

А. Л. МИКАЕЛЯН, И. Д. ШПЕРЛИНГ, Л. Ф. ШЕРДУКАЛОВА, В. Г. АЗАТЯН,
Л. А. ДАНИЕЛЯН, И. Р. СААКЯН, Н. Ф. ГУСАКОВА, Т. С. ЗАМИНЯН,
А. О. КОШКАРЯН, Е. М. НАГАПЕТЯН

К ВОПРОСУ ОБ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССАХ В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ СУЖЕНИЕМ ЛЕВОГО АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ОТВЕРСТИЯ СЕРДЦА

Исследованиями отечественных и зарубежных ученых доказано, что функциональное состояние миокарда определяется в основном качеством и степенью структурных и обменных изменений в сердечной мышце. Поэтому выявление механизмов, влияющих на функциональное состояние миокарда при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, имеет важное научное и практическое значение, так как позволяет проводить больным патогенетическую терапию.

Основной целью настоящего исследования было изучение у больных сужением левого атриовентрикулярного отверстия сердца обменных и морфологических изменений в сердечной мышце, а также сопоставление их с клиническим состоянием больного как до, так и после хирургической коррекции порока.

В клинике наряду с физикальным обследованием больного были применены все современные методы исследования: поликардиография, всестороннее рентгенологическое исследование, определение общей и внутрисердечной гемодинамики, изучение функции внешнего дыхания и газового состава крови, степени изменения окислительного фосфорилирования в миокарде и некоторых биохимических показателей миокарда (активность холинэстеразы и АТФ-фосфогидролазы, а также действие энзиматических модификаторов). Проводилось и гистохимическое изучение обменных процессов в миокарде.

Для выявления ферментов использовались свежезамороженные срезы. Окислительно-восстановительные ферменты: сукциндегидрогеназа (СДГ), изоцитратдегидрогеназа (ИЦДГ), малатдегидрогеназа (МДГ), альфаглицерофосфатдегидрогеназа (α-ГФДГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — определялись по методу Нахласа и Зелигмана, аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза) — по методу Падикула и Германа. Гликоген окрашивался по Мак-Манусу.

Подобное комплексное исследование было проведено у больных благодаря применению методики биопсии миокарда левого желудочка, разработанной в кардиохирургическом отделе Института кардиологии.

Оценка клинического состояния больных производилась исходя из стадийности заболевания (по А. Н. Бакулеву). Согласно данной клас-

сификации, выделяются 5 стадий, которые отражают степень недостаточности кровообращения и соответственно функциональное состояние миокарда у больных сужением левого атриовентрикулярного отверстия сердца.

Процессы окислительного фосфорилирования изучены полярографическим методом регистрации потребления кислорода тканевых срезов в присутствии сукцината и акцептора фосфата—АДФ. По отношению скоростей дыхания в присутствии АДФ и без нее рассчитывался дыхательный контроль (ДК), являющийся одним из основных показателей эффективности работы дыхательной цепи митохондрий. На основании различий скоростей дыхания и степени выраженности ДК были выделены четыре биохимические группы, отражающие функциональное состояние миокарда у больных сужением левого атриовентрикулярного отверстия сердца.

Первая группа (13 больных)—величины скоростей дыхания срезов на протяжении всего периода инкубации (30, 60, 120, 180 сек.) как без акцептора фосфата (0,785; 0,712; 0,493; 0,400 мкат O_2 /сек/10 мг ткани соответственно), так и в его присутствии (1, 2, 8, 1, 115, 0,82, 0,66 мкат O_2 /сек 10 мг ткани соответственно) были высокими. При этом величины ДК были наибольшими и составляли соответственно 1,63; 1,57; 1,67; 1,65 (рис. 1).

Большинство больных этой группы находились в III стадии заболевания с удовлетворительным функциональным состоянием миокарда, что позволило им хорошо перенести оперативное вмешательство и послеоперационный период.

