

УДК 616.127—005.4—06:616.127—091.818

Механизмы приспособления сократительной функции и энергетического метаболизма сердца к условиям хронического дефицита фосфокреатина

В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова, В. Л. Лакомкин,
А. Я. Штейншнейдер, М. Ю. Зуева, В. А. Сакс

Роль фосфокреатина в энергетическом метаболизме сердечной мышцы служит предметом исследований в течение нескольких последних десятилетий.

Традиционный взгляд на фосфокреатин (ФК) только как на резерв макроэргических связей [19] в последнее десятилетие пересматривается под влиянием работ ряда американских и советских биохимиков [5, 6, 14]. В результате возникла концепция транспорта энергии, в которой ФК отводится роль «челнока», переносящего макроэргическую связь от митохондрий к миофибриллам и другим местам использования энергии. В пользу этой концепции были получены также некоторые физиологические данные. На волокнах с гиперпроницаемой сарколеммой ригор миофибрилл, развивавшийся от дефицита АТФ, мог быть успешно предотвращен или устранен при добавлении в среду ФК [1, 16, 25], причем этот эффект наблюдался даже без АТФ, если в среде было небольшое количество АДФ.

Однако попытки продемонстрировать изменение сократительной функции сердца при хроническом уменьшении содержания ФК, синтез которого в миокардиальных клетках нарушался под влиянием длительного применения гуанидинпропионата (ГУП) — ингибитора транспорта креатина в миокардиальные клетки, были безуспешными [18, 24]. Хотя содержание ФК в миокарде снижалось через 6—10 нед до 10—20 % контроля, насосная функция изолированного сердца не изменялась даже при двукратном увеличении нагрузки и поглощения кислорода. Отсутствие видимой связи между содержанием ФК и функцией сердца побудило некоторых авторов усомниться в существовании ФК — «челнока» в миокардиальных клетках [24].

Такое заключение все же выглядит недостаточно убедительным главным образом потому, что максимальная работа и поглощение кислорода были существенно ниже, чем в других исследованиях на данном объекте [13, 26]. Поэтому с целью проверки влияния хронического дефицита ФК на функцию сердца мы решили повторить схему введения ГУП, но испытать сердце этих животных в условиях максимальных нагрузок притоком, сопротивлением и частотой сокращений (ЧСС). Это позволит выявить изменения сократительной функции сердца при хроническом дефиците ФК. В параллельных опытах на сердце, перфузируемом в спектрометре ядерного магнитного резонанса (ЯМР), определяли скорость обмена между АТФ и ФК, а также содержание этих соединений и фосфогуанидинпропионата (ФГУП) в миокарде.

Методика

Крысы массой около 200 г получали 170—200 мг ГУП в сутки в составе бескреатиновой диеты. Такая дозировка препарата за 6 нед снижает содержание ФК и креатина в миокарде до 10—20 % исходного уровня [8, 17, 18, 20, 23, 24].

Перфузия сердца, выполняющего насосную функцию. Сердце извлекали под уретановым наркозом (1,6 г/кг внутривенно). Для перфузии использовали раствор Кребса, содержащий 11 ммоль/л глюкозы, 5 ммоль/л пирувата и 10 МЕ/л инсулина. После его насыщения смесью 95 % O_2 и 5 % CO_2 pH раствора был в пределах 7,3—7,4. Перфузию осуществляли при 37 °C через канюли, введенные в левое предсердие (ЛП) и аорту, по ранее описанной методике [2]. Приток крови к сердцу варьировал в зависимости от изменения давления, которое мы повышали с 490 до 1960 Па (с 5 до 20 см вод. ст.), при этом давление сопротивления сохранялось на уровне 7,84 кПа (80 см вод. ст.). Затем ступенчато повышали давление сопротивления до 9,8; 11,76 кПа (100, 120 см вод. ст.) и на этом фоне частично или полностью закрывали выход перфузату из аортальной камеры, направляя весь аортальный выброс в коронарное русло. Затем повышенный уровень сопротивления снижали до 7,84 кПа (80 см вод. ст.) и через 15 мин последовательно повышали ЧСС с помощью электростимуляции предсердий от уровня спонтанных сокращений до 7 Гц.

Насосную функцию сердца характеризовали минутным объемом (МО), представляющим сумму аортального выброса и коронарного протока. МО измеряли с помощью электромагнитного флоуметра Carolina Medical Electronics. В левый желудочек (ЛЖ) через стенку вводили иглу, давление в его полости и в аортальной камере измеряли с помощью электроманометров Gould Statham 23 Gb. Эти параметры, а также первую производную давления в ЛЖ регистрировали на приборе Gould 2600 S. Вычисляли производные показатели работы сердца: минутную работу и интенсивность функции как произведение среднего аортального давления (САД) на МО и ЧСС соответственно. Для характеристики расслабления определяли константы скорости снижения давления в изоволюмическом [10] и ауковольмическом режимах [2]. Для оценки растяжимости сердца в фазу диастолы вычисляли показатель диастолической упругости желудочка посредством деления разности между конечным и минимальным диастолическим давлением на объем заполнения желудочка за диастолу [11], который в условиях стабильной работы равен ударному объему. Увеличение этого показателя означает снижение растяжимости желудочка [11, 12]. Поскольку давление наполнения было фиксированным, наполнение ЛЖ определялось изменением диастолического давления. Поэтому критерием наполнения желудочка был интеграл давления наполнения, который вычисляли по площади, ограниченной сверху фиксированным уровнем давления наполнения, а снизу — кривой диастолического давления. В некоторых опытах определяли поглощение кислорода сердцем во время нагрузки объемом и сопротивлением. Для этого коронарный отток направляли через легочную артерию в проточную камеру с кислородным электродом («Beckman», США).

