

УДК 616.12—003.96—092:612.17

С. С. ОГАНЕСЯН

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ КАРДИОМИОЦИТОВ И АДАПТАЦИЯ СЕРДЦА К ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКЕ

Исследования количественного содержания изоформ миофибриллярных белков при различных гемодинамических нарушениях показали существование клеточно-молекулярных вариантов компенсаторной гипертрофии сердца. Такая возможность обусловлена наличием множественных форм сократительных и регуляторных белков, т. е. белковым полиморфизмом миофибрилл, обеспечивающим пластичность кардиомиоцитов в различных условиях их механической работы [9, 17, 18, 20]. Большинство данных о сдвигах в количественном содержании изоформ мышечных белков, в частности миозина, было получено при моделировании гемодинамических нарушений и рабочей перегрузки сердца у животных [11, 15, 21]. Однако полученные сведения далеко не решают вопрос о белковой трансформации миофибрилл миокарда человека [14], так как оказалось трудным прямое перенесение в клинику результатов, полученных у лабораторных животных. Более того, в ряде работ последних лет установлена большая зависимость развития самой гипертрофии миокарда при острой рабочей перегрузке сердца от вида животных, кардиомиоциты которых разнятся объемом энергетического пула и популяционным составом.

Сравнительные исследования показали, что компенсаторная гипертрофия весьма трудно развивается у мышей, в то время как у белых крыс в сходных экспериментальных условиях уже за 4—7 дней можно получить полумаксимальную гипертрофию [10, 16]. Важным фактором является молекулярно-клеточная гетерогенность разных отделов сердца и участков миокарда, определяющая дифференцирование ответа в зависимости от степени и характера рабочей перегрузки сердца [7, 20].

Особую роль играют различия в содержании изоэнзимов миозиновой АТФазы, тесно связанные со скоростью укорочения мышц. Ранее мы показали, что актомиозин предсердий гидролизует АТФ в три раза активнее, чем белок желудочков, хотя в отношении другого энзиматического субстрата АТФ-разница не обнаруживается [2]. Эти факты позволили говорить о различиях в самом активном центре фермента, что сейчас трактуется как указание на наличие разных изоформ тяжелых полипептидных цепей в тяжелом меромиозине, в участке мак-

ромолекулы белка, где расположен активный центр АТФазы. Кстати, высокой АТФазной активностью отличается также нативный актомиозин ушковых сердца больных митральным стенозом [14].

Недавние исследования, проведенные иммунофлуоресцентным методом определения изоформ миозина в отдельных кардиомиоцитах, выявили у человека две изоформы этого белка—альфа и бета, причем около 95% кардиомиоцитов желудочка сердца содержит только альфа-форму белка [7]. Именно этим объясняется незначительное изменение содержания отдельных изоформ миозина в желудочках сердца при ряде сердечно-сосудистых заболеваний человека, когда сдвиги их в предсердиях весьма ощутимы. Таким образом, человеческое сердце не богато многими изоферментами сократительных белков и в нем отсутствуют такие изоформы белка, как V_1 , V_2 и V_3 , характерные для животных.

Экспериментальные данные показывают, что у животных реноваскулярная гипертензия вместе с быстрым развитием гипертрофии сердца значительно повышает содержание V_3 -изоформы миозина в желудочках сердца с меньшей АТФазной активностью, тогда как интенсивные физические упражнения ведут вместе с гипертрофией к увеличению V_1 -изоформы миозина с большей АТФазной активностью. Изменение типа нагрузки на сердце вызывает реверсию в содержании изоформ миозина, однако сам процесс гипертрофии продолжается [18, 19]. Таким образом происходит как бы расщепление процесса гипертрофии от репрограммирования кардиомиоцитов. Отсюда ясно, почему некоторые авторы говорят о неспособности желудочков сердца к адаптивным изменениям при острой рабочей перегрузке, но со значительной анатомической гипертрофией. Значит ли это, что имеет место гипертрофия миокарда, которая может не сопровождаться сдвигами в эффективности работы миофибрилл?

