

Н. М. ОГАНЕСЯН, В. М. САМВЕЛЯН, М. А. ВАРОСЯН, Н. Г. АГАДЖАНОВА

ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ МИОКАРДА И ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ СУЖЕНИИ АОРТЫ У КРОЛИКОВ

В работах многих исследователей [2, 5, 6, 8] установлены изменения динамики синтеза нуклеиновых кислот и отмечена разница в соотношении образования ДНК и РНК в процессе развития гипертрофии миокарда. Однако литература в основном посвящена изучению механизма гипертрофии в течение первых 6 месяцев ее развития и подчас очень противоречива.

Задачей настоящей работы явилось изучение обмена нуклеиновых кислот в более поздние сроки развития компенсаторной гипертрофии и сопоставление этих данных с изменениями гемодинамики, отражающей истинное функциональное состояние сократительной способности миокарда на данном этапе.

Методика. Опыты ставились на 41 кролике (из них 15 контрольных), весом 1,2—2 кг. Компенсаторную гиперфункцию сердца воспроизводили по методике Ф. З. Меерсона, путем сужения просвета аорты в 2 раза [1].

Под уретан-хлоралозовым наркозом животных брали в острый опыт спустя 8, 12, 15, 18 месяцев после создания стеноза. В условиях искусственного дыхания вскрывали грудную клетку на уровне 2—6-го ребер. Давление в левом желудочке сердца и общее артериальное регистрировали электроманометром венгерского 5-канального электрокардиографа типа ЭКГ 5—01 при помощи специальных полиэтиленовых катетеров. Одновременно записывали электрокардиограмму в I стандартном отведении. По кривой давления определяли следующие показатели: P —максимальное систолическое давление в левом желудочке; t —время развития максимального систолического давления в левом желудочке; P/t —средняя скорость развития давления; ИС—индекс сократимости [9], характеризующий скорость сократительного процесса; ИФС—интенсивность функционирования структур (характеризует функциональную возможность единицы ткани сердца и определяется путем деления $P_{\text{макс}}$ на вес левого желудочка) [3].

Для определения количества нуклеиновых кислот сердце, взятое у живых кроликов, помещали в ледяной физиологический раствор, отмывали от крови, высушивали, отделяли правый и левый желудочки, ткань размельчали и обезжиривали. ДНК и РНК извлекали по методу Шмидта и Таннгаузера, используя магниезальную смесь для освобождения от фосфолипидов [7]. Количество ДНК и РНК определяли по Спирину [4].

За 4 часа до забивки животных вводили внутривенно фосфорнокислый натрий, меченный P^{32} в количестве 0,1 мкк/г. Измерение радиоактивности нуклеиновых кислот производили в растворе 5% хлорной кислоты на установке Б-2 с помощью счетчика Т-25 БФЛ. При этом рассчитывали удельную активность нуклеиновых кислот. Все данные измерений получены с ошибкой 5%.

Для выявления динамики морфологических изменений в миокарде определяли сердечный индекс, а также производили измерения диаметра мышечных волокон правого и левого желудочков и межжелудочковой перегородки в поперечных срезах с помощью окуляр-микрометра МОВ-1. Помимо этого, у всех животных во все сроки исследования записывали электрокардиограмму в 12 отведениях.

Результаты опытов. Содержание нуклеиновых кислот у интактных животных на единицу веса сырой ткани было примерно одинаковым: в левом желудочке несколько больше (РНК—1,91 мг/г, ДНК—1,26 мг/г), чем в правом (1,83 и 1,20 мг/г соответственно). Удельная активность нуклеиновых кислот в левом желудочке была незначительно выше (РНК— 1000 ± 16 , ДНК— 740 ± 25 имп/мин.), чем в правом (РНК— 970 ± 13 , ДНК— 680 ± 22 имп/мин.).

После создания порока отмечались довольно значительные изменения в содержании нуклеиновых кислот (табл. 1). Через 8 месяцев после сужения устья аорты концентрация РНК в левом желудочке была почти в норме. Через 12, 15 месяцев она постепенно уменьшалась и к 18-му месяцу снижалась на 29%, по сравнению с нормой. Удельная активность РНК во все сроки исследования почти не изменялась (табл. 2).

