ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅՈՒՆ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. КРОВООБРАЩЕНИЕ

IX, № 1, 1976

УДК 612.176.4:616.13—004

Л. Ф. ШЕРДУКАЛОВА, И. Р. СААКЯН, А. Р. АСЛАНЯН, Н. Г. АГАДЖАНОВА, Э. В. МАРКАРЯН, Г. В. БАБАЯН

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРИ ЕГО НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Несмотря на многочисленность и разносторонность исследований, посвященных проблеме недостаточности миокарда [5, 10, 12—15, 17—21], до сих пор нет единого мнения о взаимоотношениях в миокарде процессов энергетического обмена и сократительной функции.

Особенность данной работы—в изучении энергообмена и сократительной функции миокарда у одних и тех же животных с последующим индивидуальным сопоставлением полученных результатов на основе представлений [3] о сходстве активного метаболического состояния митохондрий (МХ) при добавке АДФ или Ca^{2+} (состояние 3) с работой, и отрегулированного состояния, устанавливаемого после указанных добавок (состояние 4), с отдыхом. Особое внимание обращалось на выраженность метаболического состояния отдыха после добавок АДФ или Ca^{2+} относительно состояния покоя (состояние 2), отмечаемого до указанных добавок. Изменение соотношения показателей состояний отдыха и покоя использовалось в качестве характеристик полноты восстановительных процессов в миокарде, осуществляющихся в период его расслабления.

Материал и методы. В качестве модели недостаточности миокарда был использован адреналовый миокардит, который вызывали у 45 кроликов, по методу Gruber C. M. и др. в модификации Баринян С. Б., последовательным введением в ушную вену растворов 1% теофиллина (2 мл на 1 кг веса) и 0,1% адреналина (0,2 мл). Препараты вводились двукратно с интервалом в 30 дней. Исследования проводились через 4 и 30 дней после повторного введения животным указанных препаратов, с условным обозначением патологии как «острый» и «хронический» миокардит соответственно.

В качестве контроля были использованы показатели 35 здоровых кроликов.

Исследование начинали при хлоралозо-уретановом наркозе (соответственно 50 мг/кг и 1 г/кг) и дозированном искусственном дыхании. У каждого животного осуществлялась запись кривых давления в левом желудочке и в сонной артерии синхронно с записью ЭКГ. По полученным кривым рассчитывали фазовую структуру сокращения левого желудочка [2, 22], внутрижелудочковое давление в различные фазы и ряд комплексных показателей [8]: скорость подъема внутрижелудочкового давления в фазу изометрического сокращения—$СК_1$, скорость подъема внутрижелудочкового давления в фазу быстрого и медленного изгнания—$СК_2$, показатель максимального напряжения—ПМН, показатель максимального изгнания—ПМИ и показатель перегрузки предсердий—ППП. Наряду с этим рассчитывалось также отношение максимального систолического давления ($P_{сист.}$) к конечному диастолическому давлению в желудочке ($P_{к.\ д.}$), обозначенное как показатель соотношения внутрижелудочкового давле-

ния (ПСЖД), отражающий взаимосвязь внутрижелудочкового давления в период рабочего цикла и в конце отдыха.

После записи кривых давления сердце быстро извлекали из грудной клетки и помещали в ледяной раствор 0,30 М сахарозы и 0,01 М версена (pH 7,4). Сердечную мышцу гомогенизировали с вышеуказанной средой и выделяли МХ. Изучали энергетический обмен МХ или тканевых гомогенатов полярографическим, потенциометрическим и флюорографическим методами.

Регистрировали (под влиянием АДФ и Ca^{2+}) дыхательную и фосфорилирующую активность, изменения pH суспензии МХ, а также кинетику окислительно-восстановительных превращений никотин-амиддинуклеотидов (НАД) в тканевых гомогенатах. Анализировались скорость дыхания в различных метаболических состояниях, время фосфорилирования АДФ, скорости и величины защелачивания и закисления суспензии МХ под воздействием АДФ и Ca^{2+}, величина и время циклических переходов НАДН в НАД и обратно под воздействием Ca^{2+}. Особое внимание обращали на соотношение метаболических состояний МХ до и после добавок АДФ или Ca^{2+}. Кроме того, рассчитывали величину дыхательного контроля (ДК) по Чансу—отношение скоростей дыхания в состояниях 3 и 4, а также определяли потребление неорганического фосфата ($Ф_н$) по Кондрашевой [4] и количество белка МХ по Лоури [16].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики (табл. 1 и рис. 1 и 2).

