

Н.О. Дорофєєва, К.О. Драчук, В.Ф. Сагач

Кардіогемодинаміка та ефективність механізму Франка–Старлінга у щурів за умов старіння

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; E-mail: dorofeyva@mail.ru

У дослідженні на старих і дорослих щурах лінії Вістар вивчали кардіогемодинаміку та механізм Франка–Старлінга. Значення тиску й об'єму лівого шлуночка з візуалізацією кривих їх залежності протягом серцевого циклу реєстрували за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F. Виявлено діастолічну дисфункцію лівого шлуночка та порушення релаксації серця у старих щурів, на що вказує зменшення максимальної швидкості зниження тиску при збільшенні кінцево-діастолічної жорсткості міокарда та константи активного розслаблення. Встановлена тенденція до зниження ефективності механізму Франка–Старлінга (відношення зміни ударного об'єму до зміни кінцево-діастолічного об'єму, ДУО/ДКДО) у старих щурів, оскільки вона була на 12 % нижче, ніж у контролі. Водночас нами показано, що у старих щурів на 70 % зростає споживання кисню та в 1,7 рази збільшується ударна робота серця. Тобто їх серце при однаковому ударному об'ємі виконувало більшу ударну роботу, з більшим споживанням кисню, що вказує на менш ефективну діяльність серця.
Ключові слова: старіння, серце, кардіогемодинаміка, механізм Франка–Старлінга.

ВСТУП

Однією з найбільш значних соціальних тенденцій ХХІ сторіччя є старіння населення. За даними ВООЗ (2000–2050 рр.) частка населення світу віком понад 60 років збільшиться вдвічі (приблизно з 11 до 22 %). Очікується, що абсолютна кількість таких людей зросте з 605 млн до 2 млрд. Головним фактором, що погіршує якість життя людей похилого віку є збільшення ризику захворювань серцево-судинної системи при старінні та ймовірності смерті в результаті стресу. Проте дані клінічних і експериментальних досліджень функціонального стану серця відрізняються залежно від методів досліджень. Так, деякі автори не відмічають порушень насосної функції серця і скоротливої активності міокарда при старінні [1–4], тоді, як інші вказують на зменшення показників насосної функції серця [5–7]. Крім того, залишається невивченим питання про зміну ефективності механізму Франка–Старлінга,

хоча це дуже позначається на енергоспоживанні міокарда. Відомо, що енергетично механізм Франка–Старлінга економніше гомеометричної регуляції скоротливої функції серця, оскільки більшою мірою на енергоспоживання міокарда впливає зміна опору викиду крові з лівого шлуночка (ЛШ), ніж зміна кровонаповнення шлуночків у діастолу. Відомо, що збільшення роботи ЛШ на 78 % внаслідок підвищення тиску в аорті посилювало поглинання кисню міокардом на 75 %, а збільшення зовнішньої роботи серця в 7 разів через підвищення діастолічного наповнення шлуночків – лише на 53 % [8]. В основі цього явища, очевидно, лежать більш енергозатратні механізми гомеометричної регуляції скоротливої функції серця [9].

Метою нашої роботи було виявлення зміни кардіогемодинаміки та ефективності механізму Франка–Старлінга у щурів за умов фізіологічного старіння.

© Н.О. Дорофєєва, К.О. Драчук, В.Ф. Сагач

МЕТОДИКА

Дослідження *in vivo* проведено на 24 білих щурах-самцях різного віку. До контрольної групи ввійшли 16 дорослих щурів віком 6–9 міс, до дослідної – 8 старих щурів віком 20–24 міс. Всі експериментальні процедури виконано згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС). Щурів наркотизували за допомогою уретану (1,25 г/кг, внутрішньоочеревинно). Тиск і об'єм ЛШ під час серцевого циклу визначали за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). Його вводили через сонну артерію ретроградно у ЛШ, що давало змогу одночасно реєструвати сигнали тиску й об'єму з візуалізацією кривих залежності цих величин протягом серцевого циклу [10, 11]. Вивчали показники кардіогемодинаміки: кінцево-сistolічний тиск, кінцево-діастолічний тиск, максимальну швидкість наростання (dP/dt_{\max}) та зниження тиску (dP/dt_{\min}), кінцево-сistolічний об'єм (КСО), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), ударний об'єм (УО), фракцію викиду, частоту серцевих скорочень (ЧСС), хвилинний об'єм крові. Розраховували споживання кисню міокардом як відношення ударної роботи та ефективності роботи серця [12]. Для оцінки скоротливої здатності міокарда – кінцево-сistolічної та максимальної жорсткості міокарда і його здатності до розтягнення – кінцево-діастолічної жорсткості міокарда