Перфузия сердца в спектрометре ЯМР. Изолированное сердце перфузировали ретроградно через аорту раствором Кребса, не содержащим ортофосфат, и насыщенным карбогеном при 37 °C. Скорость перфузии была в пределах 12—15 мл·г⁻¹·мин⁻¹. В ЛЖ вставляли заполненный жидкостью латексный баллончик, объем которого был оптимальным для получения максимального развиваемого давления. Сердце помещали в ампулу ЯМР-спектрометра СХР-200 («Bruker», ФРГ). Содержание фосфорных соединений определяли, регистрируя спектры ³¹P-ЯМР на спектрометре WM-500 («Bruker», ФРГ) с последующим анализом тканевого экстракта [15]. Основные параметры накопления ³¹P-спектров перфузируемого сердца были следующими: длительность регистрирующего импульса — 37 мкс, время повторения импульсной последовательности — 6 с, ширина спектра — 4 кГц, размер памяти — 4 К, число сканирований — 100—150. Содержание веществ (Р_i, ФГУП, ФК, АТФ и АДФ) вычисляли, относя площади соответствующих пиков к площади пика стандарта и к сухой массе ткани, использованной для экстракции. Длительность регистрирующего импульса составляла 40 мкс, релаксационная задержка — 12—15 с, ширина спектра — 10 кГц, размер памяти — 16 К, число сканирований — около 500. Содержание свободных креатина и бета-ГУП в тканевых экстрактах измеряли по известной методике [9]. Скорость обмена между АТФ и ФК измеряли с помощью метода переноса насыщения [9, 21], используя ЯМР-спектрометр СХР-200 («Bruker», ФРГ), как это описано нами ранее [15].

Результаты

Степень за-
(табл. 1),
фосфорилир-
мерно один
ФК было с

Таблица 1
реакции в сер-
(две серии)

Концентраци
динений, мкм
АТФ
Фосфокреа
Общий кре
Фосфогуан
Общий гуа
Скорость пот
АТФ→ФК
сердце
АТФ→ФК
Работа
мм рт. ст./м
кПа/мин

Примечания

(см. табл.
гуанидинов
накоплением
рост ката
жена (см. т
ки (останов
рт. ст./мин
потока указ
реагировать
грузке. Отм
сухой масс
пада АТФ,
ной работе.
мическом р
давление и
ниже, чем
давления —

В друго
сосную фу
(см. табл.
сердца кон
менение пр
сопротивлен
с дефицитом
ние (до 62
сопротивлен
(125 мм рт.
их числа на
рт. ст.), а
сердце кры
достоверно

Результаты

Степень замещения креатина ГУП варьировала в разных сериях (табл. 1), однако количественное отношение ФК к креатину, а также фосфорилированной формы ГУП к его свободной форме было примерно одинаковым и составляло 0,5—0,6. В результате содержание ФК было снижено в 3—9 раз, а АТФ сохранялось на уровне контроля

Таблица 1. Содержание макроэргических соединений и скорость креатинкиназной реакции в сердце контрольных и получавших гуанидинпропионат (ГУП) крыс (две серии)

Показатель	Контроль (n=18—20)	ГУП-1 (n=5—9)	ГУП-2 (n=8—13)
Концентрация макроэргических соединений, мкмоль/г:			
АТФ	19,2±0,87	18,3±1,15	16,1±0,97
Фосфокреатин	23,2±1,35	2,72±0,50	7,9±0,96
Общий креатин	37,1±1,5	8,2±0,8	21,0±1,7
Фосфогуанидинпропионат	0,0	28,6±2,28	11,0±1,8
Общий гуанидинпропионат	0,0	48,1±4,5	22,0±1,8
Скорость потока, мкмоль·мин ⁻¹ ·г ⁻¹ :			
АТФ→ФК на остановленном КСИ	654±78	314±51	—
сердце			
АТФ→ФК при работе сердца	800±126	400±102	—
Работа			
мм рт. ст./мин·10 ⁻³	28,4±1,32	28,3±2,4	—
кПа/мин	3786±176	3773±19	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 п — число опытов.