«Острый миокардит». Анализ результатов позволил выделить 3 группы животных, отличавшиеся как по степени выраженности показателей энергообмена, так и по степени нарушения сократительной функции миокарда.

Метаболические реакции Мх (рис. 1, А) сердца животных I группы (20%) лишь незначительно отличались от нормы, что выражалось, главным образом, в статистически значимом снижении ($P<0,002$) интенсивности дыхания МХ при второй добавке АДФ, используемой в качестве дополнительной нагрузки на дыхательную цепь. У животных же II (32%) и особенно III группы (48%) отмечалось выраженное снижение интенсивности дыхания МХ во всех метаболических состояниях ($P>0,01$, $P=0,01$), а именно: замедление потребления субстратов окисления и уменьшение стимулирующего действия АДФ от I и II добавок с удлинением времени ее фосфорилирования. Дыхание МХ после активной деятельности нередко не возвращалось к исходному уровню покоя (до добавки АДФ). У животных III группы к тому же утрачивалось стимулирующее действие второй добавки АДФ. Снижение энергетической регуляции дыхания сочеталось со слабым и монотонным, по сравнению с нормой, защелачиванием под действием АДФ суспензии МХ и с уменьшением потребления $Ф_н$ до 0,19—0,16 мкат (норма 0,270±0,105). Все это указывает на резкое ослабление процессов фосфорилирования и на сдвиг к низкоэнергетическому состоянию.

Этот сдвиг сопровождался нарушением энергозависимых реакций активного транспорта Ca^{2+} через мембрану МХ и обратного транспорта электронов от сукцината к НАД. Последнее выражалось либо уменьшением степени восстановления НАД после воздействия Ca^{2+} с удлинением продолжительности этого процесса, либо полной потерей способности МХ к восстановлению НАД после добавки Ca^{2+} (рис. 1Б).

