  | 23529                | 950     |
| 16                     | 1,572 <sup>a</sup> | 0,052   | 9                     | 1,753 <sup>a1</sup>  | 0,106   | 10                                   | 1,666 <sup>a</sup>  | 0,105   | 12                                  | 1,765 <sup>a1</sup>  | 0,096   |

ми животными того же возраста; б — статистически значимые ( $p < 0,01$ ;  $b_1 < 0,05$ ) — мые ( $p < 0,01$ ;  $b_1 < 0,05$ ) — по сравнению с животными с гипертензией аналогичного

**Результаты и обсуждение.** Данные о состоянии левого желудочка, его сократительной функции представлены в таблице. При сравнении нормальных молодых и старых животных выявлена тенденция к урежению сердечных сокращений, снижение максимальной скорости повышения (на 19 %) и падения (на 11,6 %) левожелудочкового давления у старых животных. О снижении сократимости сердечной мышцы старых животных свидетельствует также уменьшение индекса сократимости миокарда (на 15,2 %). Аналогичные данные о состоянии левого желудочка сердца старых кроликов были получены ранее по другим показателям [14].

Рассмотрение результатов, полученных в группе молодых животных с гипертонией или при сочетанной патологии (гипертония+атеросклероз), позволяет отметить, что сдвиги в показателях сократительной функции левого желудочка в каждой из этих групп по сравнению с нормальными животными молодого возраста однотипны. С повышением артериального и левожелудочкового систолического давления связано увеличение максимальной скорости повышения и падения давления в левом желудочке. При этом значимых изменений индекса сократимости по сравнению с нормальными молодыми животными не произошло. Из этого следует, что увеличение нагрузки давлением (посленагрузки) вызвало известную активацию сократительной деятельности, но не отразилось на уровне индекса сократимости. Однако у животных с гипертонией отмечено снижение индекса расслабления левого желудочка (на 13,9 %). В условиях атеросклероза на фоне гипертонии дополнительно выявлена тенденция к снижению показателя ИФС миокарда по сравнению с нормой, отражающая значительное увеличение массы левого желудочка, его компенсаторную гипертрофию в условиях гиперфункции.

В группах старых животных с рассматриваемыми формами патологии (гипертония или гипертония+атеросклероз) отмечены определенные изменения по сравнению со здоровыми животными. По отношению к другому исходному возрастному уровню условия увеличения нагрузки давлением приводят к повышению максимальной скорости повышения и падения левожелудочкового давления. Индекс сократимости, как и у молодых кроликов, не претерпевает значимых изменений, а индекс расслабления при этом оказывается существенно сниженным в обеих группах старых подопытных животных (на 12,4 и 14,1 %) по сравнению с нормальными. Можно полагать, что это свидетельствует о заметной подверженности изменениям процессов расслабления при гипертонии.

Следует обратить внимание на увеличение показателя ИФС миокарда у старых животных с гипертонией по сравнению с нормальными (на 27,1 %). В этом отношении существенны два обстоятельства. С одной стороны, старые животные сохраняют способность повышать ИФС миокарда в ответ на длительное воздействие условий повышенной посленагрузки на миокард. С другой стороны, повышение нагрузки давлением и увеличение частоты сердечных сокращений у старых животных не сопровождается соответственным увеличением массы левого желудочка сердца (см. таблицу). Снижение выраженности гипертрофии выявляется по индексу левого желудочка: у молодых животных индекс левого желудочка увеличен по сравнению с нормальными животными на 43,4 % (гипертония) и 52,0 % (гипертония+атеросклероз), тогда как у старых в аналогичных группах — на 23,9 и 24,7 % (рис. 1). Такое отставание в развитии гипертрофии левого желудочка могло определить наблюдаемое у старых животных с гипертонией увеличение показателя ИФС миокарда. Учитывая сказанное, можно полагать, что, поскольку для развития гипертрофии миокарда помимо повышения артериального давления имеют значение и другие факторы [16], то среди них определенное место должно быть отведено и фактору возраста. Указанное соотношение показателей функциональной активности миокарда и степени его гипертрофии у старых животных,

важное для характеристики свойств миокарда [16], свидетельствует о том, что на единицу мышечной массы желудочка приходится относительно большая нагрузка, и в этих условиях при неблагоприятных дополнительных воздействиях нарушения функционального состояния сердца могут возникнуть раньше, чем у молодых.