(см. табл. 1). В связи с существенным снижением концентраций гуанидиновых субстратов креатинкиназы — креатина и ФК, — а также накоплением ее конкурентных ингибиторов — ФГУП и ГУП — скорость катализируемого креатинкиназой потока АТФ→ФК была снижена (см. табл. 1) примерно в 2 раза как в условиях нулевой нагрузки (остановка КСИ), так и при субмаксимальной нагрузке — 28400 мм рт. ст./мин (3786 кПа/мин). Одинаковая степень снижения скорости потока указывает на способность креатинкиназной системы адекватно реагировать на повышенный энергорасход при субмаксимальной нагрузке. Отметим, что при этом креатинкиназный поток (400 мкмоль/г сухой массы) все еще существенно превышал скорость синтеза и распада АТФ, вычисленную по скорости поглощения кислорода при данной работе. В этой серии опытов, проведенной на сердце в изоволюмическом режиме, работавшем в ЯМР-спектрометре, систолическое давление и показатели работы сердца получавших ГУП крыс были ниже, чем в контроле, на 18 %, а максимальная скорость снижения давления — на 23 % (табл. 2).

В другой серии опытов, проведенных на сердце, выполнявшем насосную функцию, уровень ФК был снижен всего в 3 раза (см. табл. 1), и исходный уровень МО оказался одинаковым для сердца контрольных и получивших ГУП крыс — (34±2) мл/мин. Изменение притока не выявило различия между группами, а нагрузка сопротивлением обнаружила сниженную работоспособность сердца с дефицитом ФК. Если в контрольной группе значительное уменьшение (до 62 %) числа сердец, успешно справлявшихся с повышенным сопротивлением, наблюдалось только при повышении САД до 16,7 кПа (125 мм рт. ст.), то в группе ГУП такое же относительное уменьшение их числа наблюдалось уже при САД, составлявшем 12,7 кПа (95 мм рт. ст.), а уровня 16,7 кПа (125 мм рт. ст.) достигали только 12 % сердец крыс, получавших ГУП. В связи с этим в этой группе были достоверно снижены на 24—32 % максимальные показатели систоли-

ческого давления в ЛЖ (от $23,6 \pm 9$ до $17,9 \text{ кПа} \pm 1,3 \text{ кПа}$ или от 177 мм рт. ст. ± 7 мм рт. ст. в контроле до 134 ± 10 ; $P < 0,01$) и объемной работы (от $3701 \text{ мм рт. ст.} \cdot \text{мл/мин}$ $\pm 382 \text{ мм рт. ст.} \cdot \text{мл/мин}$ до 2516 ± 348 или от 439 ± 51 до $335 \text{ кПа} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1} \pm 46 \text{ кПа} \cdot \text{мл}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$; $P < 0,05$).

Столь же значительно уменьшалось и максимальное поглощение кислорода сердцем с дефицитом ФК. На рис. 1 представлена зависи-

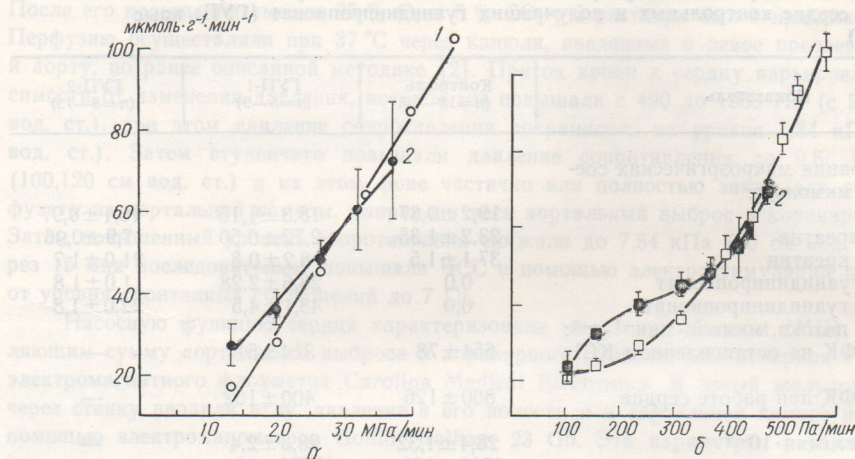


Рис. 1. Зависимость поглощения кислорода ($\text{ммоль} \cdot \text{г сухой массы}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) сердцем контрольных (1) и получавших гуанидинпропионат (2) крыс от показателей интенсивности сократительной функции ($\text{мм рт. ст.} / \text{мин}$, $\text{кПа} / \text{мин}$) (а) и объемной работы сердца ($\text{мм рт. ст.} \cdot \text{мл} / \text{мин}$, $\text{кПа} \cdot \text{мл} / \text{мин}$) (б).

