

Е. Е. БЕЛЕНЬКИЙ, Т. А. ТУНИЦКАЯ

ЗНАЧЕНИЕ ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПРОЦЕССА КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРТРОФИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ СЕРДЦА

В предыдущих работах уже указывалось, что введение оротовой кислоты животным с экспериментальным стенозом аорты ведет к увеличению «критического веса» сердца и препятствует развитию декомпенсации в стадии хронической гиперфункции [1].

Учитывая роль оротовой кислоты в синтезе нуклеиновых кислот [6], высказано предположение, что недостаток эндогенного синтеза ее может явиться одним из факторов, лежащих в основе развития декомпенсации гипертрофированного сердца [2]. Это могло быть доказано установлением связи между активностью метаболизма оротовой кислоты и степенью компенсации сердечной деятельности при экспериментальной гиперфункции и гипертрофии, вызванной созданием экспериментального стеноза аорты.

При этом можно ожидать, что блокирование перехода оротовой кислоты в пиримидиновые основания, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, приведет к задержке развития гипертрофии и компенсации и, наоборот, увеличение количества предшественника пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот ускорит развитие гипертрофии и наступление компенсации при экспериментальной гиперфункции сердца.

С этой целью изучено влияние оротовой кислоты (калиевой соли) и ее антиметаболита—6-азауридина, а также их комплекса на развитие гипертрофии при экспериментальном стенозе аорты, исходя из данных способности 6-азауридина блокировать переход оротовой кислоты в пиримидиновые основания, создавая известный дефицит синтеза нуклеиновых кислот в организме [4, 7].

Методика. Исследование выполнено на 98 крысах весом 110—120 г. Компенсаторная гипертрофия и гиперфункция сердца вызывалась созданием определенных размеров стеноза аорты по методу Veznak в модификации А. Х. Когана.

Все животные были разделены на 5 групп: I группа—интактные крысы, II—животные с компенсаторной гиперфункцией сердца (КГС), III—животные с КГС, получавшие оротат калия, IV—животные с КГС, получавшие 6-азауридин, V—животные с КГС, получавшие 6-азауридин и оротат калия одновременно.

Ежедневно вводили оротат калия и 6-азауридин подкожно в дозе 100 мг/кг.

Функциональное состояние животных оценивали на 4 и 21-й день опыта по работоспособности (длительности плавания до полного утомления с нагрузкой 7,5% к весу

тела), анатомо-морфологическое состояние сердца в эти же сроки—по данным относительного веса сердца (в мг/100 г веса тела), толщины стенки левого желудочка (выраженной в процентах по отношению к этому показателю интактных животных) и гистологического исследования миокарда. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван-Гизону.

Результаты. Все полученные данные представлены в таблице. В опытах на животных I группы установлены основные функциональные и анатомические показатели для интактных животных разного возраста.

В серии экспериментов на животных II группы выявлено, что создание стеноза аорты ведет к снижению работоспособности до 18—20% исходной, увеличению относительного веса сердца на 27 и 33%, толщины стенки левого желудочка на 96 и 40% соответственно при определении их через 4 и 21 день после операции ($P < 0,05$).

При гистологическом исследовании миокарда животных контрольной группы, забитых на 4-й день опыта, были выявлены участки некрозов, нарушение кровообращения, отек и деструкция мышечных волокон. У животных, забитых через 21 день после операции, нарушения кровообращения и отек были выражены меньше, участки деструкции волокон замещались рыхлой соединительной тканью.

В III группе опытов установлено, что работоспособность животных, получавших оротат калия в течение 4 и 21 дней, превышала этот показатель контрольных животных в 1,7 и 3 раза ($P < 0,05$). Относительный вес сердца у этих животных был выше веса сердца животных контрольной группы на 11,6 и 14% ($P < 0,05$). У животных этой группы к 21-му дню опыта отмечено также увеличение толщины стенки левого желудочка на 45% по сравнению с данными животных II группы (КГС).

Введение оротата калия значительно ослабляло, а иногда и полностью предупреждало развитие деструктивных изменений в миокарде животных с экспериментальным стенозом аорты.

Введение животным (V группа) 6-азауридина выявило тенденцию к уменьшению степени гипертрофии сердца, определяемую как по относительному весу сердца, так и по данным толщины его стенки. Различия между II и IV группой опытов были достоверны ($P < 0,05$) лишь по отдельным показателям и при разных сроках наблюдения (4 или 21-й день опыта).

Гистологическая картина миокарда существенно не отличалась от таковой животных контрольных групп, забитых в те же сроки.

При одновременном применении оротата калия и 6-азауридина (V группа) установлено, что введение 6-азауридина полностью снимает положительный эффект, вызываемый оротатом калия. Конкурентный характер действия препаратов проявляется при сравнении всех основных показателей—работоспособности, относительного веса сердца и толщины стенки левого желудочка (см. табл.). Одновременно отмечается снятие положительного действия оротата калия на морфологическое состояние миокарда.

Полученные данные целесообразно рассмотреть с позиции представлений о внутриклеточной регенерации.