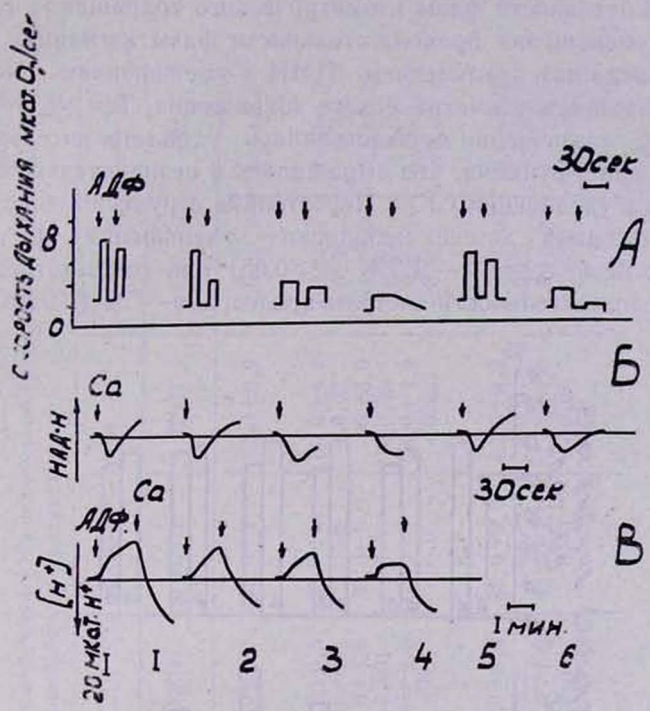

Рис. 1. Изменение дыхательной активности, степени восстановления НАД и pH в суспензиях митохондрий или в гомогенате сердца под воздействием АДФ или Ca^{2+} при миокардите у кроликов. Условные обозначения: А—полярографическая запись потребления O_2 в виде диаграмм; Б—флюорографическая и В—потенциометрическая регистрация. I—норма, 2, 3, 4—острый миокардит I, II и III групп животных; 5 и 6—хронический миокардит I и II групп животных (см. текст). Условия инкубации: А—сахароза 300 мМ, KCl—15 мМ, KH_2PO_4—10 мМ, (pH 7,5), сукцинат 4 мМ. Объем пробы 1 мл, концентрация митохондриального белка—2,0—2,3 мг. АДФ везде по 200 мкМ. Б—сахароза 250 мМ, трис—HCl—10 мМ, KCl—60 мМ, KH_2PO_4—3,6 мМ (pH 7,5) сукцинат 5 мМ. Объем пробы—1 мл, концентрация белка тканевого гомогената—3—4 мг. $CaCl_2$ везде по 100 мкМ. В—сахароза 100 мМ, KCl—60 мМ, трис—1,5 мМ, KH_2PO_4—1,5 мМ (pH 7,5) сукцинат 2,6 мМ. Объем пробы 3 мл, концентрация митохондриального белка—7—8 мг. Добавки АДФ или $CaCl_2$ везде по 300 мкМ.

Указанные изменения сочетались со снижением величины закисления суспензии МХ под воздействием Ca^{2+} (рис. 1В), свидетельствуя об уменьшении кальциевой емкости МХ.

Изменения энергетических процессов в миокарде сопровождались соответствующими гемодинамическими сдвигами (табл. 1). У животных I группы, по сравнению с нормой, отмечалось незначительное повышение $P_{сист.}$ и $P_{к.д.}$ в левом желудочке с небольшим снижением ПСЖД. Со стороны фазовой структуры сокращения также отмечались незначительные нарушения в период систолы и диастолы. Структура ЭМС (рис. 2 а, б) перестраивалась главным образом за счет увеличе-

ния продолжительности фазы изометрического сокращения ($P<0,05$) и некоторого уменьшения продолжительности фазы изгнания ($P>0,05$). Это сопровождалось увеличением ПМН и уменьшением $СК_1$, т. е. замедлением процесса изометрического сокращения. Тем не менее подготовка к акту сокращения осуществлялась удовлетворительно, даже с элементами гиперфункции, что выражалось в незначительном уменьшении ПМИ и в увеличении $СК_2$. Перестройка структуры диастолы (рис. 2 в, г), происходила за счет небольшого уменьшения продолжительности диастолы желудочка—ДДЖ ($P>0,05$) при соответствующем увеличении продолжительности систолы предсердия—СП ($P>0,05$) и ППП.

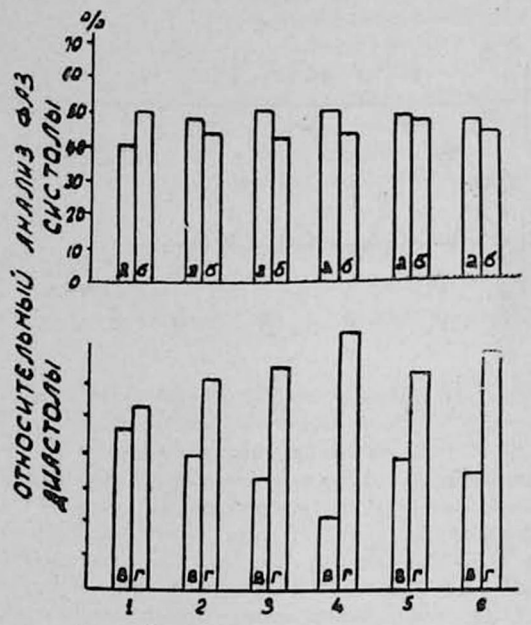

Рис. 2. Изменение фазовой структуры сокращения левого желудочка при миокардите у кроликов. Условные обозначения: а—фаза изометрического сокращения и б—фаза изгнания в процентах от длительности электромеханической систолы; в—диастола желудочка и г—систола предсердия в процентах от общей длительности диастолы. 1—норма, 2, 3 и 4—острый миокардит I, II и III групп животных; 5 и 6—хронический миокардит I и II групп животных.