мость поглощения кислорода от двух показателей работы в условиях нагрузки притоком и сопротивлением. В обеих группах поглощение кислорода линейно коррелировало с показателем интенсивности функции, представлявшим произведение САД на ЧСС, и разница между группами отсутствовала (рис. 1, а). Увеличение объемной работы при нагрузке притоком сопровождалось относительно небольшим при-

Таблица 2. Показатели сократительной (в изоволюмическом режиме) функции изолированного сердца контрольных и получавших гуанидинпропионат (ГУП) крыс

Показатель	Контроль (n=5)	ГУП (n=5)
Частота сокращений, мин^{-1}	188 ± 17	172 ± 22
Систолическое давление, мм рт. ст.	208 ± 15	$170 \pm 6^*$
кПа	28 ± 2	
Конечнодиастолическое давление, мм рт. ст.	26 ± 3	$12 \pm 3^{**}$
кПа	34 ± 4	16 ± 4
Развиваемое давление, мм рт. ст.	179 ± 16	155 ± 3
кПа	24 ± 2	$21 \pm 0,4$
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст. / с	3340 ± 250	2830 ± 180
кПа/с	445 ± 33	377 ± 24
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст. / с	2070 ± 110	$1600 \pm 60^*$
кПа/с	276 ± 15	213 ± 2
Показатель общей работы сердца ($\text{СД} \times \text{ЧС}$), мм рт. ст. / с	38420 ± 1128	$32316 \pm 2460^*$
кПа/с	5122 ± 150	4308 ± 328
Перфузионное давление, мм рт. ст.	80 ± 2	79 ± 1
кПа	$10,7 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,1$
Скорость коронарной перфузии, мл/мин	$11,4 \pm 1,0$	$12,7 \pm 1,0$

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ по сравнению с контролем.

ростом пог.
получавших
ростом пог.
прирост по
дался в об
животных,
ния кислор

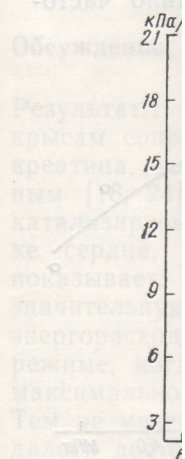


Рис. 2. Зависимость поглощения кислорода от давления (а)

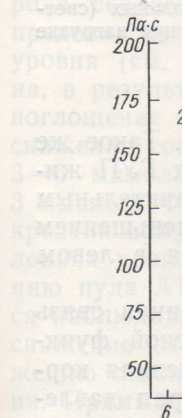


Рис. 3. Зависимость поглощения кислорода от минутного (б) аортального

Значи
ление и р
ления. В
снижения
мах при
 $74 \text{ с}^{-1} \pm 9$
сниженны
ми (79 ± 6
сохраняла
столещеск

или от
объем-
мин до
мл⁻¹.
ошение
зависи-

сердцем
интенсив-
работы

ловиях
ошение
функ-
между
гы при
и при-

ыс

=5)

-22
-6*

-3**
-4
-3
-0,4

-180
-24

-60*
-2

-2460*
-328
-1
-0,1
-1,0

34, № 1

ростом поглощения кислорода в контрольных опытах, а сердце крыс, получавших ГУП, характеризовалось достоверно более высоким приростом поглощения кислорода (рис. 1, б). Значительно более крутой прирост поглощения кислорода на единицу объемной работы наблюдался в обеих группах при повышении сопротивления, причем сердце животных, получивших ГУП, сохраняло повышенный уровень поглощения кислорода при равной объемной работе (рис. 1, б).

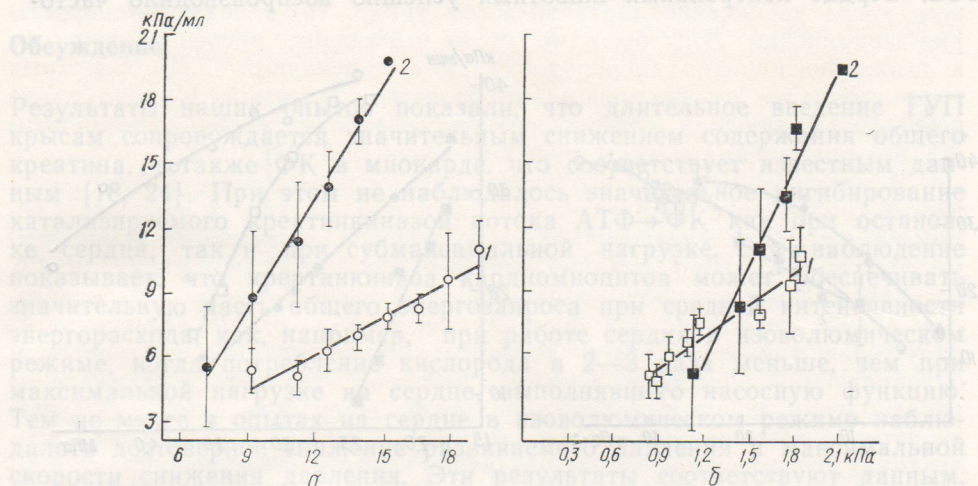


Рис. 2. Зависимость показателя диастолической упругости ЛЖ (мм рт. ст./мл, кПа/мл), контрольных (1) и получавших гуанидинпропионат (2) крыс от среднего аортального давления (а) и конечного диастолического давления в ЛЖ (мм рт. ст., кПа) (б).