Выяснение этого вопроса требует качественно нового определения понятия «скрытая недостаточность миокарда» и роли увеличения массы миокарда, что долгие годы является предметом большой дискуссии. Сейчас, в связи с отмеченными сведениями о молекулярной гетерогенности кардиомиоцитов и их популяционного состава, вновь возвращаются к проблеме оценки гипертрофии миокарда как явления адаптивного—в одном случае—и патологического—в другом [8, 22].

По-видимому, нужно говорить о двух основных типах гипертрофии миокарда, которые сопровождаются либо снижением, либо—наоборот—усилением эффективности сократительной функции миофибрилл. Так, прямые измерения биофизических параметров папиллярных мышц гипертрофированного сердца у животных показали, что они развивают ту же степень активного напряжения, что и негипертрофированные мышцы, но при меньшем потреблении кислорода и малом теплопроизводстве [5, 6]. В этом случае, можно утверждать, имеет место интенсификация сократительного процесса в результате адаптивных изменений в количественном составе изоформ сократительных и регуляторных белков. Такой тип гипертрофии, по всей вероятности, можно встретить

в начальный период острой рабочей перегрузки левого желудочка у животных [3]. Если в первую неделю наблюдается снижение АТФазной активности актомиозина, то по мере синтеза новых изоформ миофибриллярных белков с длительностью полупериода обновления около 2 недель происходит постепенное повышение ее активности. В этих условиях нет количественного параллелизма между ростом массы миокарда и увеличением активности АТФазы.

В настоящее время, на основании указанных данных, можно предположить, что сигналы индукции процесса гипертрофии и репрограммирования синтеза изоформ миофибриллярных белков могут различаться по своей природе в зависимости от характера гемодинамической перегрузки миокарда и биомеханического режима кардиомиоцитов. Природа этих сигналов еще остается предметом широкого обсуждения, поэтому вызывает чрезвычайный интерес явление расщепления процесса гипертрофии от индукции синтеза тех или иных изоформ миофибриллярных белков [18, 19, 22].

Итак, процессу развития гипертрофии не всегда соответствуют однозначные сдвиги в физико-химических свойствах сократительного белкового аппарата, а скрытая недостаточность миокарда—не обязательно результат длительной работы сердца под нагрузкой. Не лишено основания предположение, что она может быть связана со способностью данной популяции кардиомиоцитов, несущих основную часть рабочей нагрузки, к репрограммированию выраженности генов, ответственных за синтез отдельных изоформ белков. В ряде случаев отсутствие репрограммирования ведет к снижению эффективности работы сократительного аппарата миокарда, несмотря на сохранение насосной функции сердца из-за увеличения массы миокарда.

Механизм адаптации сердечной мышцы к рабочей перегрузке безусловно значительно более сложный процесс, и репрограммирование синтеза изоформ миофибриллярных белков можно рассматривать как одну из ключевых реакций приспособления сократительного аппарата. Это может привести и к другим изменениям физико-химических свойств белков, имеющих важное значение для клиники, а именно—к регулируемости их активности ионами Ca . Сдвиги в составе отдельных полипептидных компонентов, ведут, в частности, к росту числа мест связывания Ca^{2+} и Mg^{2+} , к увеличению степени кооперативности реакции с АТФ при АТФазной реакции в процессе взаимодействия миозина с актином. В этих случаях, как при гипертрофии миокарда, происходит изменение величины сродства к Ca^{2+} в разных ультраструктурах, тем самым—изменение в скорости сокращения и расслабления. Нашими сотрудниками недавно обнаружены сдвиги в зависимости величины активирования АТФазы и суперпреципитации нативного актомиозина миокарда при перегрузках от концентрации свободного Ca^{2+} в среде. Движение кривых вправо указывает, что в этих условиях имеет место снижение чувствительности к катиону и увеличение потребности в свободном Ca^{2+} для осуществления максимального сокращения [1, 4].