Концентрация ДНК изменялась более отчетливо: в миокарде левого желудочка через 8 месяцев она снизилась на 17%, а через 12—18 месяцев—на 33%. Удельная активность при этом изменялась незначительно.

В правом желудочке концентрация РНК через 8—12 месяцев после образования стеноза уменьшалась незначительно, а к 18-му месяцу дошла до 1,38 мг/г (уменьшилась на 25% по сравнению с нормой).

При этом концентрация ДНК также уменьшалась во все сроки исследования и через 15—18 месяцев снизилась на 28%, по сравнению с нормой (статистически достоверно). Удельная активность нуклеиновых кислот в правом желудочке изменялась так же незначительно.

У контрольных животных величина систолического давления в левом желудочке сердца в среднем равнялась 98 ± 4 мм рт. ст. на фоне нулевого диастолического давления. Систолическое давление в сонной артерии находилось примерно в тех же пределах, что и в желудочке ($97 \pm 4,2$ мм рт. ст.), а диастолическое составляло $65 \pm 5,8$ мм. Показатели времени и скорости подъема равнялись 0,039 и 2,53 сек. соответственно, индекс сократимости $41 \pm 1,3$, ИФС 30 мм рт. ст. (рис. 1).

Через 8—18 месяцев после формирования порока у кроликов значительно изменялись гемодинамические показатели, по сравнению с контролем. Максимальное давление в левом желудочке повышалось на 47% ($P < 0,01$, рис. 2). Время подъема давления удлинялось на 50% ($P < 0,001$), скорость подъема давления и индекс сократимости снижались на 30% ($P < 0,05$), а ИФС на 40% ($P < 0,001$).

Морфологические данные показали, что при стенозе устья аорты увеличивается диаметр мышечных волокон не только в стенке левого желудочка и в межжелудочковой перегородке, но и в стенке правого желудочка, что свидетельствует о содружественных изменениях правых отделов сердца при компенсаторной гиперфункции левых. Данные электрокардиограммы также подтверждают наличие значительной гипертрофии с признаками выраженной недостаточности миокарда.

Обсуждение результатов. В результате проведенных исследований

Таблица 1

Концентрация нуклеиновых кислот миокарда кролика до и после сужения аорты (мг/г)

Сроки исследования	Левый желудочек				Соотношения РНК/ДНК	Правый желудочек				Соотношения РНК/ДНК
	РНК		ДНК			РНК		ДНК		
	M±m	P	M±m	P	M±m	M±m	P	M±m	P	M±m
Интактные животные	1,91±0,018		1,26±0,03		1,51±0,018	1,83±0,018		1,20±0,011		1,52
Через 8 месяцев	1,88±0,017	<0,25	1,05±0,014	<0,001	1,79	1,93±0,024	<0,01	1,16±0,01	<0,05	1,66
Через 12 месяцев	1,69±0,023	<0,001	1,05±0,015	<0,001	1,61	1,75±0,02	<0,02	1,13±0,012	<0,002	1,55
Через 15 месяцев	1,61±0,022	<0,001	0,95±0,024	<0,001	1,69	1,5±0,02	<0,001	0,9±0,02	<0,001	1,66
Через 18 месяцев	1,36±0,03	<0,001	0,85±0,007	<0,001	1,60	1,38±0,009	<0,001	0,87±0,01	<0,001	1,53