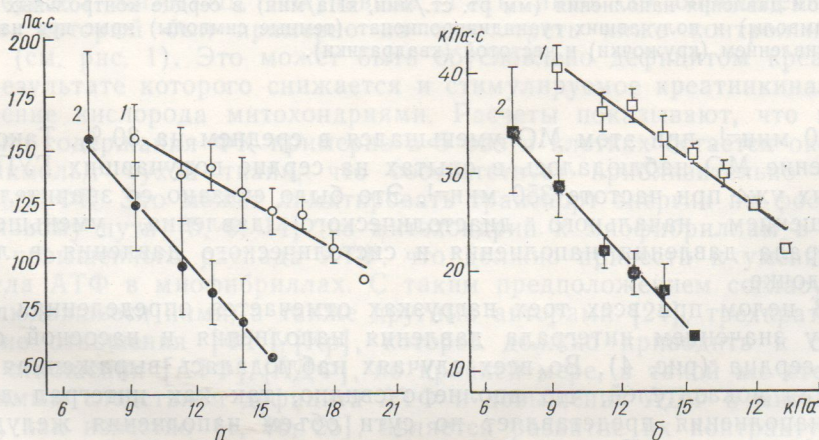


Рис. 3. Зависимость интеграла давления наполнения (Па·с) сердца за цикл (а) и за минуту (б) контрольных (1) и получавших гуанидинпропионат (2) крыс от среднего аортального давления (мм рт. ст., кПа).

Значительные изменения показателей, характеризующих расслабление и растяжение ЛЖ, выявлены в опытах с повышением сопротивления. В опытах на сердце с дефицитом ФК константы скорости снижения давления в изоволюмическом и ауковольюмическом режимах при САД, составлявшем 70 мм рт. ст. или 9,3 кПа (56 ± 9 и $74 \text{ с}^{-1} \pm 9 \text{ с}^{-1}$ соответственно или $7,5 \pm 1,2$ и $9,9 \text{ с}^{-1} \pm 1,2 \text{ с}^{-1}$), оказались сниженными примерно на 30 % по сравнению с контрольными значениями (79 ± 6 и $103 \text{ с}^{-1} \pm 8 \text{ с}^{-1}$ или $10,5 \pm 0,8$ и $13,7 \text{ с}^{-1} \pm 1,1 \text{ с}^{-1}$). Эта разница сохранялась при повышении САД. Отмечалось также повышение диастолического давления как в начале, так и в конце диастолы на

5—6 мм рт. ст. (670—880 Па). При повышении САД в обеих сериях значительно возрастал показатель диастолической упругости, но сердце получавших ГУП животных отличалось от сердца контрольных животных крутизной прироста этого показателя (рис. 2). Одновременно наблюдалось прогрессирующее снижение интеграла давления наполнения за минуту (рис. 3).

Сердце животных, получавших ГУП, отличалось от сердца контрольных животных сниженной способностью воспроизводить высокую ЧСС. Сердце контрольных животных успешно воспроизводило часто-

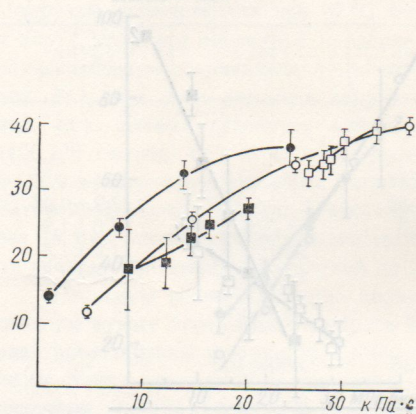


Рис. 4. Соотношение между интегралом давления наполнения (мм рт. ст. · с, кПа · с) и минутным объемом (мл/мин) сердца контрольных (светлые символы) и получавших гуанидинпропионат (темные символы) крыс при нагрузке притоком (кружочки) и сопротивлением (квадратики).

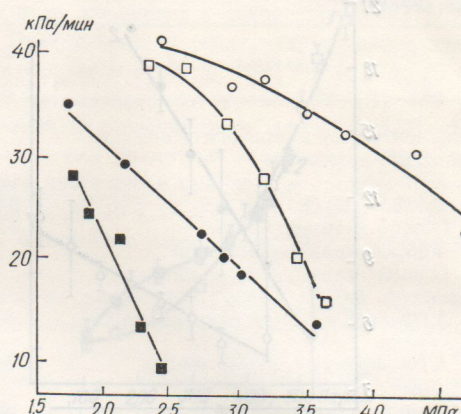


Рис. 5. Соотношение между показателем интенсивности сократительной функции и интегралом давления наполнения (мм рт. ст./мин, кПа/мин) в сердце контрольных (светлые символы) и получавших гуанидинпропионат (темные символы) крыс при нагрузке сопротивлением (кружочки) и частотой (квадратики).

ту 420 мин^{-1} , при этом МО уменьшался в среднем на 30 %. Такое же снижение МО наблюдалось в опытах на сердце получавших ГУП животных уже при частоте 350 мин^{-1} . Это было связано со значительным повышением начального диастолического давления, уменьшением интеграла давления наполнения и систолического давления в левом желудочке.