Вторая группа (14 больных) характеризовалась высокими показателями скоростей дыхания в первые 30—60 сек. инкубации как без акцептора фосфата (0,926; 0,75), так и в его присутствии (1,084; 0,963). По истечении указанного времени скорость дыхания без акцептора быстро падала (0,503; 0,37). ДК в начале инкубации при исходно высоких показателях скоростей дыхания с АДФ и без нее отсутствовал. Он появлялся спустя 30—60 сек. от начала инкубации и достигал почти тех же величин, что и у больных первой группы—1,5; 1,65 (рис. 2).

Больные II биохимической группы имели III и IV стадии заболевания. Функциональное состояние миокарда у больных этой группы было несколько хуже, чем у больных I группы, ввиду чего у некоторых из них в процессе операции и послеоперационном периоде возникли осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Третья группа (35 больных)—скорость дыхания у этих больных в течение 30—60 сек инкубации без АДФ была относительно низкой (0,72; 0,66), а в его присутствии—высокой (1,72; 0,84). Однако величины скорости дыхания с АДФ уже через 60 сек. инкубации резко падали (0,57; 0,45), достигая уровня дыхания без АДФ на 120—180 сек. Величины ДК при этом составляли 1,62; 1,27; 1,16; 1,1 (рис. 3).

Большинство больных этой группы находились в IV, более тяжелой стадии заболевания, и имели ухудшение функционального состояния

миокарда. В связи с этим у части больных в процессе операции и ближайшем послеоперационном периоде определялись признаки сердечно-сосудистой слабости, выраженной в различной степени.

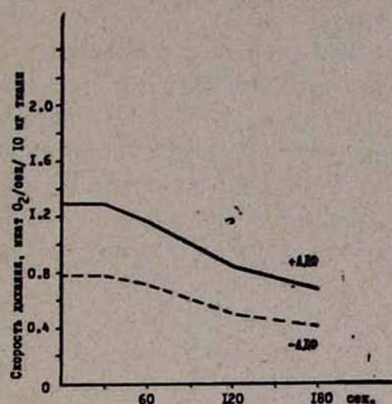


Рис. 1.

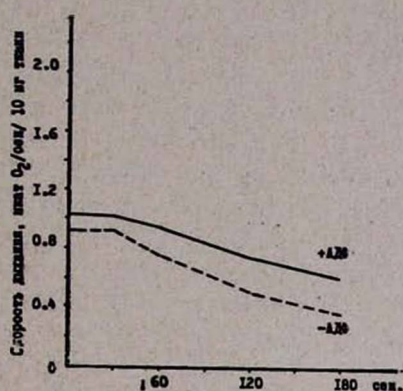


Рис. 2.

Четвертая группа (18 больных) отличалась низкими показателями скоростей дыхания как с акцептором фосфата (0,72; 0,7; 0,54; 0,396), так и без него (0,65; 0,647; 0,52; 0,39). Вследствие этого ДК в течение всего периода инкубации был не выражен—1,11; 0,85; 1,04; 1,08 (рис. 4).

Все больные этой группы находились в конечных стадиях заболевания (IV—V стадии) с неудовлетворительным функциональным состоянием миокарда. Вследствие этого у них в процессе операции или в послеоперационном периоде развилась тяжелейшая сердечно-сосудистая сла-

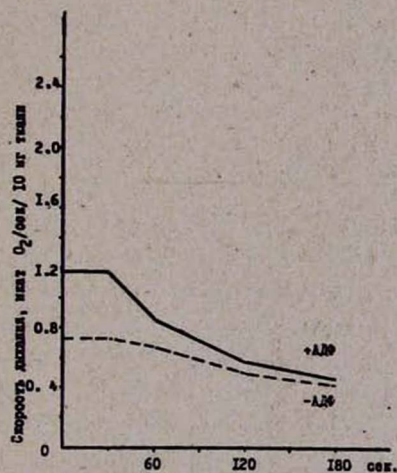


Рис. 3.

