

Поражение сердца, вызываемое норадреналином, и защитный эффект таурина

Сегодня катехоламинам небезосновательно отводят ведущую роль в патогенезе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, в реализации стрессорной реакции организма [3, 17]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что высокие дозы норадреналина (НА) вызывают диффузноочаговые некробиотические изменения сердечной мышцы и смерть животных [17]. В опытах *in vitro* удалось воспроизвести альтерацию сердца у крысы неоднократным введением субтоксических доз НА [6, 12]. Подобные изменения миокарда были обнаружены также у человека после перенесенного стресса [2]. В связи с этим большое значение приобретает проблема поиска новых средств, способных защитить миокард при гиперкатехоламинемии. В этом плане определенный интерес представляет возможность применения таурина (аминокислоты, содержащей серу), так как известна его способность уменьшать аритмогенный эффект НА [16]. Таурин составляет около половины всех аминокислот в кардиомиоцитах, его транспорт происходит против концентрационного градиента с затратой АТФ [9, 10], а при отсутствии таурина в крови (например, у кошек) развиваются кардиомиопатия и застойная сердечная недостаточность [15].

Целью нашей работы было изучение влияния таурина на функцию сердца и энергетический обмен, происходящий в миокарде крыс, которые длительно получали НА.

Методика

В опытах использовали крыс-самцов (56 животных) линии Вистар массой 220—250 г. НА внутривенно вводили в течение 7 сут по 2 мг/кг (первые сутки), по 3 мг/кг (вторые сутки) и по 4 мг/кг (последующие сутки). Общая кумулятивная доза — 35 мг/кг. Таурин вводили через рот за 20 мин до каждой инъекции НА по 100 мг/кг. Животным контрольной группы вместо таурина вводили соответственно физиологический раствор. По прошествии недели у крыс, наркотизированных гексеналом (0,1 г/кг), извлекали сердце и перфузировали его через канюли, введенные в левое предсердие и аорту, раствором Кребса, насыщенным газовой смесью, состоящей из 95 % O_2 и 5 % CO_2 (температура раствора 37 °C, pH — 7,4). В полость левого желудочка вводили иглу, соединенную с тензометрическим датчиком фирмы «Gould Statham», марки P23Gb (США) для регистрации давления на трехканальном самописце Lineacorder MARC (Япония). Измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое давление (СД), минимальное диастолическое давление (МДД) и конечное диастолическое давление (КДД) левого желудочка (ЛЖ). Рассчитывали следующие показатели функциональной способности сердца: интенсивность сократительной функции по произведению среднего давления изгнания на ЧСС, индекс работы по произведению среднего давления изгнания на минутный объем (МО) [1], растяжимость сердечной мышцы (показатель диастолической упругости желудочка) по частному от деления прироста давления за диастолу ЛЖ на прирост его объема за диастолу, т. е. на ударный объем, поскольку в условиях стабильной работы сердца они одинаковы.

Содержание в миокарде макроэргических фосфатов и креатина определяли по описанной ранее методике [5].

Результаты

Введение крысам НА в течение недели сопровождалось гибелью трети животных на 5—7-е сутки с начала введения. При введении таурина и НА все животные выжили.

© М. И. ПОПОВИЧ, В. А. КОБЕЦ, В. И. КАПЕЛЬКО, 1990.

Представленные в табл. 1 результаты изучения работы изолированного сердца свидетельствуют о том, что НА значительно снижает насосную функцию сердца, что выражалось снижением минутного объема и аортального выброса на 43 и 48% соответственно. При этом ударный объем практически не изменялся, а минутный объем уменьшался пропорционально уменьшению брадикардии, частота сокращений была ниже на 42%. Систолическое давление снизилось на 17%, а интенсив-

Таблица 1. Функциональная способность изолированного сердца крыс разных групп при давлении наполнения и сопротивления 15 и 80 см вод. ст.