В целом при всех трех нагрузках отмечается определенная связь между значением интеграла давления наполнения и насосной функцией сердца (рис. 4). Во всех случаях наблюдалась выраженная корреляция показателей, что вполне очевидно, так как интеграл давления наполнения представляет по сути объем наполнения желудочка в фазу диастолы. Данная связь реализуется одинаково в сердце обеих групп животных при повышении нагрузки сопротивлением, лишь диапазон изменений МО и интеграла давления наполнения для сердца крыс, получавших ГУП, значительно смещен в сторону меньших значений. Весьма близкие к этим значения наблюдались также при увеличении ЧСС (не показано на рис. 4). При нагрузке притоком сердце получавших ГУП животных отличается более крутым приростом МО в одинаковом диапазоне градиента давления наполнения (см. рис. 4). Поскольку при нагрузке сопротивлением и частотой максимальная интенсивность сердечной функции (ИСФ) животных, получавших ГУП, была значительно ниже, можно предположить, что достижение какого-либо повышенного уровня ИСФ может оказаться критическим для сердца этой группы животных, что вызовет повышение диастолической упругости и снижение интеграла давления наполнения. Соотношение между ИСФ и интегралом давления наполне-

ния показыва-
ках последни
22 000 мм рт
сопровождает
чем крутизна
той. В опыте
интеграла д
вышении ИС

Обсуждение

Результаты
крысам сопр
креатина, а
ным [18, 24
катализирует
ке сердца,
показывает,
значительную
энергорасход
режиме, ког
максимально
Тем не мене
далось дост
скорости сни
полученным
условиях зам

Значитель
тивления со
рода сердце
предела, ко
уровня (см.
на, в резуль
поглощение
снижении со
3—6 мкмоль
3 ммоль/л Ф
креатиновом
ловиях повы
нию пула А
ся наблюдав
снижение от
жению отно
ни. Прямые
риллах, как
степень кото

Наличие
волокон и т
ном давлении
повышенной
этим согласо
тического за
возможную
дефицитом Ф
животного, с
камеры без
может быть
которых исп
ших опытах
адаптационн

ния показывает (рис. 5), что в контрольных опытах при обеих нагрузках последний мало изменяется при повышении ИСФ — примерно до 22 000 мм рт. ст./мин (2933 кПа/мин). Дальнейшее повышение ИСФ сопровождается уменьшением интеграла давления наполнения, причем крутизна этого снижения значительно больше при нагрузке частотой. В опытах на сердце получавших ГУП животных уменьшение интеграла давления наполнения начиналось уже при небольшом повышении ИСФ.

Обсуждение

Результаты наших опытов показали, что длительное введение ГУП крысам сопровождается значительным снижением содержания общего креатина, а также ФК в миокарде, что соответствует известным данным [18, 24]. При этом не наблюдалось значительное ингибирование катализируемого креатинкиназой потока АТФ→ФК как при остановке сердца, так и при субмаксимальной нагрузке. Это наблюдение показывает, что креатинкиназа кардиомиоцитов может обеспечивать значительную часть общего энергозапроса при средней интенсивности энергорасхода, как, например, при работе сердца в изоволюмическом режиме, когда потребление кислорода в 2—3 раза меньше, чем при максимальной нагрузке на сердце, выполнявшего насосную функцию. Тем не менее в опытах на сердце в изоволюмическом режиме наблюдалось достоверное снижение развиваемого давления и максимальной скорости снижения давления. Эти результаты соответствуют данным, полученным при изучении функции «медленных» скелетных мышц в условиях замещения креатина ГУП [7, 17, 20, 23].

Значительное повышение энергорасхода при возрастании сопротивления сопровождалось адекватным увеличением поглощения кислорода сердцем животных, получавших ГУП, лишь до определенного предела, который был примерно на одну треть ниже контрольного уровня (см. рис. 1). Это может быть обусловлено дефицитом креатина, в результате которого снижается и стимулированное креатинкиназой поглощение кислорода митохондриями. Расчеты показывают, что при снижении содержания ФК примерно в 5 раз в клетках остается около 3—6 мкмоль/г сухой ткани, что соответствует приблизительно 2—3 ммоль/л ФК. Это может лимитировать транспорт энергии по фосфокреатиновому пути [5, 6, 14] из митохондрий к миофибриллам в условиях повышенного распада АТФ, что должно привести к уменьшению пула АТФ в миофибриллах. С таким предположением согласуется наблюдавшееся нами, а также другими авторами [24], трехкратное снижение отношения $[ФК]/[Кр]$, которое должно приводить к снижению отношения $[АТФ]/[АДФ]$, по крайней мере, в такой же степени. Прямым следствием дефицита АТФ и повышения АДФ в миофибриллах, как известно [1, 16, 25], является развитие их контрактуры, степень которой пропорциональна степени изменений АТФ и АДФ.

Наличие контрактуры, затрудняющей растяжение миокардиальных волокон и тем самым ограничивающей наполнение ЛЖ при стабильном давлении наполнения, может быть одной из вероятных причин повышенной диастолической упругости сердца с дефицитом ФК. С этим согласуется факт ее резкого возрастания при повышении энергетического запроса сердца. Вместе с тем надо иметь в виду и другую возможную причину, также связанную с постепенно развивающимся дефицитом ФК. Поскольку данный фактор действует во время роста животного, сердце, по-видимому, имеет возможность увеличить объем камеры без существенного увеличения массы. Особенно значительной может быть роль этого компенсаторного фактора у юных животных, которых использовали в опытах другие исследователи [18, 24]. В наших опытах были использованы взрослые животные со сниженной адаптационной способностью.

