

УДК 547.436:612.128+616.12—007.2

Ц. Р. Орлова, В. В. Якушкин, Е. П. Елизарова

Содержание таурина в крови и миокарде кроликов с экспериментальной сердечной недостаточностью

Таурин — широко распространенное в животном мире соединение, представляющее собой аминосульфоновую кислоту — сульфоновый аналог аланина. В организме млекопитающих наибольшим содержанием таурина характеризуются клетки нервной системы, миокарда, скелетных мышц и крови, в частности тромбоциты [7]. Несмотря на продолжительный период изучения таурина, его функциональная роль в организме продолжает оставаться неясной. Сложившаяся к настоящему времени точка зрения отводит таурину роль эндогенного регулятора внутриклеточного кальция [6].

Повышенный интерес к вопросу о роли таурина в функционировании сердечно-сосудистой системы вызвал факт возрастания содержания таурина в миокарде в результате развития некоторых сердечно-сосудистых патологий. Содержание таурина в сердечной мышце оказалось повышенным в 3—4 раза у умерших больных с диагнозом сердечной недостаточности [4]. Такое повышение отмечено у собак с искусственно вызванным стенозом легочной артерии недостаточностью правого желудочка [11] и у крыс — спонтанных гипертоников [8]. Предполагаемый эффект от возрастания содержания таурина в миокарде заключается в защите последнего от перенапряжения в условиях усиленной адренергической стимуляции и развивающейся гипертрофии [2].

Несмотря на неясность в вопросах о назначении, происхождении и механизмах функционирования таурина в сердце, эффект возрастания содержания таурина в миокарде мог бы служить диагностическим критерием в этом случае, если бы он сопровождался соответствующими изменениями концентрации таурина в крови. Однако результаты обследования больных и экспериментов, проведенных на животных, представляются пока довольно неоднозначными. В частности, не наблюдалось существенных изменений содержания таурина в плазме крови у собак с моделированной правосторонней недостаточностью [11]. Тем не менее, после того как было обнаружено, что основное количество таурина крови содержится в тромбоцитах, отмечено параллельное возрастание содержания таурина в левом желудочке и тромбоцитах у линейных крыс со спонтанной гипертензией (SHR) [8]. Однако на других моделях гипертонии не наблюдали накопления таурина в тромбоцитах [9], а у больных хронической гипертонией, напротив, содержание таурина в тромбоцитах оказалось пониженным [10].

Цель нашей работы — изучение динамики общего содержания таурина в крови и его накопления в миокарде у животных с застойной сердечной недостаточностью, моделируемой повреждением аортального сердечного клапана [1]. При этом анализ содержания таурина в крови производили на протяжении года с момента операции.

Методика

В работе использовали кроликов-самцов породы шиншилла, содержавшихся на стандартной диете без таурина. Под наркозом (барбитал, 50 мг/кг) в правую сонную артерию вставляли полый, открытый на переднем конце, перфоратор длиной 12 см, диаметром

© Ц. Р. Орлова, В. В. Якушкин, Е. П. Елизарова, 1990.

3 мм, соединенный с датчиком давления. Под контролем давления перфоратор проводили по артерии до сердца и повреждали аортальный клапан. Для последующего наблюдения отбирали кроликов, у которых относительное пульсовое давление в результате повреждения клапана возрастало не менее, чем на 75 %.

Пробы крови для анализа отбирали в первой половине дня по 1 мл из краевой ушной вены. К 1 мл крови добавляли 1 мл 5 %-ной хлорной кислоты для разрушения кровяных клеток и денатурации белков, осаждали в течение 20 мин при 2000 g. К 0,8 мл супернатанта добавляли 0,8 мл 0,2 моль/л карбоната калия, оставляли на 2 ч на холоду для выпадения кристаллов осадка солей хлорной кислоты и фильтровали. Для определения содержания таурина в миокарде 100 мг ткани сердца растирали в жидком азоте, добавляли 2 мл 0,25 %-ной хлорной кислоты и далее поступали так же, как с образцами крови.

Определение содержания таурина в образцах производили с помощью аминокислотного анализатора Ligimat-3 (Labotron) на ионообменной смоле Durrum Type DC-1A resin по системе Durrum Pico-Buffer System. Площадь отдельных пиков на хроматограммах вычисляли с помощью автоматического интегратора Chromatopac C-E1B.