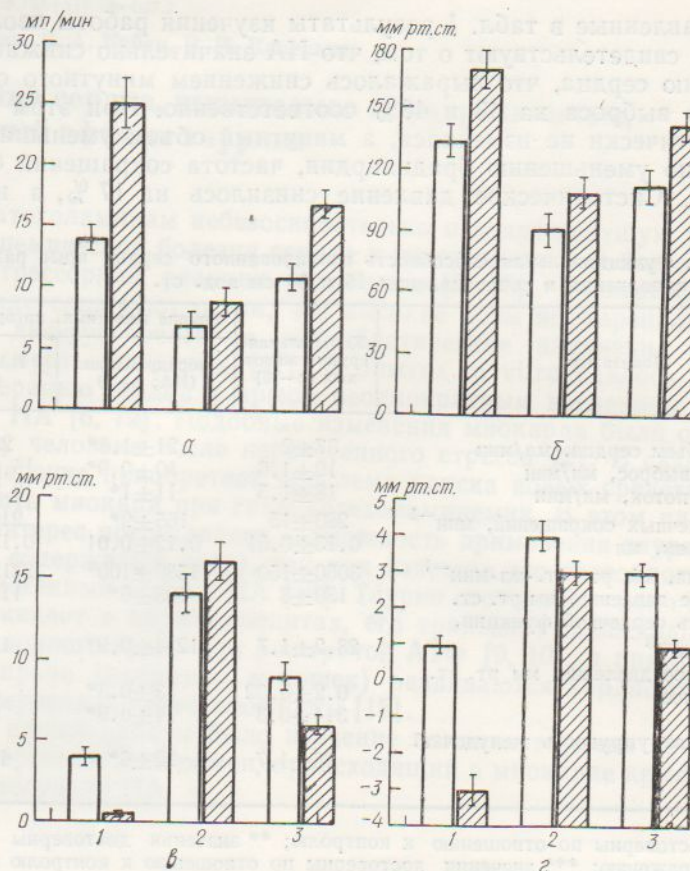
Показатель	Контрольная группа животных (n=10)	Группа животных, которым вводили	
		норадреналин (НА; n=9)	НА и таурин (n=10)
Минутный объем сердца, мл/мин	37±2	21±1,8*	28±1,7***
Аортальный выброс, мл/мин	19±1,6	10±0,9*	15,6±1,1*
Коронарный поток, мл/мин	18±1,5	11±1*	12,2±1*
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	280±15	165±9*	210±12*
Ударный объем, мл	0,13±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01
Работа сердца, мм рт. ст.·мл·мин ⁻¹	3060±150	1580±100*	2212±123***
Систолическое давление, мм рт. ст.	130±8	108±6*	119±6
Интенсивность сердечной функции, мм рт. ст.·мин ⁻³	23,2±1,7	12,4±0,9*	17±1,1***
Диастолическое давление, мм рт. ст.	0,2±0,02	3±0,3*	3±0,3*
минимальное	3,4±0,3	14±0,9*	9±0,6***
конечное	25±1,7	92±6*	46±4***
Диастолическая упругость желудочка, мм рт. ст./мл			

* Значения достоверны по отношению к контролю; ** значения достоверны по отношению к НА-поражению; *** значения достоверны по отношению к контролю и НА-поражению.

ность сократительной функции и работа сердца были почти в два раза меньше. Значительно повышалось диастолическое давление в начале и в конце диастолы, а также увеличивался в 3,7 раза показатель диастолической упругости ЛЖ.

Введение таурина с НА вызывало достоверные изменения насосной функции сердца по сравнению с таковой при введении НА. Так, минутный объем был снижен по сравнению с контролем всего на 24%, а объем аортального выброса уже не отличался достоверно от контрольного (см. табл. 1). Также несущественно отличалось от контроля и систолическое давление, но интенсивность сократительной функции была все же меньшей, чем в контроле, за счет брадикардии. Работа сердца также была меньше, чем в контроле, на 28%. При этом конечное диастолическое давление и диастолическая упругость ЛЖ существенно превышали их контрольные значения, но были существенно меньше, чем в серии с применением одного НА.

Кратковременное повышение концентрации Ca^{2+} в перфузате на 0,5—0,6 ммоль/л сопровождалось усилением насосной и сократительной функции сердца во всех опытах, но наименьший прирост наблюдался в серии с введением одного НА (рисунок). Аортальный выброс в этих опытах возрастал всего на 2 мл/мин, в то время как при введении НА и таурина — на 6 мл/мин, а в контроле — на 11 мл/мин (см. рисунок, а), прирост систолического давления в ЛЖ составил 18, 30 и 35 мм рт. ст. соответственно (см. рисунок, б). На фоне введения Ca^{2+} диастолическое давление в ЛЖ снижалось в контрольных опытах в начале и в конце диастолы на 4 мм рт. ст. (см. рисунок, в, г). Снижение значений этих показателей в серии опытов по введению одного НА было недостоверно, а при введении НА и таурина значения этих показателей достоверно снижались на 2—3 мм рт. ст.



Изменения аортального выброса (а), систолического давления (б), конечного (в) и минимального (г) диастолического давления в левом желудочке изолированного сердца крысы при его перфузировании нормальным раствором Кребса (белые столбики) и раствором Кребса, в котором на 0,5 (0,6) ммоль/л была повышена концентрация Ca^{2+} (заштрихованные столбики):

1 — контрольная группа животных; 2 — группа животных, получавших норадреналин (НА); 3 — группа животных, получавших таурин и норадреналин.