Независимо от вызвавшей ее причины повышенная упругость ЛЖ, как показали результаты наших исследований, существенно снизила интеграл давления наполнения, определяющий растяжение волокон в фазу диастолы в сердце получавших ГУП животных при высоких нагрузках частотой или сопротивлением (см. рис. 3), что лимитировало ударный объем и объемную работу сердца в этих условиях (см. рис. 4 и 5). Последняя эквивалентна внешней работе сердца в организме [7]. При средних уровнях сопротивления или при нагрузке притоком, когда увеличение диастолической упругости, а значит и нарушение наполнения ЛЖ были не столь выражены, насосная функция, а также поглощение кислорода сердцем получавших ГУП животных практически не отличались от контрольных значений. Именно такой результат наблюдали авторы, изучавшие работу сердца с дефицитом ФК без применения максимальных нагрузок [18, 24].

В заключение следует отметить, что установленные в настоящей работе нарушения сократительной функции сердца животных, длительное время получавших ГУП, согласуются с данными, полученными при исследовании функции «медленных» скелетных мышц [8, 20, 23, 24] и соответствуют концепции фосфокреатинового пути энергоснабжения сократительной функции сердца [5, 6, 14]. Характер ее нарушения при хроническом дефиците ФК в миокарде, при котором определяющим патогенетическим фактором становится замедление расслабления и затруднение наполнения желудочка, имеет большое сходство с изменениями, возникающими у больных при многих заболеваниях, сопровождающихся развитием застойной сердечной недостаточности [3, 12, 13]. Такое сходство позволяет предположить, что нарушение энергоснабжения миофибрилл может быть ведущим фактором патогенеза многих заболеваний сердца у людей.

MECHANISMS OF THE CARDIAC CONTRACTILE FUNCTION AND ENERGY METABOLISM ADAPTATION TO CONDITIONS OF CHRONIC DEPLETION OF PHOSPHOCREATINE

V. I. Kapelko, V. V. Kupriyanov, N. A. Novikova, V. L. Lakomkin, A. Ya. Steinschneider, M. Yu. Zueva, V. A. Saks

Rats were fed a diet containing beta-guanidinopropionic acid (GPA), an inhibitor of the creatine (Cr) transport. 6 weeks later the myocardial phosphocreatine (PCr) content as well as the PCr-Cr relation were severely depleted while the ATP content was normal. Most of isolated hearts taken from the GPA-treated rats exhibited a normal pump function under moderate loads and adequately responded to increasing volume loads. However, under the maximal resistance load they developed a 24 % less left ventricular (LV) systolic pressure, a 32 % less pressure-volume work and a 35 % less maximal oxygen consumption as compared to control hearts. The cardiac contractile failure under these conditions and also during the heart rate elevation was due to reduced LV filling caused by a progressive increase in the LV diastolic stiffness. The results obtained agree with the concept of PCr shuttle which predicted depletion of the myofibrillar ATP pool for an increased energy demand.

Institute of Experimental Cardiology,
Cardiology Research Centre, Academy of Medical Sciences, USSR, Moscow

1. Векслер В. И., Капелько В. И. Способность системы фосфокреатин—миофибриллярная креатинкиназа предотвращать ригорное напряжение миокардиальных волокон // Биофизика.— 1985.— 30.— № 2.— С. 301—305.
2. Капелько В. И., Новикова Н. А. Изоволюмическая и ауксоволюмическая константы расслабления сердца в оценке его инотропизма // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.— 1986.— № 1.— С. 37—45.
3. Кобаяши К., Нишии Дж. Р. Максимальные скорости образования энергии при гликолизе и окислении глюкозы в сердечной мышце // Метаболизм миокарда.— М.— Медицина.— 1979.— С. 269—285.

4. Мухарлямов Г. А. — 1984.—
5. Сакс В. А. Биол. хим.
6. Bessman S. A. shuttle // Scie
7. Elzinga G. C. metabolism.—
8. Fitch C. D. a substitute fo P. 1123—1125
9. Forsen S., Ho means of nuc P. 2892—2901
10. Frederiksen J. fall: determin N 6.— P. H70
11. Gaasch W. H. ances: mechani P. 645—653.
12. Grossman W. and diastolic 13.— N 9.— P
13. Hirota Y. A. N 4.— P. 756
14. Jacobus W. E. te metabolism P. 707—725.
15. Kupriyanov V. through creat phys. acta.—
16. McClellan G. fibril by a c 245.— P. 423-
17. Mainwood G. contraction o 60.— N 2.— P
18. Meyer R. A. tine depleted
19. Mommaerts V. 49.— P. 427
20. Petrofsky J. phosphocreati
21. Saedeleer M. frog sartorius nate // Pflug
22. Savabi F., G energy shuttl
23. Shields R. P. guanidinoprop
24. Shoubridge E. turnover and analogue bet N 1.— P. 25-
25. Ventura-Clap of rigor tens P. 157—161.
26. Williamson J. vity with ele