Таблица 1

Влияние оротата калия, 6-азауридина и их сочетания на миокард через 4 и 21 день после создания компенсаторной гиперфункции сердца (КГС)

Группа животных	С р о к н а б л ю д е н и я							
	4 д н я				2 1 д е н ь			
	число животных	относительный вес сердца	работоспособность в мин.	толщина стенки желудочка в % к 1 г	число животных	относительный вес сердца	работоспособность в мин.	толщина стенки желудочка в % к 1 г
Интактные	8	320 ± 6 $P_1 < 0,05$	$70 \pm 4,1$ $P_1 < 0,05$	100^* $1,3 \text{ мм}$	12	$316 \pm 3,8$ $P_1 < 0,05$	48 ± 2 $P_1 < 0,05$	100^* $1,9 \text{ мм}$ $P_1 < 0,05$
Контроль КГС	9	413 ± 18	$16 \pm 3,2$	$196 \pm 9,3$	9	420 ± 21	$9 \pm 1,5$	$140 \pm 7,4$
КГС+оротат калия	10	461 ± 16 $P_1 < 0,05$	$27 \pm 2,9$ $P_1 < 0,05$	$186 \pm 5,4$ $P_1 > 0,05$	16	480 ± 10 $P_1 < 0,05$	$28 \pm 4,5$ $P_1 < 0,05$	$185 \pm 9,6$ $P_1 < 0,05$
КГС+6-азауридин	7	$385 \pm 7,6$ $P_1 < 0,1$	7 ± 4 $P_1 < 0,1$	150 ± 20 $P_1 < 0,05$	6	360 ± 14 $P < 0,25$	8 ± 1	$120 \pm 8,6$ $P_1 < 0,1$
КГС+6-азауридин и оротат калия	6	$410 \pm 12,0$ $P_2 < 0,05$	$9 \pm 1,4$ $P_2 < 0,01$	$160 \pm 9,5$ $P_2 < 0,1$	5	$380 \pm 1,5$ $P_2 < 0,01$	$9 \pm 1,4$	$158 \pm 8,2$ $P_2 < 0,05$

Достоверность различий:

P_1 —с группой контрольных животных.

P_2 —с группой животных, получавших оротат калия.

* —абсолютная толщина стенки левого желудочка в мм (принята за 100%).

Очевидно, что эндогенный синтез оротовой кислоты является одним из основных факторов, обеспечивающих этот процесс; нарушение нормального перехода ее в пиримидиновые основания нуклеиновых кислот ведет к снижению активности внутриклеточных регенераторных реакций и, наоборот, введение оротовой кислоты извне повышает активность указанного процесса и способствует компенсации функции.

Полученные результаты подтверждают предположение, что недостаток эндогенного синтеза оротовой кислоты и, следовательно, пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот является одной из причин развития декомпенсации гипертрофированного сердца.

В ы в о д ы

1. Введение животным с экспериментальным стенозом аорты оротовой кислоты в дозе 100 мг/кг веса ускоряет темп развития гипертрофии, ослабляет или предупреждает деструктивные изменения в миокарде при 4- и 21-дневном сроке наблюдения и обеспечивает большую степень функциональной компенсации, определяемой по работоспособности животных.

2. Введение в аналогичных условиях антиметаболита оротовой кислоты 6-азауридина в дозе 100 мг/кг в течение 4 и 21 дня замедляет развитие гипертрофии и ухудшает функциональную компенсацию органа.

3. При совместном применении оротовой кислоты и 6-азауридина обнаруживаются конкурентные взаимоотношения между этими препаратами, позволяющие предположить, что одной из причин развития декомпенсации гипертрофированного сердца является недостаток эндогенного синтеза оротовой кислоты.

ВНИИ физической
культуры

Поступило 16.IV 1970 г.

б. б. ԲԵԼԵՆԿԻՅ, Տ. Ա. ՏՈՒՆԿԱՅԱ

ՕՐՈՏԱՅԻՆ ԹԹՎԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿՈՄՊԵՆՍԱՏՈՐԱՅԻՆ ՀԻ-
ՊԵՐՏՐՈՖԻԱՅԻ ՊՐՈՑԵՍԻ ԱՊԱՀՈՎՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ՝ ՍՐՏԻ ԷՔՍՊԵՐԻ-
ՄԵՆՏԱԼ ՀԻՊԵՐՏՐՈՖԻԱՅԻԱՅԻ ԴԵՊԵՆԴԵՆՏ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Հետազոտությունները արտադրի էքսպերիմենտալ ստենոզով սպիտակ առնետների վրա ցույց են տվել, որ 100 մգ/կգ օրոտային թթվի ներարկումը արագացնում է հիպերտրոֆիայի զարգացումը և ֆունկցիոնալ կոմպենսացիայի աստիճանը 4 և 21-օրյա ժամկետով դիտումների դեպքում: Հավանական է, օրոտային թթվի էնդոգեն սինթեզի թերությունը հանդիսանում է գերաճած սրտի դեկոմպենսացիայի զարգացման պատճառներից մեկը:

E. E. BELENKY, T. A. TUNITSKAYA

EFFECT OF OROTIC ACID IN PROVIDING THE PROCESS OF
COMPENSATORY HYPERTROPHY IN EXPERIMENTAL CARDIAC
HYPERFUNCTION

S u m m a r y

Studies on white rats with experimental stenosis of the aorta indicate that administration of 100 mg/kg of orotic acid accelerates the development of hypertrophy and increases the degree of functional compensation during 4 and 21-day periods of observation. It is probable that the deficiency in endogenic synthesis of orotic acid is one of the causes of development of hypertrophic heart decompensation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бельский Е. Е., Погосова А. В., Туницкая Т. А., Борисова Т. А. Фарм. и токсикол. 1966, 6, 685.
2. Бельский Е. Е., Погосова А. В., Туницкая Т. А. Фарм. и токсикол. 1968, 3, 273.
3. Коган А. Х. Бюл. экспер. биол., мед. 1961, 1, 112.
4. Пономарев Г. В., Евстигнеева Р. П. В кн. „Нуклеиновые кислоты“, М., 1966, 275.
5. Beznak M. J. Physiol., (Lond.) 1953, 22, 23.
6. Reichard R. J. Biol. chem. 1952, 17, 1, 391.
7. Scoda J., Sorne F. Collection Czechoslov. chem. communis, 1959, 24, 1331.