Таким образом, в условиях, сочетающих применение НА и таурина, значения показателей насосной и сократительной функций изолированного сердца снижались меньше, чем в условиях применения одного НА, или даже не отличались от контрольных значений. Кроме того, таурин частично восстанавливал практически утраченную при многократном воздействии НА инотропную реакцию сердца на повышение в перфузате содержания Ca^{2+} .

Таблица 2. Содержание энергетических метаболитов в ткани миокарда крыс разных исследуемых групп, мкмоль/г

Метаболит	Контрольная группа животных (n=8)	Группа животных, которым вводили	
		норадреналин (НА, n=9)	НА и таурин (n=10)
АТФ	20,4±1,8	11,2±1*	18,6±1,5**
АДФ	3,7±0,3	2,2±0,2*	3,1±0,2**
АМФ	2,8±0,2	3,1±0,24	3,3±0,2
Креатинфосфат	25,4±2,1	15,5±1,3*	19,4±1,3*
Креатин:			
свободный	23,4±2,2	22,7±2,1	23,8±2,1
общий	49±3,9	38,2±3,2	42,2±3,5

* Значения достоверны по отношению к контрольным; ** значения достоверны по отношению к НА-поражению.

Определение количества каждого из исследуемых нами энергетических метаболитов в 1 г высушенной ткани сердечной мышцы показало, что длительное введение сверхфизиологических доз НА сопровождается развитием выраженного энергодефицита. Так, количество АТФ оказалось ниже на 45 %, АДФ — на 41 %, а фосфокреатина — на 39 % (табл. 2). При параллельном введении таурина нарушение энергообеспечения сердца было менее значительным. Содержание фосфокреатина в миокарде уменьшалось только на 24 % ($P < 0,05$). Значения этого показателя для АТФ и других адениннуклеотидов были близки к контрольным ($P > 0,05$). Количество общего креатина в обеих экспериментальных сериях достоверно отличалось от его количества в контрольных сериях, т.е. ограничение таурином энергодефицита сердца хорошо сочеталось с улучшением его функционирования.

Обсуждение

Основные функциональные и метаболические изменения миокарда после продолжительного (7 сут) введения НА соответствовали изменениям, отмеченным нами ранее [18] после 4-недельного введения. Они являются следствием прямого повреждающего действия НА на кардиомиоциты, в результате которого гибнет часть клеток, происходит их замещение соединительной тканью и гипертрофируются сохранившиеся клетки [12]. В развитии недостаточности насосной функции сердца существенную роль (как и при других кардиомиопатиях [1, 12]), вероятно, играет повышенная диастолическая упругость миокарда и сопутствующие ей увеличение диастолического давления и ухудшение диастолического наполнения сердца.

Таурин, вводимый животным с НА, оказал значительный протективный эффект, выразившийся предотвращением уменьшения количества АТФ в миокарде, значительно меньшим снижением насосной функции сердца и меньшим повышением диастолической упругости ЛЖ. Можно думать, что защитный эффект таурина обусловлен его способностью ограничивать повреждения кардиомиоцитов.

Защитный эффект таурина может быть осуществлен несколькими механизмами. В основе повреждающего действия НА лежит перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} , возникающая вследствие усиленного входа Na^+ и Ca^{2+} . Транспорт таурина в кардиомиоциты тесно сопряжен с транспортом Na^+ [18] и стимулируется НА [10]. Самое высокое содержание таурина наблюдается у морских рыб [9], постоянно живущих в условиях повышенной концентрации Na^+ . Тесное сопряжение транспорта Na^+ и таурина позволяет предполагать непосредственное участие таурина в предотвращении перегрузки клеток Na^+ и Ca^{2+} . Такой механизм продемонстрирован при наследственной кардиомиопатии у хомяков [4], в патогенезе которой важную роль играет симпатическая активация [11]. Другой механизм связан со способностью таурина непосредственно влиять на различные звенья симпатической системы: таурин замедляет скорость использования НА в сердце, уменьшает мобилизацию НА из адренергических гранул мозгового слоя надпочечников при повышении внеклеточной концентрации K^+ [13], нормализует повышенный симпатoadреналовый тонус у юношей с гипертензией и снижает уровень адреналина в плазме [7], ингибирует α -адренергическое действие фенилэфрина. Данные литературы, свидетельствующие о стимулирующем действии таурина на образование простагландинов (ПГ), а именно ПГ₂ — мощного вазодилататора и антиагреганта тромбоцитов [14], позволяют предполагать еще один механизм кардиопротекторного эффекта таурина, учитывая регуляцию ПГ процессов секреции и захвата катехоламинов сердцем. Показано, что ингибирование их синтеза потенцирует повреждение миокарда, вызываемое НА [2].