– визначали показники під час оклюзії черевної порожнистої вени в умовах зниженого притоку крові до серця [10, 11]. Ефективність механізму Франка–Старлінга розраховували як $\Delta УО / \Delta КДО$ при навантаженні об'ємом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні показників кардіогемодинаміки у групі дорослих і старих щурів виявлено відмінності (таблиця).

Показано, що кінцево-сistolічний тиск у старих щурів був на 11,6 % (на 11,8 мм рт.ст) більше, а кінцево-діастолічний тиск – в 2 рази більше (на 3,58 мм рт.ст.), ніж у контрольній групі. ЧСС в у старих щурів була достовірно нижче, ніж у дорослих.

При вивченні насосної функції серця з'ясовано, що КДО, КСО, УО, хвилинний об'єм крові у старих щурів достовірно не відрізнялися від значень у дорослих (див. таблицю). Водночас нами виявлено, що споживання кисню міокардом на одиницю УО у старих щурів становило $6,64 \pm 0,8$ мл/хв, а в контрольній групі цей показник був $3,9 \pm 0,48$ мл/хв (рис. 1; $P < 0,01$), тобто на 70 % більше порівняно з контролем. Це може вказувати на більш енерговитратну роботу серця старих щурів.

Ударна робота серця старих щурів була в 1,7 рази більше, ніж у щурів контрольної групи (рис. 2). Тобто серце старих щурів при однаковому УО виконувало більшу роботу з

Основні показники кардіогемодинаміки у старих щурів *in vivo*

Показники	Дорослі щури (контроль); (n=16)	Старі щури (n=8)
Кінцево-сistolічний тиск, мм рт.ст.	101,4 \pm 1,73	113,2 \pm 3,75*
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	3,45 \pm 0,37	7,03 \pm 0,46*
Ударний об'єм, мкл	67,09 \pm 4,01	58,9 \pm 4,05
Фракція викиду, %	21,15 \pm 0,55	21 \pm 1,43
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	23,0 \pm 1,22	20,0 \pm 1,32
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	356,5 \pm 2,91	340,3 \pm 6,38*