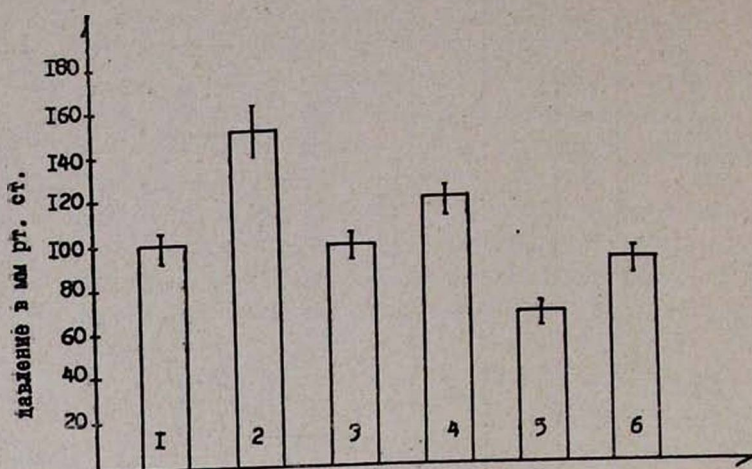


Рис. 1. Показатели внутрисердечного давления у кроликов в норме и при сужении аорты. Условные обозначения: 1—давление в левом желудочке в норме. 2—давление в левом желудочке при стенозе аорты. 3—сист. давление в сонной артерии в норме. 4—сист. давление в сонной артерии при стенозе аорты. 5—диаст. давление в сонной артерии в норме. 6—диаст. давление в сонной артерии при стенозе аорты.

Таблица 2

Удельная активность нуклеиновых кислот миокарда до и после стеноза аорты

Сроки исследования	Левый желудочек				Правый желудочек			
	РНК имп/мин/мг		ДНК имп/мин/мг		РНК имп/мин/мг		ДНК имп/мин/мг	
	$M \pm m$	P	$M \pm m$	P	$M \pm m$	P	$M \pm m$	P
Интактные животные	1000 ± 16		740 ± 25		970 ± 13		680 ± 22	
Через 8 месяцев после стеноза	1120 ± 18	<0,002	827 ± 15	<0,05	1010 ± 24	<0,25	800 ± 40	<0,05
Через 12 месяцев после стеноза	1100 ± 18	<0,01	860 ± 11	<0,01	1050 ± 11	<0,01	840 ± 9	<0,001
Через 15 месяцев после стеноза	1150 ± 30	<0,01	940 ± 46	<0,02	1100 ± 9	<0,001	930 ± 13	<0,001
Через 18 месяцев после стеноза	1150 ± 26	<0,01	1000 ± 24	<0,002	1100 ± 5	<0,001	950 ± 22	<0,002

было установлено, что после сужения устья аорты через 8—18 месяцев по патоморфологическим и электрокардиографическим данным у кроликов развивалась выраженная гипертрофия миокарда, значительно повышался сердечный индекс. Вместе с тем обнаруживалось отчетливое статистически достоверное уменьшение концентрации нуклеиновых кислот в обоих отделах сердца, причем коэффициент отношения РНК/ДНК

был увеличен в течение всего времени. Наблюдаемые в миокарде изменения говорят о том, что в поздние сроки компенсаторной гипертрофии прогрессивно падает количество нуклеиновых кислот в миокарде. Определенное уменьшение концентрации нуклеиновых кислот в более ранние сроки (3—6 месяцев) совпадает с данными других авторов [1, 3] и говорит о начале развития недостаточности миокарда. Несмотря на уменьшение концентрации нуклеиновых кислот в миокарде, включение радиоактивной метки P^{32} в РНК и ДНК почти не менялось в течение всего срока наблюдения, что свидетельствует о постоянном уровне обновления нуклеиновых кислот.

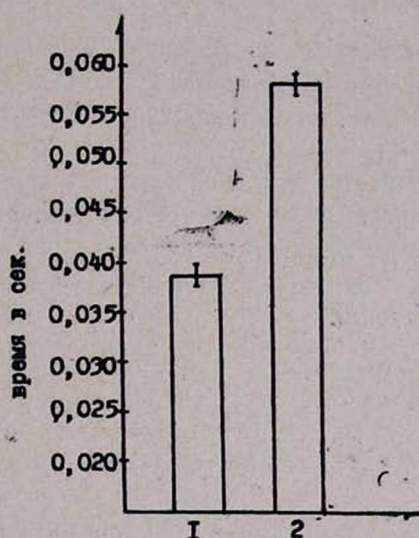


Рис. 2. Время максимального подъема давления в норме и при сужении аорты. Условные обозначения: 1—время максимального подъема в норме. 2—время максимального подъема при стенозе аорты.