Ин-т эксперим. и кардиол. науч. ц

4. Мухарлямов Н. М. Кардиомиопатии: классификация и диагностика // Кардиология.— 1984.—24, № 8.— С. 5—11.
5. Сакс В. А. Внутриклеточный транспорт энергии — фосфокреатиновый путь // Успехи биол. химии.— 1983.—24.— С. 40—60.
6. Bessman S. P., Geiger P. J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle // Science.— 1981.—211.— N 4481.— P. 448—452.
7. Elzinga G. Cardiac oxygen consumption and production of heart and work // Cardiac metabolism.— London: J. Wiley and Sons, 1983.— P. 173—194.
8. Fitch C. D., Jellinek M., Fitch R. H. et al. Phosphorylated betaguanidinopropionate as a substitute for phosphocreatine in rat muscle // Amer. J. Physiol.— 1975.—228, N 4.— P. 1123—1125.
9. Forsen S., Hoffman R. A. Study of moderately rapid chemical exchange reaction by means of nuclear magnetic double resonance // J. Chem. Phys.— 1963.—39.— N 11.— P. 2892—2901.
10. Frederiksen J. W., Weiss J. L., Weisfeldt M. L. Time constant of isovolumic pressure fall: determinants in the working left ventricle // Amer. J. Physiol.— 1978.—235.— N 6.— P. H701—H706.
11. Gaasch W. H., Levine H. J., Quinones M. A., Alexander J. K. Left ventricular compliances: mechanisms and clinical implications // Amer. J. Cardiol.— 1976.—38.— N 5.— P. 645—653.
12. Grossman W., McLaurin L. P., Rolett E. L. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy // Cardiovasc. Res.— 1979.—13.— N 9.— P. 514—522.
13. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation // Circulation.— 1980.—62.— N 4.— P. 756—763.
14. Jacobus W. E. Respiratory control and the integration of heart high-energy phosphate metabolism by mitochondrial creatine kinase // Ann. Rev. Physiol.— 1985.—47.— P. 707—725.
15. Kupriyanov V. V., Steinschneider A. Ya., Ruuge E. K. et al. Regulation of energy flux through creatine kinase reaction in vitro and in perfused rat heart // Biochim. et biophys. acta.— 1984.—805.— N 4.— P. 319—331.
16. McClellan G., Weisberg A., Winegrad S. Energy transport from mitochondria to myofibril by a creatine phosphate shuttle in cardiac cells // Amer. J. Physiol.— 1983.—245.— P. 423—427.
17. Mainwood G. W., Alward M., Eiselt B. The effect of metabolic inhibitors on the contraction of creatine-depleted muscle // Can. J. Physiol. and Pharmacol.— 1982.—60.— N 2.— P. 114—119.
18. Meyer R. A., Brown T. R., Kushmerick M. J. Creatine kinase kinetics in phosphocreatine depleted rat hearts // Biophys. J.— 1984.—45.— P. 91.
19. Mommaerts W. F. H. M. Energetics of muscular contraction // Physiol. Rev.— 1969.—49.— P. 427—508.
20. Petrofsky J. S., Fitch C. D. Contractile characteristics of skeletal muscle depleted of phosphocreatine // Pflügers Arch.— 1980.—384.— N 2.— P. 123—129.
21. Saedeleer M. de, Marechal G. Chemical energy usage during isometric twitches of frog sartorius muscle intoxicated with an isomer of creatine, beta-guanidinopropionate // Pflügers Arch.— 1984.—402.— N 2.— P. 185—189.
22. Savabi F., Geiger P. J., Bessman S. P. Myofibrillar end of the creatine phosphate energy shuttle // Amer. J. Physiol.— 1984.—247.— P. 424—432.
23. Shields R. P., Whitehair C. K. Muscle creatine: in vivo depletion by feeding beta-guanidinopropionic acid // Can. J. Biochem.— 1973.—51.— N 9.— P. 1046—1049.
24. Shoubridge E. A., Jeffry F. M. H., Keogh J. M. et al. Creatine kinase kinetics, ATP turnover and cardiac performance in hearts depleted of creatine with the substrate analogue beta-guanidine propionic acid // Biochim. et biophys. acta.— 1985.—847.— N 1.— P. 25—32.
25. Ventura-Clapier R., Vassort G. Role of myofibrillar creatine kinase in the relaxation of rigor tension in skinned cardiac muscle // Pflügers Arch.— 1985.—404.— N 2.— P. 157—161.
26. Williamson J. R., Ford C., Kobayashi K. et al. Coordination of citric acid cycle activity with electron transport flux // Circul. Res.— 1976.—38.— suppl. 1.— P. 39—48.

Ин-т эксперим. кардиологии Всесоюз.
кардиол. науч. центра АМН СССР, Москва

Поступила 22.06.86