* $P < 0,05$

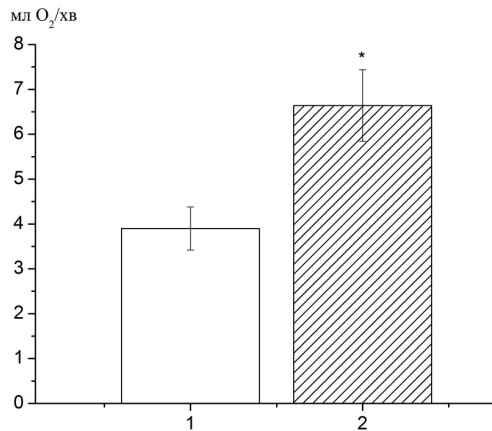


Рис. 1. Споживання кисню серцем у дорослих (1) і старих (2) щурів. *P<0,01

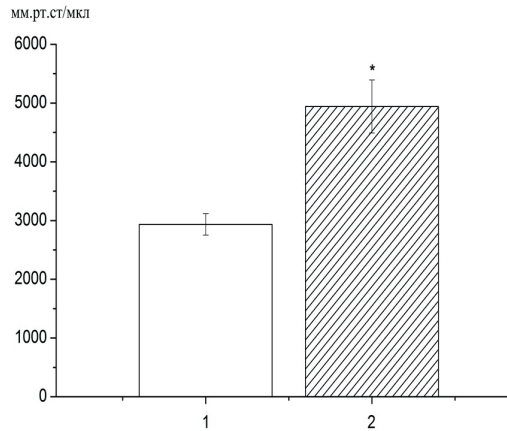


Рис. 2. Ударна робота серця у дорослих (1) і старих (2) щурів. *P<0,01

більшим споживанням кисню. Це теж підтверджує, що серце цих тварин працювало менш ефективно з більшим споживанням кисню. Можливо, менш ефективна робота серця пов'язана з порушенням функції розслаблення ЛШ у старих щурів.

Дослідженням діастолічної функції ЛШ установлено зменшення на 27,4 % максимальної швидкості зниження тиску, яка становила $-5903 \text{ мм рт. ст./с} \pm 227 \text{ мм рт. ст./с}$ порівняно з $-8131 \text{ мм рт. ст./с} \pm 308 \text{ мм рт. ст./с}$ у контрольній групі (рис. 3). При цьому відмічалось збільшення жорсткості камери ЛШ, яка визначає його наповнення в період пізньої діастолі (рис. 4). Так, кінцево-діастолічна жорсткість міокарда у старих щурів була достовірно вище і становила $0,23 \pm 0,005$

мм рт.ст./мкл, а у щурів контрольної групи – $0,108 \pm 0,03 \text{ мм рт.ст./мкл}$ ($P < 0,001$). Збільшення кінцево-діастолічної жорсткості міокарда у старих щурів в 2,1 рази може вказувати на порушення процесів розслаблення серця.

Крім того, ми показали, що константа активного розслаблення у старих щурів була в 2 рази більше, ніж у контрольній групі, що також укажує на порушення релаксації серця. Так, цей показник у дорослих щурів становив $11 \pm 0,2 \text{ мс}$, а у старих щурів – $17,6 \pm 0,13 \text{ мс}$ ($P < 0,05$).

Отже, зменшення максимальної швидкості зниження тиску при збільшенні кінцево-діастолічної жорсткості міокарда та константи активного розслаблення вказує на діастолічну дисфункцію ЛШ і порушення

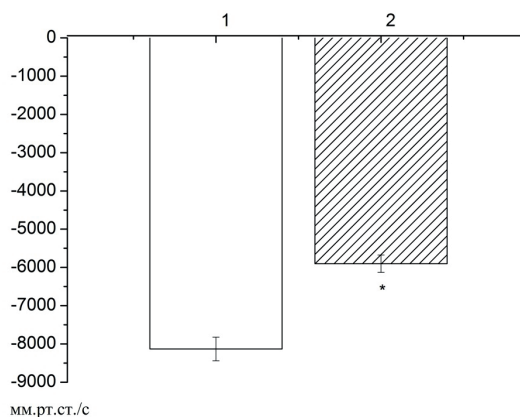


Рис. 3. Максимальна швидкість зниження тиску серця у дорослих (1) і старих (2) щурів. *P<0,05

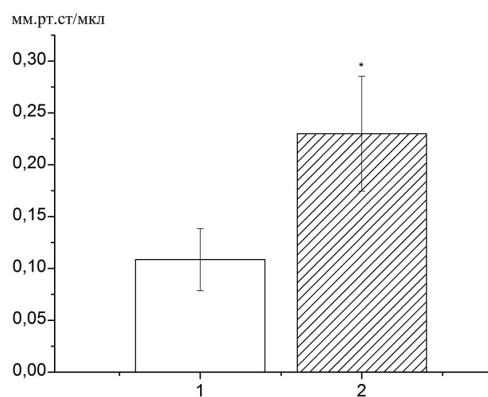


Рис. 4. Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда у дорослих (1) і старих (2) щурів. *P<0,05

розслаблення серця у старих щурів.