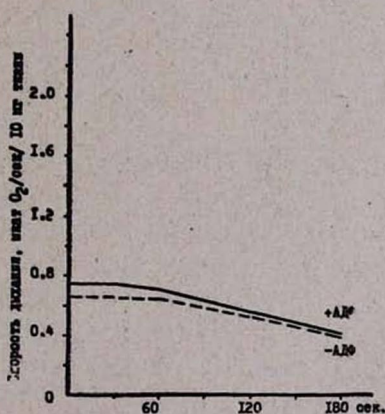


Рис. 4.

бость, плохо поддававшаяся терапии, что явилось у некоторых больных основной причиной летального исхода.

При изучении структурных параметров и ферментативной активности сократительных белков, выделенных из биопсированного левого уш-

ка сердца больных, были установлены значительные изменения в результате снижения упорядоченности их третичной и четвертичной структуры. Это выражалось прежде всего четким увеличением светопоглощения растворов белков в ультрафиолетовой области по всей длине абсорбционного спектра (250—300 мкм) без изменения в максимуме поглощения (рис. 5). Другим доказательством служит трансформация действия энзиматических модификаторов (ацетилхолина 10^{-5} М и строфантина 10^{-6} М), способных влиять на высшие структуры белковой макромолекулы. В их присутствии наблюдалась четкая активация АТФ-азы актомиозина биопсированного ушка у больных с сужением левого атрио-вентрикулярного отверстия, кроме того преобразовалось действие малых и больших концентраций ацетилхолина.

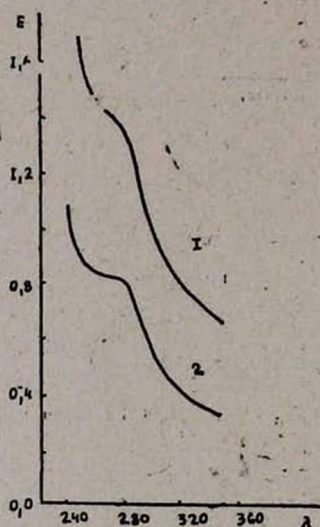


Рис. 5. Абсорбционная кривая актомиозина, выделенного из биопсированного ушка левого предсердия больного митральным стенозом (1) и ушка левого предсердия собаки (2).

Изменение в регулируемости функции белков сопровождалось нарушением сродства активного центра ацилгидролазы актомиозина с разными субстратами; наблюдалось усиление гидролиза бутирилхолина на фоне снижения величины гидролиза ацетилхолина актомиозином.

В условиях клиники обнаруживалась определенная зависимость гидролитической активности актомиозина от стадии и тяжести заболевания. В первой группе больных, преимущественно находящихся в третьей стадии заболевания, АТФ-фосфогидролазная активность составляла $69,7 \pm 37,6$ мкг Р неорг./мг белка (инкубация при $37 \pm 0,002^\circ$, 5 мин.), во второй группе больных, с более тяжелой формой течения болезни (при физической нагрузке—уменьшение ударного объема сердца, ускорение ритма, падение пульсового давления—III—IV стадия заболевания), она составляла $54,2 \pm 31,0$ мкг Р неорг./мг белка. В третьей группе больных, у которых умеренная физическая нагрузка вызывает падение сер-

дечной деятельности, учащение пульса и уменьшение систолического объема сердца (IV—V стадия заболевания), активность АТФ-фосфогидролазы актомиозина более снижена и составляла $33,5 \pm 25,2$ мкг Р неорг./мг белка ($P < 0,001$). Наблюдения, проведенные у 120 больных в тех же группах, показали, что имеет место параллельное снижение способности актомиозина гидролизовать ацетилхолин. В первой группе активность составляла $100,0 \pm 57,6$ мкг АцХ /мг белка/60 мин. 37° , во второй группе $81,8 \pm 52,0$ мкг АцХ, а в третьей группе больных $76,4 \pm 47,5$ мкг АцХ ($P < 0,02$).

