

С. С. ОГАНЕСЯН, Л. Ф. ШЕРДУКАЛОВА

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ РАБОЧЕЙ ПЕРЕГРУЗКЕ СЕРДЦА

В настоящее время распространено представление, что гипертрофия сердца в условиях острой рабочей перегрузки обусловлена гиперфункцией миокарда, которая предшествует гипертрофии [1, 2]. В данном случае термин «гиперфункция» применяется для обозначения состояния максимального усиления функции рабочего аппарата миокарда без увеличения его массы. Этот вывод главным образом основан на результатах исследования отделов или всего сердца. Однако сердце—достаточно сложно организованный мышечный орган и естественно, что эффективность его функции и увеличение работоспособности может достигаться различными путями. Оно может осуществляться не только известным механизмом возрастания напряжения и силы сокращения за счет удлинения волокон в покое или повышения конечно-диастолического давления в желудочках, но также другими способами, например, путем гомеометрического авторегулирования функции сердечной мышцы [3, 4]. Отсюда ясно, что нельзя отрицать вероятность осуществления гиперфункции сердца и тогда, когда снижена сократительная функция отдельных элементов миокарда.

В литературе имеются прямые указания на снижение сократительной функции сердца в период острой перегрузки [2, 5]. Согласно имеющимся данным, в первые сутки после создания стеноза устья аорты у животных происходит дилатация сердца, гидратация миофибрилл, появляются участки микронекрозов и животные погибают от недостаточности сердца. Следовательно, острая перегрузка сердца с интенсификацией деятельности рабочего аппарата миокарда приводит к появлению дефектов в сократительной функции. В этих условиях наблюдаются значительные нарушения в молекулярной структуре и регуляции ферментативной активности сократительных белков [6, 7], которые могут привести к описанным морфологическим изменениям миофибрилл.

Таким образом, причины, ведущие в условиях острой рабочей перегрузки сердца к гипертрофии и усилению синтеза белков, остаются неясными. В частности, неизвестна природа информационных сигналов, осуществляющих дерепрессию генетического аппарата синтеза белков. Ими могут быть продукты, образованные как вследствие дезорганизации и нарушений молекулярной структуры миофибрилл, так и вследствие возникших метаболических нарушений, сопровождающих усиленную деятельность миокарда. Вероятно, только в случае де-

тального исследования состояния сократительной деятельности миокарда можно подойти к раскрытию основных истоков гипертрофии сердца. Именно поэтому в задачу настоящего сообщения входило сопоставление изменений, наблюдаемых на разных уровнях сократительной деятельности миокарда в условиях острой перегрузки сердца.

Методика. В опытах были использованы кролики и белые лабораторные крысы. Стеноз устья аорты (до 50% просвета сосуда) вызывали наложением шелковой лигатуры, коарктацию брюшной аорты (2,5 раза) у крыс создавали обычным способом. Обследование животных проводили с первых дней после операции. Рентгенологическим и морфологическим методами были обнаружены: увеличение размеров сердца, набухание миофибрилл, микронекрозы и соответствующие изменения на электрокардиограмме.

Миозин В выделяли из левого желудочка сердца 24-часовой обработкой мышечного фарша на холоде раствором, содержащим 0,5 М KCl и 0,03 М NaHCO₃. Полученный препарат трижды пересаждали. Концентрацию белка определяли по Лоури, контролируя данные методом микрокельдаля. АТФ-азную активность белка определяли по количеству расщепленного терминального фосфата методом Лоури, Лопез и др. [8]. Инкубационная смесь состояла из 0,15 мг белка, $1,5 \times 10^{-3}$ М АТФ, 5×10^{-3} М CaCl₂, буфера трис-HCl pH 7, 2, приготовленного на 0,5 М KCl.

Глицеринизированные волокна готовили из левого желудочка по Сент-Дьерди [9], используя трис-малеиновый буфер pH 7,2. Величину сокращений волокон, вызванных давлением 5×10^{-3} М АТФ, оценивали измерительным объективом на МБИ-2.