У показниках скоротливої активності міокарда достовірних змін у старих щурів не відмічалось. Значення dP/dt_{\max} у них становило 10495 ± 338 мм рт.ст./с, а у щурів контрольної групи – 10989 ± 517 мм рт.ст./с. Індекси скоротливості, максимальна кінцево-систолична жорсткість міокарда у старих щурів вірогідно не відрізнялися від показників контролю.

Для оцінки функціональних резервів серця використовували тест на навантаження об'ємом і будували криву Франка–Старлінга. У старих щурів функціональні резерви серця знижувались, оскільки приріст показників насосної функції і скоротливої активності міокарда був менше, ніж у контрольних тварин. Встановлено тенденцію до зменшення ефективності механізму Франка–Старлінга ($\Delta UO/\Delta KDO$) у старих щурів, бо цей показник був на 12 % нижче, ніж у контрольній групі.

Таким чином, у старих щурів серце працювало менш ефективно з більшим споживанням кисню на 70 %. Це може бути пов'язано з порушенням функціонування дихального ланцюга мітохондрій і посиленням утворення активних форм кисню. Так, у раніше проведених дослідженнях було виявлено мітохондріальну дисфункцію у старих щурів, яка проявлялась у зменшенні величини мембранного потенціалу мітохондрій, що негативно впливає на синтез аденозинтрифосфату, а також у зменшенні порога відкривання мітохондріальної пори при старінні та збільшенні її чутливості до природного індуктора Ca^{2+} [13]. А це сприяє надлишковій генерації активних форм кисню й азоту, що відмічається при старінні [14–16]. За мітохондріальної та вільно-радикальної теорій старіння дисбаланс між про- та антиоксидантами є причиною окисного стресу, в результаті якого розвивається глибоке порушення метаболізму клітин, фізико-хімічних і функціональних властивостей їх мембран. Зокрема, погіршується ефективність окисного фосфорилування та здатність синтезу аденозинтрифосфату мітохондріями [17, 18].

А зменшення його вмісту сприяє розвитку виявленої нами діастолічної дисфункції серця старих щурів і зниженню релаксації та розтяжності міокарда, викликає обмеження функціональних резервів і адаптаційних можливостей серця.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено діастолічну дисфункцію ЛШ і порушення релаксації серця у старих щурів, на що вказує зниження максимальної швидкості зниження тиску, при збільшенні кінцево-діастолічної жорсткості міокарда та константи активного розслаблення.

2. При старінні встановлено значне збільшення споживання кисню міокардом (на 70 %) і ударної роботи серця, що свідчить про зниження ефективності і посилення енергозатрат серцевої діяльності.

Н.О. Дорофеева, К.О. Драчук, В.Ф. Сагач

КАРДИОГЕМОДИНАМИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕХАНИЗМА ФРАНКА–СТАРЛИНГА У КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

В исследовании на старых и взрослых крысах линии Вистар изучали кардиогемодинамику и механизм Франка–Старлинга. Значения давления и объема левого желудочка с визуализацией кривых их зависимости в течение сердечного цикла регистрировали с помощью ультраминиатюрного катетера 2F («Millar Instruments», США). Выявлено диастолическую дисфункцию левого желудочка и нарушение релаксации сердца у старых крыс, на что указывает уменьшение максимальной скорости снижения давления при увеличении конечно-диастолической жесткости миокарда и константы активного расслабления. Установлена тенденция к снижению эффективности механизма Франка–Старлинга (отношение изменения ударного объема к изменению конечно-диастолического объема, $\Delta UO/\Delta KDO$) у старых крыс, т.к. она была на 12 % ниже по отношению к контролю. В то же время нами показано, что у старых животных на 70 % возрастает потребление кислорода и в 1,7 раза увеличивается ударная работа сердца. Таким образом, сердце старых крыс при одинаковом ударном объеме выполняло большую работу, с большим потреблением кислорода, что указывает на менее эффективную деятельность сердца.

Ключевые слова: старение, сердце, кардиогемодинамика, механизм Франка–Старлинга.