Результаты и их обсуждение

В 33 из 36 случаев через 10 — 15 сут после операции содержание таурина в крови начинало возрастать, достигая к 20 — 30-м суткам максимального значения, составляющего 140 — 160 % исходного. В дальнейшем концентрация таурина у всех животных снижалась за 2 — 3 мес до нового стационарного значения, близкого к исходному, но в большинстве случаев на 10 — 15 % более низкого. После этого, в течение по крайней мере года, значительных изменений концентрации таурина в крови не наблюдали. В то же время содержание таурина в крови контрольных, неоперированных, животных являлось устойчивым показателем, и его изменчивость не превышала 15 % за 3 мес. Следовательно, если до операции содержание таурина, по результатам исследования крови 36 кроликов, составляло (331 ± 42) нмоль/мл (100 %), то после — оно изменялось следующим образом:

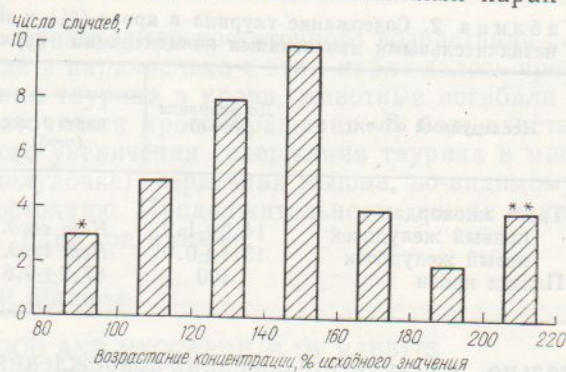
На 5-е сутки	(9 кроликов)	— (315 ± 48)	нмоль/мл или	$(96,4 \pm 9,5)$ %
На 12-е сутки	(12 кроликов)	— (387 ± 53)	нмоль/мл или	$(21,6 \pm 16,8)$ %
На 20-е сутки	(14 кроликов)	— (455 ± 50)	нмоль/мл или	$(143,6 \pm 26,5)$ %
На 1-й месяц	(15 кроликов)	— (524 ± 77)	нмоль/мл или	$(154,0 \pm 30,2)$ %
На 2-й месяц	(21 кролик)	— (356 ± 81)	нмоль/мл или	$(106,3 \pm 23,7)$ %
На 3-й месяц	(9 кроликов)	— (320 ± 21)	нмоль/мл или	$(84,8 \pm 8,4)$ %

На рисунке представлена картина распределения максимального значения концентрации таурина в крови. В 3 случаях из 36 наблюдали не возрастание, а монотонное снижение концентрации до нового стационарного значения. В 5 случаях возрастание было не резко выраженным и не превышало 20 % исходного значения. Наибольшее число случаев (18 из 36) характеризовалось максимальным значением концентрации таурина в крови, лежащим в пределах 120—160 %. Из 6 животных, у которых возрастание превышало 180 %, 4 погибли от недостаточности кровообращения в период с 20 сут до 2 мес после операции. При этом максимальные значения содержания таурина в крови, составляющие 184, 227, 264 и 377 % исходного, наблюдали в последних перед смертью анализах.

Двое животных, у которых также наблюдали значительное возрастание содержания таурина в крови (186 и 217 % соответственно) остались живы и у них, как и у остальных животных, через 2-3 мес после операции концентрация таурина снизилась до значения, близкого к исходному. В тех же случаях, когда животные погибали ранее, чем через 20 сут после операции, когда еще не произошло существенного возрастания содержания таурина в крови, или позднее, чем через 2 мес, когда оно уже снизилось, содержание таурина в крови за несколько суток перед смертью было таким же низким, как и у остальных животных.

У животных с явно выраженным возрастанием концентрации таурина в крови (более 120 %) содержание таурина в миокарде через 2 мес после операции возросло в 2,7 раза в левом желудочке, в 1,8 раза в правом и составило ($35,6 \pm 2,6$) мкмоль/г для левого и ($24,9 \pm 2,3$) мкмоль/г для правого желудочков, в то время как для контрольных животных эти цифры составляли ($13,1 \pm 0,9$) и ($14,0 \pm 1,2$) мкмоль/г соответственно (табл. 1). Практически такими же значениями харак-

Гистограмма распределения значений максимальной концентрации таурина в крови (* диапазон соответствует монотонному снижению концентрации; ** диапазон соответствует всем случаям, в которых возрастание концентрации превышало 200 %). Объяснение в тексте.