Анализ фазовой структуры сокращения левого желудочка производили на 4-е сутки после оперативного вмешательства. Опыты проводили на животных под хлоралозно-уретановым наркозом в условиях искусственного дыхания. На пятиканальном электрокардиографе («Метримпекс») с помощью специальной приставки определяли величину внутрижелудочкового давления и давления в сонной артерии с синхронной записью ЭКГ. На основе полученных данных рассчитывали длительность фаз изометрического сокращения, фазы изгнания и длительность диастолы желудочка. Сократительную функцию миокарда оценивали, используя также показатели фазовых скоростей изменения внутрижелудочкового давления с соответствующими им временными интервалами, в значительной степени стандартизованных в отношении ритма сердечных сокращений. Основными показателями служили: скорость развития максимального напряжения или максимального подъема давления в фазе изометрического сокращения (СК₁), скорость подъема давления в период максимального изгнания крови из желудочка (СК₂), показатель максимального напряжения (ПМН) и показатель максимального изгнания крови из желудочка (ПМИ).

Результаты опытов. 1. АТФ-азная активность миозина В. Ферментативную активность белка определяли в течение первых 7—10 дней и на 30 и 90-й день после создания стеноза аорты. Из табл. 1 видно, что уже в первые сутки значительно снижается АТФ-азная активность миозина В (до 40% исходной величины).

Четкое уменьшение ферментативной активности указывает на большие сдвиги в структуре сократительных белков и на нарушение метаболических реакций, связанных с функцией миофибрилл. Вместе с тем отмечается довольно длительное сохранение активности белка на низком уровне. Так, на 30-е сутки АТФ-азная активность почти не отличается от активности, характерной для миозина В в первые дни после стеноза аорты. Лишь через три месяца ферментативная активность белка несколь-

Таблица 1
АТФ-азная активность миозина В левого желудочка сердца (в мкг Рн. /37°/ 5мин./ мг белка) в разные сроки после сужения устья аорты кроликов

	Контроль- ная группа животных	Дни после сужения устья аорты		
		7-10	30	90
$M \pm m$	$19,7 \pm 3,2$	$11,6 \pm 2,5$	$12,3 \pm 1,2$	$22,6 \pm 3,2$
Количество животных	25	10	10	20
Достоверность разницы между контр. и опыт. группами		$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$

ко превышает уровень активности препаратов, полученных от интактных животных.

Полученные результаты показывают, что в ранний период рабочей перегрузки сердца имеет место снижение способности сократительных белков гидролизовать АТФ, что является, по-видимому, следствием изменений в их молекулярной структуре.

2. Сокращение глицеринизированных волокон. Определение величины сокращения глицеринизированных волокон также выявило зависимость ее от сроков после создания стеноза аорты. Так, на 7-10-е сутки величина их сокращения была значительно снижена (приблизительно 50% от исходной величины). На 30-е сутки сокращение волокон усиливалось и составляло около 90% от контрольных цифр, а на 90-е сутки было больше, чем сокращение глицеринизированных волокон, приготовленных из левого желудочка сердца интактных животных (табл. 2).

Таблица 2
Величина сокращений глицеринизированных волокон левого желудочка сердца кроликов в мм ($M \pm m$) в разные сроки после сужения устья аорты кроликов

Контрольная группа животных	Дни после сужения устья восходящей аорты		
	7-10	30	90
$2,6 \pm 0,5$ n=85	$1,5 \pm 0,4$ n=70	$2,3 \pm 0,7$ n=70	$2,9 \pm 0,7$ n=121
Достоверность разницы между контр. и опыт. группой живот.	$P < 0,001$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

Уменьшение величины сокращений глицеринизированных волокон указывает на снижение способности миофибриллярного аппарата к со-

кращению уже в первые дни острой перегрузки сердца. Характерно, что оно совпадает с уменьшением АТФ-азной активности миозина В, хотя скорость восстановления величины сокращения волокон опережает восстановление исходной АТФ-азной активности миозина В. Таким образом, эти факты позволяют заключить, что острая перегрузка сердца приводит к длительному снижению сократительной функции миофибрилл, т. е. к недостаточности функции миокарда.

3. Фазовая структура сокращения левого желудочка. В первые дни острой рабочей перегрузки сердца после сужения брюшной аорты у крыс отмечается четкое снижение внутрижелудочкового давления и изменение показателей фазовой структуры сокращения левого желудочка. Данные табл. 3 показывают, что перестройка фазовой структуры сокращения желудочка характеризуется удлинением периода изометрического сокращения, укорочением фазы изгнания крови и уменьшением длительности диастолы желудочка ($P < 0,02$). Наряду с этим резко уменьшалась скорость достижения максимального напряжения и скорость максимального изгнания крови из желудочка и соответственно увеличивались периоды максимального напряжения и изгнания. Все эти факты указывают на нарушение цикла сокращений желудочка и снижение его сократительной способности.