Для целей настоящей работы важно, далее, проанализировать влияние на деятельность сердца воспроизведения атеросклероза на

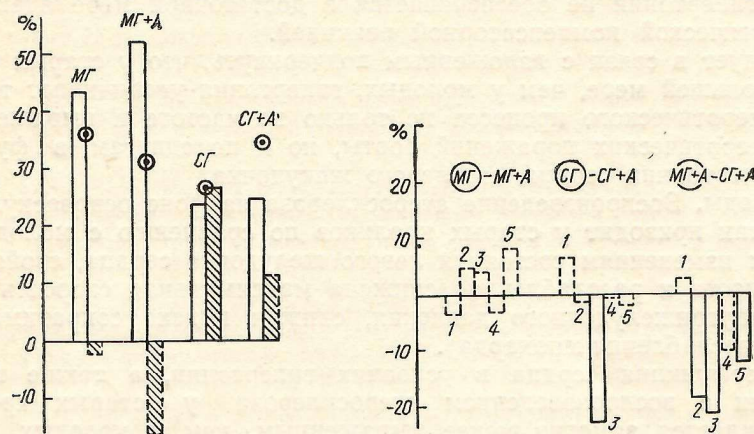


Рис. 1. Изменение показателей индекса левого желудочка (белые столбики), систолического давления в левом желудочке (кружки) и ИФС миокарда (заштрихованные столбики) у кроликов с гипертонией или ее сочетанием с атеросклерозом по сравнению с возрастной нормой, принятой за 100 %.

МГ — группа молодых кроликов с гипертонией, СГ — старых кроликов с гипертонией, МГ+А — молодых кроликов с гипертонией и атеросклерозом, СГ+А — старых кроликов с гипертонией и атеросклерозом. Для столбиков, очерченных сплошной линией,  $p < 0,05$ , пунктирной линией —  $p > 0,05$ .

Рис. 2. Изменение показателей функционального состояния миокарда левого желудочка сердца у молодых и старых кроликов при воспроизведении атеросклероза на фоне гипертонии.

1 — систолическое давление в желудочке, 2 — максимальная скорость повышения давления в желудочке, 3 — индекс сократимости, 4 — максимальная скорость падения давления в желудочке, 5 — индекс расслабления. В каждой паре сравниваемых групп животных показатели для группы, указанной слева, приняты за 100 %. Другие обозначения см. рис. 1.

фоне гипертонии у молодых и отдельно у старых животных (по сравнению с одной гипертонией), а также сопоставить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у молодых и старых животных с сочетанной формой патологии. Такое сопоставление (кроме того) обладает тем преимуществом, что поддаются сравнению изменения, происходящие на примерно одинаковом по уровню кровяного давления фоне.

Оказалось, что упомянутые условия влияют на старых и молодых животных неодинаково. У старых животных, в отличие от молодых, воспроизведение атеросклероза на гипертензивном фоне приводит к существенному снижению (на 23 %) индекса сократимости левого желудочка сердца (рис. 2). Следует отметить, что столь значительное снижение индекса сократимости происходит в условиях, когда уровень кровяного давления у старых животных, по средним данным, несколько выше, чем у молодых.