Характерным является изменение эффекта сердечных гликозидов (строфантина К) на АТФ-азную активность актомиозина ушка больных в зависимости от тяжести заболевания. Установлено, что происходит уменьшение потенцирующего влияния строфантина на ферментативную активность актомиозина в поздних стадиях развития недостаточности миокарда.

Таким образом, сопоставление данных об изменении свойств и структуры актомиозина левого ушка сердца больных с тяжестью заболевания позволяет считать, что состояние актомиозина ушка может отражать функциональное состояние целого миокарда и потому служит основанием для прогностической оценки.

Гистохимически определявшиеся ферменты и один из субстратов — гликоген, позволяли судить, с известными оговорками, обусловленными методом изучения, о состоянии обменных процессов в миокарде левого желудочка сердца. Процессы энергообразования характеризовались активностью ферментов цикла Кребса (ИЦДГ, СДГ, МДГ), а-ГФДГ, ЛДГ и содержанием гликогена в мышечных волокнах. Между активностью ИЦДГ и СДГ, СДГ и МДГ определялась прямая зависимость, что соответствовало последовательности включения и связи между этими ферментами в цикле Кребса. Между содержанием гликогена и активностью ЛДГ имела не совсем четкая обратная зависимость. Некоторая нечеткость ее объяснялась тем, что ЛДГ в анаэробных условиях катализирует превращение пирувата в лактат и связана с гликогеном обратной зависимостью; в аэробных же условиях ЛДГ катализировала превращение лактата в пируват и, следовательно, была связана с гликогеном прямой зависимостью.

Между активностью а-ГФДГ и ЛДГ отмечалась прямая зависимость, поскольку часть продуктов расщепления липидов включалась в гликогенолитический путь превращения веществ. Содержание гликогена и активность СДГ находились в обратной зависимости. Уменьшение гликогена, свидетельствовавшее о расходовании его при анаэробном гликогенолизе (по повышению активности ЛДГ), сопровождалось усилением активности СДГ — индикатора аэробного цикла Кребса, в котором после соответствующих превращений перерабатываются продукты конечных этапов гликогенолиза: пируват и лактат.

Процесс утилизации энергии на гистохимическом уровне мог быть охарактеризован активностью АТФ-азы, так как реакция для ее опре-

деления ставилась таким образом, что выявлялась миофибриллярная АТФ-аза.

Сопоставление гистохимических параметров обмена с показателями сократительной функции миокарда левого желудочка сердца выявило следующее.



Рис. 6. Высокая активность СДГ.

У группы больных с более благоприятными показателями сократительной функции миокарда (III стадия заболевания) активность ферментов цикла Кребса была выше, а активность ЛДГ и а-ГФДГ ниже (рис. 6 и 7). Содержание гликогена в мышечных волокнах чаще было умеренным. Активность АТФ-азы характеризовалась сравнительно высоким уровнем. У группы больных с худшими показателями сократительной функции (IV—V стадия заболевания) отмечалось снижение активности СДГ и МДГ. Напротив, активность ЛДГ и а-ГФДГ повыша-

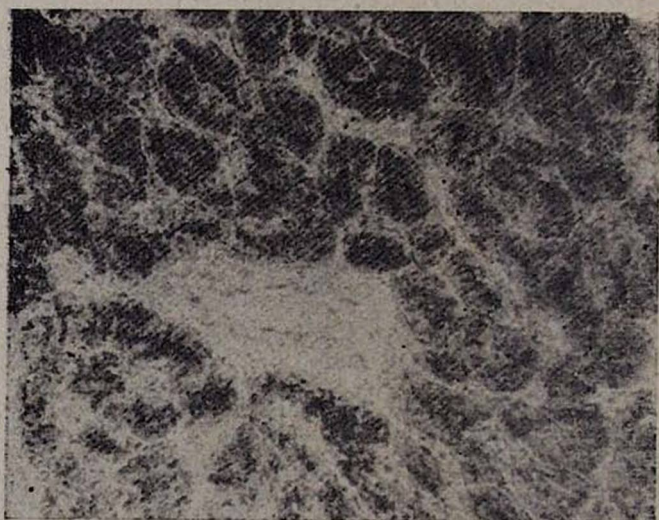


Рис. 7. Слабая активность ЛДГ. Окраска по Нахласу и Зелигману с нитро-СТ, об.Х20, ок.Х7, расст. 24 см.