Хотя еще трудно установить значение изменений активности АТФ-азы миозина В и величины сокращений глицеринизированных волокон в наблюдаемом нарушении фазовой структуры сокращения левого желудочка, однако параллелизм между ними позволяет заключить, что имеется явная связь между состоянием миокардиальных элементов и сокращением всего желудочка в этих условиях.

Обсуждение результатов. На основании полученных данных можно заключить, что острая рабочая перегрузка сердца при стенозе устья аорты и коарктаций брюшной аорты у животных приводит к значительному ухудшению сократительной функции миокарда. Наблюдается параллельное снижение способности сократительных белков гидролизовать АТФ и уменьшение величины сокращений глицеринизированных волокон левого желудочка сердца, что совпадает с ухудшением показателей внутрисердечной гемодинамики. Длительное сохранение АТФ-азной активности миозина В и величины сокращений волокон на низком уровне свидетельствует о том, что в этих условиях возникают необратимые изменения в молекулярной структуре сократительных белков. По-видимому, вызываются нарушения в третичной и четвертичной структуре этих макромолекул, что выражается усилением потенцирующего действия строфантина-К на величину сокращений глицеринизированных волокон и на АТФ-азу сократительных белков уже в первые сутки после сужения устья аорты у кроликов [10, 11].

Согласно литературным сведениям, длительность полного обновления миофибриллярных белков в среднем составляет около 2—4 недель [12—14]. Отсюда вполне вероятно, что позднее восстановление наблюдаемых изменений в сократительных белках обусловлено их обновле-

Таблица 3

Показатели фазовой структуры сокращения левого желудочка на 4-е сутки после сужения брюшной аорты крыс

Группы животных	Фаза изометрического сокращения в сек./л $\%$ от ЭМС	Фаза изгнания сек./л $\%$ от ЭМС	Длительность диастолы желудочка сек./л $\%$ от ОДЛ	СК ₁ мм/сек. в $\%$ от RR	СК ₂ мм/сек. в $\%$ от RR	ПМН сек. в $\%$ от фазы изометрического сокращения	ПМИ сек. в $\%$ от фазы изгнания
Контрольная	$0,029 \pm 0,002$ 34 $\%$	$0,045 \pm 0,001$ 53 $\%$	$0,031 \pm 0,002$ 43 $\%$	$6,0 \pm 0,9$	$7,0 \pm 0,4$	$41,0 \pm 4,0$	$46,0 \pm 1,5$
Животные с коарктацией аорты	$0,060 \pm 0,003$ 64 $\%$	$0,023 \pm 0,002$ 26 $\%$	$0,013 \pm 0,008$ 28 $\%$	$2,2 \pm 0,1$	$5,4 \pm 1,0$	$74,0 \pm 1,0$	$86,0 \pm 6,4$
Изменения в $\%$ от нормы	207 $\%$	51 $\%$	42 $\%$	37 $\%$	77 $\%$	180 $\%$	188 $\%$

Примечания: ЭМС—электромеханическая систола, ОДЛ—общая длительность диастолы сердца, включая систолу предсердий.

нием, т. е. синтезом в миокарде полноценных белков с нормальной или повышенной активностью.

Наше предположение, что рабочая перегрузка сердца вследствие нарушения гемодинамики приводит к недостаточности миокарда, согласуется с наблюдениями других авторов. В 1-е сутки после создания стеноза легочной артерии у кошек выявлена недостаточность правого желудочка, снижение максимальной скорости его сокращения и величины напряжения, развиваемого препаратами папиллярных мышц [15]. Сходные данные о снижении сократительной способности получены при исследовании гипертрофии скелетных мышц (*m. soleus*) при тендотомии мышцы синергиста [16]. Однако, согласно некоторым авторам [2], острая перегрузка сердца кроликов при сужении аорты сопровождается постепенным повышением АТФ-азной активности миозина. Вероятно, это несовпадение объясняется применением другого метода выделения белка, тем более, что получение очищенных препаратов миозина из миокарда сопряжено с большими трудностями [17].