теризовалось содержание таурина в сердечной мышце через 3, 6 и 12 мес после операции. Через 1 мес после операции содержание таурина в миокарде было более низким и составляло ($26,5 \pm 1,5$) мкмоль/г для

Таблица 1. Содержание таурина в крови (%) и миокарде (мкмоль/г) животных с явно выраженными изменениями концентрации этого соединения в крови после операции ($M \pm m$)

Объект исследования	До операции (n=6)	После операции		
		через 1 мес (n=3)	через 3 мес (n=3)	через 5 мес (n=5)
Ткань миокарда:				
правый желудочек	$14,0 \pm 1,2$	$21,0 \pm 1,5$	$24,9 \pm 2,3$	$25,6 \pm 2,4$
левый желудочек	$13,1 \pm 0,9$	$26,5 \pm 1,5$	$35,6 \pm 2,6$	$36,5 \pm 4,6$
Плазма крови	100	$154,0 \pm 30,2$	$106,3 \pm 23,7$	$84,7 \pm 8,4$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3 n—число животных.

левого и ($21,0 \pm 1,5$) мкмоль/г для правого желудочков. Таким образом, возрастание содержания таурина в миокарде происходит в основном в течение двух первых месяцев после операции. Параллельно накоплению в сердце таурина в эти же сроки увеличивается масса сердца в 1,7 раза, а также проявляются свойственные гипертрофированному сердцу характерные электрокардиографические признаки.

Столь же высоким было содержание таурина в сердечной мышце у животных со слабо выраженными изменениями концентрации таурина в крови (табл. 2). Через 3 мес после операции (измерений в другие сроки не производили) содержание таурина в левом желудочке возросло в 2,8 раза, в правом — в 1,9 раза, а общая масса сердца увеличилась в 1,7 раза. Иными словами, накопление таурина в сердце и гипертрофия последнего происходили с такой же эффективностью, как и в случаях с явно выраженными изменениями концентрации таурина в крови.

Таким же высоким оставалось содержание таурина в миокарде и после смерти животных в тех случаях, когда оно успевало предварительно существенно возрасти, т. е. более чем через 2 мес после операции. Однако у животных, погибших в период от 20 сут до 2 мес после операции и характеризовавшихся высокими значениями концентрации таурина в крови перед смертью, содержание таурина в сердечной мышце

было хотя и несколько выше, чем у контрольных неоперированных животных ($19,0 \text{ ммоль/г} \pm 1,3 \text{ ммоль/г}$ в левом и $17,8 \text{ ммоль/г} \pm 0,9 \text{ ммоль/г}$ в правом желудочках по сравнению с контрольными значениями $13,1 \pm 0,9$ и $14,0 \text{ ммоль/г} \pm 1,2 \text{ ммоль/г}$), но все же значительно ниже, чем у остальных подвергнутых операции животных с теми же сроками анализа после операции — $26,5 \text{ ммоль/г} \pm 1,5 \text{ ммоль/г}$ для левого и $21,0 \text{ ммоль/г} \pm 1,5 \text{ ммоль/г}$ для правого желудочков (табл. 3). Следова-

Таблица 2. Содержание таурина в крови (%) и миокарде (ммоль/г), животных с незначительными изменениями концентрации таурина в крови после операции ($M \pm m$)

Исследуемый объект	До операции (n=6)	После операции		
		через 1 мес (n=3)	через 2 мес (n=3)	через 3 мес (n=5)
Ткань миокарда:				
правый желудочек	$14,0 \pm 1,2$	Нет свед.	Нет свед.	$27,4 \pm 1,3$
левый желудочек	$13,1 \pm 0,9$	Нет свед.	Нет свед.	$36,8 \pm 0,9$
Плазма крови	100	$87,2 \pm 9,8$	$83,0 \pm 2,5$	$83,6 \pm 10,0$

тельно, в результате операции повреждения аортального клапана сердца, моделирующей состояние недостаточности кровообращения, содержание таурина

Таблица 3. Содержание таурина в крови (%) и миокарде (ммоль/г) у животных, погибших в результате развития недостаточности кровообращения после операции ($M \pm m$)

Исследуемый объект	Сроки после операции	
	от 20 сут до 2 мес (n=4)	более 2 мес (n=4)
Ткань миокарда:		
правый желудочек	$17,8 \pm 0,9$	$24,7 \pm 0,5$
левый желудочек	$19,0 \pm 1,3$	$32,2 \pm 1,2$
Плазма крови	>200	$84,2 \pm 4,8$