У животных II и особенно III группы функциональные изменения миокарда характеризовались явлениями гипофункции. Так, на фоне выраженного снижения $P_{сист.}$ и резкого повышения $P_{к.\ д.}$ (в 5 раз от нормы) отмечалось значительное уменьшение ПСЖД, сопровождавшееся наибольшим увеличением ПМН и снижением $СК_1$, т. е. резким замедлением процессов изометрического сокращения. Это вело уже к ухудшению процесса изгнания крови из желудочка, о чем свидетельствовало увеличение ПМИ и снижение $СК_2$. Нарушение процесса изгнания крови из желудочка приводило к значительному росту $P_{к.\ д.}$, чему способствовало также и нарушение процессов диастолического расслабления,

Таблица 1

Изменение некоторых показателей внутрисердечной гемодинамики и функционального состояния миокарда левого желудочка при миокардите у кроликов

Группы животных			Р лев. ж. (в мм рт. ст.)		ПСЖД	% от соответ. фазы			мм/сек % от R–R–	
			сист.	кон. диаст.		ПМН	ПМИ	ППП	$СК_1$	$СК_2$
Контрольная			102,0±3,0	2,0±0,2	51,0±4,0	59,0±2,0	56,0±2,1	52,0±0,9	4,6±0.3	6,4±0,6
Животные с миокардитом	„острым"	I	109,0±0,5	2,4±0,5	45,5±1,7	71,0±0,5	53,0±0,3	63,0±4,0	3,3±0,4	7,0±0,5
		P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
		II	82,0±1,0	6,0±1,0	13,3±4,0	78,0±3,0	59,0±5,0	66±3,0	3,1±0,6	5,7±0,2
		P	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
		III	74,0±5,0	10,0±4,0	7,4±6,0	86±3,0	61,0±4,0	78,0±3,0	3,0±0,6	5,2±0,2
		P	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,05
	„хроническим"	I	121,0±0,1	2,8±0,2	43,0±10,0	60,0±2,0	58,0±2,0	63,0±3,2	5,0±0,01	8,0±0,03
		P	<0,001	<0,05	>0,05	>0,5	>0,5	<0,01	>0,05	<0,05
		II	91,0±0,7	5,2±1,1	17,5±8,0	58,0±1,0	62,0±2,0	67±4,0	3,9±0,2	5,7±0,5
		P	<0,01	<0,001	<0,001	>0,5	<0,05	<0,05	<0,001	>0,05

Примечание: сокращения см. в тексте.

выражающееся глубокой перестройкой структуры диастолы за счет резкого уменьшения ДДЖ ($P<0,001$) и увеличения продолжительности СП ($P<0,001$). Соответственно возрастал и ППП, указывая на компенсаторное усиление сократительной функции миокарда левого предсердия.

«Хронический» миокардит. На основании анализа полученных результатов было выделено 2 группы животных, отличавшихся друг от друга по степени изменения процессов энергообмена и сократительной функции миокарда. У I группы животных (55%) метаболические реакции МХ по своему типу не отличались от нормы, несколько отставая от нее лишь по уровню энергетической мощности дыхательной цепи (рис. 1, А и Б). У II группы животных (45%) метаболические реакции МХ были значительно нарушенными и напоминали изменения у животных с острым миокардитом II и III групп (рис. 1А, Б, В).

Приведенный выше процентный анализ числа животных по соответствующим группам показал, что при хроническом миокардите, по сравнению с острым, отмечается значительное увеличение (более чем в 2 раза) числа животных с удовлетворительными показателями энергообмена и уменьшение числа животных с неудовлетворительными результатами. Это указывает на благоприятную динамику восстановительных процессов в миокарде от 4-го дня патологии к 30-му дню. Показано, что удовлетворительным метаболическим реакциям МХ у животных I группы соответствовали более благоприятные показатели функционального состояния миокарда (табл. 1). У них на фоне выраженного повышения $P_{сист.}$ и умеренного повышения $P_{к.л.}$ отмечались близкие к норме величины ПСЖД, ПМН и ПМИ ($P>0,5$). Соотношение же продолжительности фаз изометрического сокращения и изгнания в структуре ЭМС было нарушено за счет укорочения фазы изгнания ($P>0,05$). На этом фоне имело место увеличение $СК_1$ и $СК_2$, что свидетельствовало о наличии явлений гиперфункции миокарда. В наибольшей степени были нарушены процессы диастолического расслабления миокарда, на что указывало преобладание продолжительности СП ($P<0,01$) над ДДЖ ($P<0,01$) и существенное увеличение ППП ($P<0,01$).