лась, содержание гликогена в мышечных волокнах несколько уменьшалось. Незначительно снижалась активность АТФ-азы.

Приведенные данные свидетельствовали о снижении аэробных процессов обмена (цикл Кребса) у больных второй группы, некотором усилении у них анаэробного гликогенолиза и повышенном включении в обмен продуктов расщепления липидов. Вместе с тем, АТФ-азная активность изменялась незначительно, что позволяло исключить серьезные нарушения в утилизации энергии. Поэтому ведущим фактором ухудшения сократительной функции миокарда желудочка в создавшейся ситуации следовало считать снижение процессов образования энергии, главную роль в которых играли реакции цикла Кребса. Снижение интенсивности этих реакций, несмотря на компенсаторное усиление анаэробного гликогенолиза и повышенное использование продуктов расщепления липидов, по-видимому, и обуславливало недостаточность миокарда.

Проведенное исследование позволило изучить ряд сторон метаболизма сердечной мышцы человека при ее патологии. Оно открывает новые пути для оценки энергетической функции и компенсаторных резервных возможностей миокарда, что поможет выяснению механизма развития недостаточности миокарда и сердца и тем самым внесет соответствующие коррективы в профилактику и лечение различных поражений сердечной мышцы.

Институт кардиологии
МЗ Арм. ССР

Поступило 3/III 1970 г.

Ա. Լ. ՄԻՔԱՅԵԼՅԱՆ, Ի. Դ. ՇՊԵՐԼԻՆԳ, Լ. Ֆ. ՇԵՐԴՈՒԿԱՆՈՎԱ
Վ. Գ. ԱԶԱՏՅԱՆ, Լ. Ա. ԴԱՆԻԵԼՅԱՆ, Ի. Ռ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ
Ն. Ֆ. ԳՈՒՍԱԿՈՎԱ, Տ. Ս. ԶԱՄԻՆՅԱՆ, Ա. Օ. ԿՈՇԿԱՐՅԱՆ,
Ի. Մ. ՆԱՀԱՊԵՏՅԱՆ

ՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ ՄԻՈԿԱՐԴՈՒՄԻ
ԶԱԽ ԱՏՐԻՈՎԵՆՏՐԻԿՈՒՅԱՐ ԱՆՑՔԻ
ՆԵՂԱՑՈՒՄՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել են փոխանակման և մորֆոլոգիական փոփոխությունները սրտամկանում՝ սրտի ձախ ատրիովենտրիկուլյար անցքի նեղացումով հիվանդների մոտ: Տվյալները համեմատվել են հիվանդի էլինիկական վիճակի հետ, արատի վիրաբուժական շտկումից առաջ և հետո:

A. L. MIKAELIAN, I. D. SHPERLING, L. F. SHERDUKALOVA, V. G. AZATIAN,
L. A. DANIELIAN, I. R. SAAKIAN, N. F. GUSAKOVA, T. S. ZAMINIAN,
A. O. KOSHKARIAN, E. M. NAGAPETIAN

ON METABOLIC PROCESSES IN THE MYOCARDIUM IN PATIENTS
WITH THE NARROWING OF THE LEFT
ATRIOVENTRICULAR OPENING

S u m m a r y

Metabolic and morphological changes in the myocardium are studied in patients with the narrowing of left atrioventricular opening. The data obtained are correlated with the patients clinical picture before and after surgical correction of the disease.