Нарушения в сократительном аппарате миокарда в конечном итоге могут отразиться на регуляторных процессах в мышечном волокне. Особенно важно их значение потому, что сократительный аппарат служит триггером, запускающим синхронно с разными этапами сократительного цикла отдельные метаболические процессы. Следовательно, нужно полагать, что в этих условиях страдают процессы саморегулирования функции мышечных волокон, что в конечном итоге приводит к нарушению фазовой структуры сокращения левого желудочка. Таким образом, острая рабочая перегрузка сердца при сужении аорты выводит миокардиальное волокно из физиологических границ саморегулирования и изменяет режим работы, что сопровождается дефектами в молекулярной структуре миофибрилл.

Данные настоящей работы, а также литературные сведения поддерживают представление, что гипертрофия в этих условиях возникает как компенсаторная реакция, которая не только приводит к увеличению рабочего органа, но и восстанавливает нарушенные функции сократительного аппарата путем усиленного синтеза и обновления молекул сократительных белков. Таким образом, одной из главных причин гипертрофии сердца является не сама гиперфункция или интенсификация деятельности, а возникшая недостаточность функции миокарда. К ним, возможно, нужно отнести и дилатацию сердца, учитывая, что геометрическая конфигурация мышечных волокон оказывает регуляторное влияние на генетический аппарат синтеза сократительных белков, как это показано при растяжении рога матки у животных [18].

Ин-т кардиологии
и сердечной хирургии
МЗ АрмССР

Поступило 20/1 1970 г.

Ս. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Ֆ. ՇԵՐԴՈՒԿԱԼՈՎԱ

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԿՆԿՈՂԱԿԱՆ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՍՈՒՐ
ԳԵՐԾԱՆՐԱՔԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ն փ ու մ

Ուսումնասիրվել են միոզինի ԱՏՖ-ազային ակտիվությունը, գլիցերինացված մկանաթելերը և ձախ փորոքի կծկման փուլային ստրուկտուրան ճազարների աորտայի ելանքի նեղացման և առնետների որովայնային աորտայի կոարկտացիայի դեպքում:

Ապացուցված է, որ սրտի սուր ծանրաբեռնվածությունը հանգեցնում է սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի անբավարարությանը և ըստ երևույթին հանդիսանում է սրտի հիպերտրոֆիայի առաջացման պատճառներից մեկը:

S. S. OGANESIAN, L. F. SHERDUKALOVA

CONTRACTIBILITY OF THE MYOCARDIUM ON ACUTE WORK OVERLOAD OF THE HEART

S u m m a r y

The ATP activity of myosin B, glycerized fibres and phase structure of left ventricle contraction in aortic orifice stenosis in rabbits and coarctation of the abdominal aorta in rats are investigated. It is found that an acute overload of the heart leads to incompetency of myocardial contractile function and appears to be one of the causative factors in the development of heart hypertrophy.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Меерсон Ф. З. Миокард при гиперфункции и недостаточности сердца. М., 1965.
2. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца, М., 1968.
3. Sarnoff S. E. et al. Circul. Res. 8, 1077, 1960.
4. Sarnoff S. et al. Am. J. Physiol. 211, 361, 1966.
5. Саркисов Д. С. и др. Гипертрофия миокарда и ее обратимость. М., 1966.
6. Мартirosyan И. О. О молекулярных механизмах действия строфантина-К на сократительный аппарат миокарда. Автореферат диссертации, Ереван, 1969.
7. Оганесян С. С. Тезисы докладов II Всесоюз. биохимич. съезда, Ташкент, 1969.
8. Lowry O. H., Lopez J. J. Biol. chem. 162, 421, 1946.
9. Szent-Gyorgyi A. Chem. Muscul. Contr. N. Y. 1951.
10. Мартirosyan И. О., Оганесян С. С. Материалы I Республ. сессии по общим вопросам молекулярной биологии и биофизики, Ереван, 1967, 32.
11. Oganessyan S. S. III Internat. Congress. Biophys. Abstracts, Boston, 1969, 269.
12. Dreyfus J. C., Cruik J., Scapira G. Biochem. J., 75, 574, 1960.
13. McManus R. J., Mueller H. J. Biol. chem. 241, 24, 1966.
14. Cruik J., Dreyfus J. C. et al. J. Clin. Invest. 39, 1180, 1960.
15. Spznn J. et al. Circulat. 36, 11, 241, 1967.
16. Parmley N., Lesch M. et al. Circulat. 36, 11, 205, 1967.
17. Mueller H., et al., J. Biol. chem. 239, 797, 1964.
18. Csapo A. Erdos T. et al. Nature, 207, 1378, 1965.