Отчетливые различия выявлены при сопоставлении животных двух возрастных групп с сочетанной формой экспериментальной патологии: у старых животных по сравнению с молодыми снижена (на 18,1 %) максимальная скорость повышения давления в левом желудочке, снижен (на 21,7 %) индекс сократимости и (на 11,8 %) индекс расслабления левого желудочка (рис. 2). Такое сочетание изменений свидетельствует о существенном ослаблении важнейших свойств мышцы левого желудочка сердца в описываемых условиях. На этом фоне нарушается и ритм сердечных сокращений: у старых подопытных животных явления аритмии (обычно экстрасистолической) наблюдаются намного

чаще и они более длительно сохраняются, чем у молодых. Если у молодых животных аритмия выявлена в двух из 14 опытов, то у старых — в 9 из 16 ( $p \leq 0,025$ ).

Таким образом, у старых животных с атеросклерозом на фоне почечной гипертензии, с одной стороны, нарушаются важнейшие функциональные свойства сердца, а с другой — необходимость увеличения общего объема сократительной деятельности левого желудочка в условиях гипертензии не обеспечивается в достаточной мере адекватной морфологической компенсаторной реакцией.

Следует в связи с изложенным подчеркнуть, что у старых животных в большей мере, чем у молодых, гипертензия увеличивает тяжесть атеросклеротического процесса не только по частоте и выраженности атеросклеротических поражений аорты, но и по сдвигам в функциональном состоянии сердца, его левого желудочка.

**Выводы.** Воспроизведение атеросклероза на фоне реноваскулярной гипертензии приводит у старых кроликов по сравнению с молодыми к большим изменениям состояния левого желудочка сердца, свойств его сократимости и расслабления (снижена максимальная скорость повышения внутрижелудочного давления, снижен индекс сократимости и индекс расслабления миокарда).

Гиперфункция сердца в условиях гипертензии, а также при ее сочетании с воспроизведением атеросклероза у старых кроликов сопровождается заметно менее выраженным, чем у молодых животных, увеличением массы левого желудочка. Сочетание выраженной гиперфункции со сниженной реакцией в форме гипертрофии — важный фактор, характеризующий состояние сердца старых животных в описываемых условиях.

Нарушения в состоянии левого желудочка сердца в условиях воспроизведения атеросклероза на фоне гипертензии (почечная форма) выражены у старых животных больше, чем у молодых. Это важное обстоятельство следует учитывать при анализе и оценке возрастных особенностей влияния гипертензии на развитие атеросклероза и его осложнений.

L. P. Cherkassky

#### FUNCTIONAL STATE OF THE LEFT VENTRICLE OF THE MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RABBITS WITH DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AGAINST A BACKGROUND OF THE RENOVASCULAR HYPERTENSION

Reproduction of atherosclerosis in rabbits with experimental renovascular hypertension resulted in greater left ventricular changes (decreased maximal rate of the rise and fall of the intraventricular pressure, lowered myocardium contractility and relaxation indices) in old animals as compared with the young. Hyperfunction of the heart under conditions of hypertension or its combination with atherosclerosis caused a less marked increase of the left ventricular mass in old rabbits than in young ones. An insufficient development of hypertrophy is an essential index of the heart state in old animals under the above conditions. The findings of the investigation should be considered in the analysis and evaluation of age related peculiarities of the hypertension effect on atherosclerosis and its complications.

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

#### Список литературы

1. Горев Н. Н. Очерки изучения гипертензии. — Киев: Госмедиздат УССР, 1959. — 263 с.
2. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В., Ступина А. С., Черкасский Л. П. Экспериментальный атеросклероз и возраст. — М.: Медицина, 1972. — 204 с.
3. Горев Н. Н., Черкасский Л. П. Влияние гипертензии на развитие атеросклероза у животных разного возраста. — Физиол. журн., 1981, 27, № 3, с. 425—432.
4. Гургенян С. В., Долабян З. Л., Ковалева Н. Т., Трубецкой А. В. Сократительная активность миокарда при экспериментальной артериальной гипертензии. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1974, № 4, с. 20—25.
5. Ильин Г. И. К вопросу о диагностике гипертрофии миокарда методом взвешивания. — Арх. патологий, 1956, вып. 8, с. 97—101.