У II группы животных, у которых не наблюдалось восстановление процессов энергообмена, отмечались выраженные сдвиги функционального состояния миокарда как в период систолы, так и в период диастолы по типу II—III групп животных в острой стадии.

При сопоставлении состояния энергетического обмена и сократительной функции миокарда особого внимания заслуживают показатели, отражающие взаимосвязь рабочего цикла и отдыха, а именно ДК, отношение НАДН/НАД и ПСЖД, между которыми выявлены четкие корреляции (рис. 1, табл. 2). Удовлетворительные показатели ПСЖД отмечались у животных с относительно высокими величинами ДК, у которых и уровень восстановления НАД в период отдыха после

активной деятельности возвращался к своему исходному (до воздействия Ca^{2+}) уровню.

Напротив, низкие показатели ПСЖД отмечались при значительном снижении величин ДК и отношения НАДН/НАД.

Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что ПСЖД характеризует при данной патологии взаимосвязь метаболических процессов и сократительной деятельности миокарда, указывая, что оптимальный режим сокращения при данной патологии имеет место только лишь в условиях удовлетворительного энергообразования. Исходя из этого указанный показатель предлагается в качестве своеобразного гемодинамического эквивалента энергетическому ДК и отношению НАДН/НАД.

Таблица 2

Изменение величины дыхательного контроля и показателя соотношения внутрижелудочкового давления при адреналовом миокардите у кроликов

Патология	Группы животных	ДК (I АДФ) % от нормы	ДК (II АДФ) % от нормы	ПСЖД % от нормы
„Острый" миокардит	I	100	71	89
	II	73,5	62	26
	III	51,7	31	14,5
„Хронический" миокардит	I	88	81.5	84
	II	65	62	34

Таким образом, при адреналовом миокардите у различных животных как в острой стадии развития патологии, так и в стадии восстановления имели место сочетанные нарушения энергетического обмена и сократительной функции миокарда, от умеренных до значительных. Незначительным изменениям сократительной функции миокарда, характеризующимся преимущественным нарушением систолических процессов по типу умеренной гиперфункции с умеренным ухудшением диастолического расслабления, соответствовали незначительные сдвиги процессов образования богатых энергией соединений, выявляющиеся лишь при предъявлении дыхательной цепи МХ дополнительной нагрузки. Более значительным изменениям сократительной функции миокарда по типу выраженной гипофункции желудочка с резким ухудшением процессов диастолического расслабления и с перегрузкой предсердия соответствовало нарушение реакций, обеспечивающих синтез богатых энергией соединений, а также энергозависимых реакций обратного транспорта электронов от сукцината к НАД и транспорта кальция через мембрану МХ, тесно связанного с актом сокращения и расслабления сердечной мышцы.

На основании вышеизложенного мы полагаем, что различная степень выраженности недостаточности миокарда обусловлена количественными изменениями метаболических реакций МХ. Это подтверждается также данными о стимуляции сердечными гликозидами метаболи-

ческих реакций МХ [6, 9] и о восстановлении под их воздействием функциональной способности миокарда [7] при патологических состояниях.

Следовательно, количественные изменения метаболических реакций МХ обуславливают как стадийность развития недостаточности миокарда, так и степень последующего ее восстановления. Исходя из этого, путем направленной регуляции метаболических реакций МХ можно достичь более эффективного восстановления функционального состояния миокарда, о чем будет сообщено в специальной работе.

Ин-т кардиологии МЗ Арм. ССР
г. Ереван

Поступило 20/X 1975 г.