в крови через 20 — 30 сут после операции возрастало в среднем в 1,5 раза, после чего за 2 — 3 мес снижалось, стабилизируясь на новом, обычно несколько более низком, чем исходном, уровне. В нескольких случаях не наблюдали максимума концентрации таурина через 20 — 30 сут после операции, и изменение содержания таурина в крови имело характер монотонного снижения. Часто в течение первых послеоперационных суток наблюдали некоторое снижение содержания таурина, сопровождающееся последующим его возрастанием к 20 — 30-м суткам. Во всех случаях, практически независимо от характера изменения концентрации таурина в крови, содержание таурина в миокарде возрастало за 1 — 2 мес после операции в 2,7 раза в левом и в 1,8 раза в правом желудочках, оставаясь в дальнейшем на том же высоком уровне в течение всей жизни животного, что согласуется с клиническими и экспериментальными наблюдениями [4, 8, 11]. При этом различие между животными, погибшими за время наблюдения в результате недостаточности кровообращения, и животными, относительно благополучно приспособившимися к послеоперационным условиям гемодинамики, проявилось лишь в период первых двух послеоперационных месяцев. У животных, погибших в этот период, перед смертью наблюдалось наиболее значительное возрастание концентрации таурина в крови и, напротив, незначительное — в миокарде.

Повреждение аортального клапана сердца вызывает два основных неблагоприятных последствия: уменьшение сердечного выброса и переполнение малого круга кровообращения с соответствующим повышением конечно-диастолического давления левого желудочка. Подобные

отклонения от нормального функционирования сердечно-сосудистой системы вызывают (посредством активации симпатической системы) усиление адренергической стимуляции силы сердечных сокращений, компенсируя неблагоприятные гемодинамические последствия операции и приводя через 2—3 мес к гипертрофии сердечной мышцы. Таурин, по-видимому, служит своего рода протектором для клеток гипертрофированного миокарда [5]. В условиях развития недостаточности [1, 5] активируются процессы, приводящие к накоплению в сердце дополнительного количества таурина.

В тех случаях, когда не происходило достаточного возрастания содержания таурина в миокарде и параллельно с этим наблюдалось чрезмерное увеличение содержания таурина в крови, животные погибали в результате развития недостаточности кровообращения. В большинстве же случаев после нормального увеличения содержания таурина в миокарде (в 2,7 раза в левом желудочке), сердечная мышца, по-видимому, адаптировалась к новому состоянию. Продолжительность жизни таких животных может составлять один год и более.

Ts. R. Orlova, V. V. Yakushkin, E. P. Elizarova

TAURINE CONTENT IN THE BLOOD AND MYOCARDIUM OF RABBITS WITH EXPERIMENTAL HEART FAILURE

Experimental damage of the aortal heart valve in rabbits caused taurine accumulation in the heart. Taurine content in the heart increased for two months 2.7 times in the left ventricle and 1.8 times in the right one. Taurine concentration in the blood began rising 5—10 days after the operation, reached the maximal value of about 150 % as compared with its initial level and then decreased to the level near the initial one. Animals with insignificant taurine accumulation in the heart died for the first two months after the operation. Results are discussed from consideration on the protective role of taurine for the myocardium under the heart failure.

Institute of Experimental Cardiology, All-Union Cardiology Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azuma J., Takihara K. Beneficial affect of taurine on congestive heart failure induced by chronic aortic regurgitation in rabbits // Res. Commun. Chem. Path. and Pharmacol.— 1987.— 45.— P. 261—270.
2. Azuma J., Hamaguchi T. Calcium overload induced myocardial damage caused by isoproterenol and by adriamycin. Possible role of taurine in its prevention // The biology of taurine. Methods and mechanisms — New York; London: Plenum press, 1987.— P. 167—179.
3. Francioni F., Martini F. Uptake of taurine into myocardial membrane // Biochem. Pharmacol.— 1981.— 30.— P. 77—80.
4. Huxtable R. J., Bressler R. Taurine concentrations in congestive heart failure // Science.— 1974.— 184.— P. 1187—1189.
5. Huxtable R. J., Sebring L. A. Cardiovascular actions of taurine // Sulfur amino acids. Biochemical and clinical aspects.— New York, 1983.— P. 5—37.
6. Huxtable R. J. From heart to hypothesis. A mechanism for the calcium modulatory action of taurine // The biology of taurine. Methods and mechanisms.— New York; London: Plenum press, 1987.— P. 217—226.
7. Jakobson J. G., Smith L. H. Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives // Physiol. Rev.— 1968.— 48.— P. 424—511.
8. Paasonen M. K., Himberg J. J., Solatunturi E. Taurine in platelets and heart tissue // Platelets: A multidisciplinary approach.— New York: Raven press, 1978.— P. 411—415.
9. Paasonen M. K., Himberg J. J., Solatunturi E. Tissue content of taurine in experimental hypertension // Seventh international congress of pharmacology. Abstracts.— Paris, 1978.— P. 880—882.
10. Paasonen M. K., Penttilä O., Himberg J. J. Platelet taurine in patients with arterial hypertension, myocardial failure and infarction // Acta Med. Scand. (Suppl) — 1980.—