N.A. Dorofeyeva, K.O. Drachuk, V.F.Sagach

CARDIOHEMODYNAMICS AND EFFICIENCY OF FRANK–STARLING MECHANISM DURING AGING

We studied cardiohemodynamics and the efficiency of Frank–Starling mechanism in aged and adult Wistar rats, using pressure-volume (PV) conductance catheter system (Millar Instruments, USA) in order to evaluate systolic and diastolic function in vivo. We found left ventricular diastolic dysfunction and impaired relaxation of the heart in aged rats, which is indicated by the reduction in the maximum rate of pressure drop with an increase in end-diastolic stiffness and active relaxation constant. Our results showed a decreased efficiency of Frank–Starling mechanism ($\Delta SV/\Delta EDV$) in aged rats. However, we have shown a 70 % increases in oxygen consumption and 1.7 times increased stroke work of the hearts of old rats. Our results suggest that heart of old rats with the same stroke volume perform most stroke work, with greater oxygen consumption. This indicates that the heart of old rats worked less effectively, with greater oxygen consumption. Key words: aging, heart, cardiohemodynamics, Frank–Starling mechanism.

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, Becker LC, Clulow J, Schulman SP, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol.* 1995;78(3):890-900.
2. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circ.* 2003;107(2):346-54.
3. Schmidt U, Zhu X, Lebeche D, Huq F, Guerrero JL, Hajjar RJ. In vivo gene transfer of parvalbumin improves diastolic function in aged rat hearts. *Cardiovasc Res.* 2004;66(2):318-23.
4. Goshovska YV, Lisovyi II, Shimanskaya TV, Sagach VF. UCP2 and UCP3 genes expression, heart function and oxygen cost of myocardial work changes during aging and ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2009;55(3):26-36.
5. Frolkis VV, Bezrukov VV, Shevchuk VG. Circulation and aging. Leningrad: Nauka; 1984.
6. Korkushko OV, Dolot IV. Age-related changes in morpho-functional state of the heart. *Fiziol Zh.* 2001;47(1):26-33.
7. Moslehi J, DePinho RA, Sahin E. Telomeres and Mitochondria in the Aging Heart. *Circ Res.* 2012;110(9):1226-37.
8. Shumakov VI, Tolpekin VE. Assisted circulation. Moscow; 1980.
9. Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL. The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304(2):175-82.
10. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(2):501-12.
11. Pacher P, Nagayama T, Mukhopadhyay P, Batkai S, Kass DA. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nat Protoc.* 2008;9:1422-34.
12. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev.* 1990;70(2):247-77.
13. Sagach VF, Vavilova GL, Strutynska NA, Rudyk OV. The aging increase in the sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore opening to inductors in rat heart. *Fiziol Zh.* 2004;50(2):49-63.
14. Tkachenko MN, Sagach VF, Kotsjuruba AV, Baziljuk OV, Buchanevich AM, Meged EF, et al. Endothelium-dependent contractile reactions of vascular smooth muscles and content of free radicals of oxygen of rats in aging. *Fiziol Zh.* 2002;48(4):3-13.
15. Kuka S, Tatarkova Z, Racay P, Lehotsky J, Dobrota D, Kaplan P. Effect of aging on formation of reactive oxygen species by mitochondria of rat heart. *Gen Physiol Biophys.* 2013;32(3):415-20.
16. Stojkovski V, Hadzi-Petrushev N, Ilieski V, Sopi R, Gjorgoski I, Mitrov D et al. Age and heat exposure-dependent changes in antioxidant enzymes activities in rat's liver and brain mitochondria: role of alpha-tocopherol. *Physiol Res.* 2013;65(2):503-10.
17. Preston CC, Oberlin AS, Holmuhamedov EL, Gupta A, Sagar S, Syed RH, et al. Aging-induced alterations in gene transcripts and functional activity of mitochondrial oxidative phosphorylation complexes in the heart. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(6):304-12.
18. Desler C, Hansen TL, Frederiksen JB, Marcker ML, Singh KK, Juel Rasmussen L. Is there a link between mitochondrial reserve respiratory capacity and aging? *J Aging Res.* 2012.

Матеріал надійшов до редакції 04.06.2014