Լ. Ֆ. ՇԵՐԴՈՒԿԱԼՈՎԱ, Ի. Ռ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ, Ա. Ռ. ԱՍԼԱՆՅԱՆ,
Ն. Գ. ԱՂԱՋԱՆՈՎԱ, Է. Վ. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Գ. Վ. ԲԱԲԱՅԱՆ

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԷՆԵՐԳԵՏԻԿ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԿԾԿՈՂԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈԽՀԱՐԱԲԵՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆՐԱ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ամփոփում

Հեղինակները հայտնաբերել են փոխադարձ կապ սրտամկանի հեմոդինամիկայի բնութագրման և ճաղարների միոկարդի անջատված մեսոխոնդրիների վիճակի միջև։ Առաջարկված է սրտամկանի մեխանիկական ակտիվության նոր ցուցանիշ, որը հնարավորություն է տալիս կապ հաստատելու մեսոխոնդրիների էներգետիկ ֆունկցիայի և սրտի գործունեության միջև։

L. F. SHERDUKALOVA, I. R. SAAKIAN, A. R. ASLANIAN, H. G. AGADJANOVA
E. V. MARKARIAN, G. V. BABAYAN

INTERRELATIONS OF ENERGY METABOLISM AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY DURING THE INSUFFICIFNCY OF THE MYOCARDIUM

Summary

The close parallelism between hemodynamic characteristics of cardiac muscle and the state of discharged mitochondria during the myocardium in rabbits. New ciriterion of mechanical activity of heart intraventricular correlation data was correlated well with the DK and NAD-N/NAD, which allowed to establish the qualitative relation between the energetic function of mitochondria and the cardiac activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баринян С. Б.* Дисс. канд. М., 1966. 2. *Григорян Н. Х.* В кн.: «Вопросы патологии кровообращения». Изд. «Айастан», 1966, 191—192. 3. *Кондрашова М. Н.* Автореф. докт. диссерт. Пущино, 1971. 4. *Кондрашова М. Н.* Биохимия, 30, 562, 1965. 5. *Меерсон Ф. З., Капелько В. И.* Кардиология, 8, 43—52, 1974. 6. *Саркисян М. А.* В кн.: «Современные проблемы биохимии дыхания и клиника». Иваново, 1972, 2, 344—345. 7. *Шердукалова Л Ф., Агаджанова Н. Г.* В кн.: «Лечение ревматизма и заболеваний суставов». Киев, 1973. 8. *Шердукалова Л. Ф., Агаджанова Н. Г.* Кровообращение, 1, 1970, 16—24. 9. *Шердукалова Л. Ф., Саакян И. Р., Асланян А. Р., Саркисян М. А., Маркарян Э. В.* В кн.: «Современные проблемы биохимии дыхания и клиника». Иваново, 2, 1972, 331. 10. *Чечулин Ю. С.* Автореф. докт. диссерт. М.,

1969. 11. *Gruber C. M., Olch J. J., Blades B.* J. of Pharmacol a. exper. Therap. 1933, 49, 3, 306. 12. *Hegglin R.* Pathophysiologie der Myokardinsuffizienz Halv med. acta, 1953, 20, 415, 279—297. 13. *Ito V., Chidsey C. A.* J. Molec. Cell. Cardiol., 1972, 4, 5, 507—517. 14. *Kraynbühl H.* Biblioth Cardiol 1969, 23. VII, 335. 15. *Lindenmayer G. C. et al.* Circul. Res, 1968, 233, 439—450. 16. *Lowry O. N., Rosebrongt N. G. et, al.* J. Biol. Chem. 193, 1, 265, 1951. 17. *Peter P., Braunwald E.* Amer. J. Cardiol. 1968, 22, 1, 7—15. 18. *Pool P. E.* В кн. Cardiol Hypertrophy New-York, London, 1971, 539—547. 19. *Siegel J. H., Sonnenblick E. H.* Circulat. Res. 1963, 12, 6, 597—610. 20. *Sonnenblick E. H.* Circul. Res. 1965, 16, 5, 441—451. 21. *Schwartz A.* В кн. Cardiac Hypertrophy Academ. Preb. New York, London, 1971, 511—537. 22. *Wiggers K. J.* Динамика кровообращения 1957.