Изменение гемодинамических показателей в этой стадии подтверждает резкое снижение сократительной функции миокарда, по сравнению с нормой, что характеризуется удлинением времени подъема давления, понижением скорости сократительного процесса, индекса сократимости и ИФС.

Имеются данные, показывающие, что при равных нарушениях функции и структуры миокарда может наблюдаться либо полная клиническая компенсация, либо недостаточность кровообращения в зависимости от величины падающей на миокард нагрузки [2]. Возможно, что повышение нагрузки у наших животных могло бы привести к хронической недостаточности сердца с признаками недостаточности кровообращения в большом круге.

Сопоставление гемодинамических сдвигов с данными содержания нуклеиновых кислот, анализом электрокардиографических и морфологических исследований говорит о корреляции этих показателей, харак-

теризующих выраженную недостаточность миокарда в поздние сроки стеноза устья аорты при отсутствии четких признаков недостаточности сердца и кровообращения.

В ы в о д ы

1. Спустя 8—18 месяцев после сужения аорты у кроликов при наличии выраженной гипертрофии сердца, наблюдается значительное понижение концентрации РНК и ДНК в миокарде (на 28 и 33% соответственно). При этом включение радиофосфора в нуклеиновые кислоты почти не меняется.

2. Гемодинамические показатели при сужении аорты свидетельствуют о резком снижении сократительной функции миокарда (удлинение времени подъема давления, понижение скорости и индекса сократимости, а также ИФС).

3. Характер изменений нуклеиновых кислот, данных гемодинамических, электрокардиографических и морфологических исследований через 8—18 месяцев после сужения устья аорты у кроликов свидетельствует о значительных изменениях миокарда, характерных для его выраженной недостаточности.

Ин-т кардиологии и сердечной
хирургии МЗ Арм. ССР

Поступило 10/V 1969 г.

Ն. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Մ. Ա. ՎԱՐՈՍՅԱՆ, Ն. Գ. ԱԳԱԶԱՆՈՎԱ

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՆՈՒԿԼԵՔՍԱՅԻՆ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՆ ԺԱԳԱՐՆԵՐԻ ՄՈՏ
ԱՌՐՏԱՅԻ ՆԵՂԱՅՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ն փ ու մ

Հաստատված է, որ ճագարների մոտ աորտայի բերանի նեղացումից 8—18 ամիս հետո, երբ առկա է սրտի արտահայտված գերաճը, նկատվում է ցայտուն ստատիստիկորեն հավաստի նուկլեոքային թթուների կոնցենտրացիայի իջեցում սրտամկանում:

N. M. OGANESIAN, V. M. SAMVELIAN, M. A. VAROSIAN,
N. G. AGADJANOVA

CHANGES IN NUCLEIC ACID METABOLISM OF THE
MYOCARDIUM AND HEMODYNAMICS IN RABBITS WITH
AORTIC STENOSIS

S u m m a r y

A distinct statistically proved drop in nucleic acid content in the myocardium was observed in rabbits 8—18 months after the aortic mouth stenosis with a marked cardiac hypertrophy.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Меерсон Ф. З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. М., 1960.
2. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца. Москва—Берлин, 1968.
3. Меерсон Ф. З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца, М., 1965.
4. Спириг А. С., Белозерский А. Н. Биохимия, 1956, 21, 768.
5. Kleithe B., Sydow H. Acta biol. et. med. german. 1965, 14, 5, 447.
6. Rossi G. F., Dianzani M. A., Sperimentale, 1958, 108, 5, 385.
7. Schmidt G., Thannhauser S. J. Biol. chem., 1945, 161, 83.
8. Sumner R. G., McIntosh H. D. Circulat Res., 1963, 12, 2, 170.
9. Veragut U. P., Kreinbühl H. P. Cardiologia, 1965, 47, 496.