Продemonстрированный результатами нашей работы защитный эффект таурина при продолжительном введении субтоксических доз НА, как и данные, полученные при наследственной кардиомиопатии

[6], позволяют предполагать, что таурин может оказывать благоприятное действие при различных патологических состояниях, сочетающихся с гиперактивностью системы, например, при эмоционально-болевым стрессе [3].

М. И. Popovich, V. A. Kobets, V. I. Kapelko

THE NORADRENALINE-INDUCED HEART FAILURE AND CARDIOPROTECTION BY TAURINE

The prolonged noradrenaline treatment of rats (total dosage from 1 week — 25 mg/kg), results in greatly reduced cardiac pump function and heart rate with a pronounced increase in left ventricular diastolic stiffness. These functional changes are associated with a deficiency of energy supply, especially depletion of phosphocreatine content. The taurine administration (100 mg/kg prior to 20 min noradrenaline injection) is accompanied by reliably less essential cardiac insufficiency. Moreover, the ATP, ADP level is normal and phosphocreatine content enhances by 15 %.

Research Institute of Preventive and Clinical Medicine,
Ministry of Public Health of the Moldavian SSR,
Kishinev All-Union Research Cardiological Center,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капелько В. И., Новикова Н. А., Голиков М. А. и др. Изменения диастолы сердца при остром и хроническом энергодифците // Вест. АМН СССР.— 1987.— № 9.— С. 42—46.
2. Косых В. А., Помойницкий В. Д. Влияние индометацина на развитие повреждения сердца крысы, вызываемое норадреналином // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— № 1.— С. 33—34.
3. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений миокарда.— М.: Медицина, 1984.— 270 с.
4. Azari J., Brumbaugh P., Huxtable R. Prophylaxis by taurine in the hearts of cardiomyopathic hamsters // J. Mol. Cell. Cardiol.— 1980.— 12.— P. 1351—1366.
5. Bergmeyer H. Methods of enzymatic analysis.— New York: Acad. press, 1964.— 680 p.
6. Bhimsi S., Goodin D., McNeill J. Myocardial ischemic injury induced by isoproterenol in rabbit: biochemical and chemical alterations // Can. J. Cardiol.— 1985.— 1.— P. 282—287.
7. Fujita T., Ando K., Noda H., Sato V. Effects of increased adrenomedullary activity and taurine in young patients with borderline hypertension // Circulation.— 1987.— 75.— P. 525—532.
8. Goodwin J. Mechanisms in cardiomyopathies // J. Mol. Cell. Cardiol.— 1985.— 17.— P. 2115—2129.
9. Huxtable R. Regulation of taurine in the heart // Taurine and neurological disorders.— New York: Raven press, 1978.— P. 5—17.
10. Huxtable R., Chubbi I., Azari J. Physiological and experimental regulation of taurine content in the heart // Fed. Proc.— 1980.— 39.— P. 2685—2690.
11. Jasmin G., Proschec L. The permissive role of catecholamines in the pathogenesis of hamster cardiomyopathy // Plenum Medical book company «Advances in Myocardiology».— Moscow, 1982.— Vol. 4.— P. 45—53.
12. Kapelko V., Popovich M., Kostin S. et al. The contractile function disorders and energy supply in experimental cardiomyopathies. Important role of phosphocreatine // Schiaparelli Searle «Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery».— Pavia, 1989.— P. 317—334.
13. Kuriyama K. Taurine as a neuromodulator // Fed. Proc.— 1980.— 39.— P. 2680—2684.
14. Phann Hun Chann, Chanine R., Phann Hun Chann A. et al. Taurine and eicosanoids in the heart // Prostagland. Leukotrien.— 1987.— 28.— P. 243—245.
15. Pion P., Kittleson M., Rogers Q., Morris J. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy // Science.— 1987.— 237.— P. 764—768.
16. Read W., Wlty J. Effect of taurine on epinephrine and digoxin — induced irregularities of dog heart // J. Pharmacol. Exp. 2. Therap.— 1963.— 139.— P. 283—289.
17. Rona S. Catecholamine cardiotoxicity // J. Mol. Cell. Cardiol.— 1985.— 17.— P. 291—306.
18. Thuston S., Hanhart R., Naccarato E. Taurine: possible role in osmotic regulation of mammalian heart // Science.— 1981.— 214.— P. 1373—1374.

Молд. науч.-исслед. ин-т профилактич. и клинич. медицины
М-ва здравоохранения МССР, Кишинев
Всесоюз. кардиол. науч. центр АМН СССР, Москва

Материал поступил
в редакцию 11.06.89