Репрограммирование кардиомиоцитов носят обратимый характер, чем и отличается от патологических нарушений на молекулярном уровне, обеспечивая пластичность клеточных реакций. Большое значение для клиники приобретает неодинаковый популяционный состав клеток в предсердиях и желудочках сердца с неоднозначной возможностью к репрограммированию синтеза изоформ миофибриллярных белков. Следовательно, можно утверждать, что существуют различные типы адаптивных изменений на молекулярно-клеточном уровне независимо от гипертрофии как самостоятельного процесса.

НИИ кардиологии МЗ АрмССР им. Л. А. Оганесяна

Поступила 15/V 1985 г.

Ս. Ս. ՀՈՎԱՆԵՍՅԱՆ

**ԿԱՐԴԻՈՄԻՈՑԻՏՆԵՐԻ ՎԵՐԱՄԱԳՐԱՎՈՐՈՒՄԸ ԵՎ ՍՐՏԻ
ՀԱՐՄԱՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱԿԱՆ
ԳԵՐՍԱՆՐԱԲԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՀԱՆԴԵՊ**

Ա մ ֆ ի ռ ի յ

Ենթադրվում է, որ որակի գերաճը ուղեկցվում է միոֆիբրիլային սպիտակուցների իզոմերների քանակական փոփոխություններով, որոնք ուղղությամբ կարգի միոցիտների առանձին պոպուլյացիաներում: Այն կանխորոշում է որոշակի կծկողական գործունեության բարձրացումը գերաճի որոշ զեպերում և ընդհանրապես՝ նրա նվազումը, երբ բացակայում է գենետիկական վերածրագրավորումը:

S. S. Hovanesian

Reprogramming of Cardiomyocytes and Adaptation of the Heart to Hemodynamic Overload

С у м м а г у

It is supposed that the process of hypertrophy is accompanied by different shifts in the content of isoforms of myofibrillar albumins in different populations of cardiomyocytes, which determines the intensification of the contractile activity of myofibrillas in case of the absence of the genic reprogramming possibility.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Կայֆաճյան Մ. Ա. Автореф. канд. дисс., 1985, Ереван.
2. Оганесян С. С., Заминян Т. С., Петросян В. П. Кардиология, 1967, 3, 119—123.
3. Оганесян С. С., Шердучалова Л. Ф. Кровообращение, 1970, 3, 3—11.
4. Тикунов Б. А., Кайֆաճյան Մ. Ա., Оганесян С. С. Космич. биол. и авиакосмич. мед., 1984, 5, 44—47.
5. Alpert N., Mulieri L. Circulat. Res., 1982, 50, 491—500.
6. Cooper G., Tonanek R., Erhard J. Marcus M. Circ. Res., 1981, 48, 488—497.
7. Gorsa L., Mercadier J., Schwartz K. Circ. Res., 1984, 54, 694—702.
8. Grossman W. Am. J. Med., 1980, 68, 576—584.
9. Hoh I., McGrath P., Halle P. J. Mol. Cell. Cardiol., 1978, 11, 1053—1076.
10. Kainulainen H., Ahomaki E., Viikko K. Basic Res. Cardiol., 1984, 79, 110—123.
11. Mercadier J., Lompre A., Wisniewsky C., Samuel J., Bercovici I., Swynghedauw B., Schwartz K. Circ. Res., 1981, 49, 525—532.
12. Nishimura T., Yamada I., Kawai C. Circulat., 1980, 61, 832—840.
13. Oakley X. Brit. Heart J. 1984, 52, 121—123.
14. Оганесян С. С., Заминян Т. С. et al. J. Mol. Cell. Cardiol. 1973, 5, 1—24.
15. Rupp H. Basic Res. Card. 1982, 75, 295—317.
16. Rupp H. Basic Res. Cardiol., 1982, 77, 34—46.
17. Sartore S., Piorobon Bormioli S., Schlaffino S. Nature 1978, 274, 82—83.
18. She-

uer I., Bhan A. *Circul. Res.*, 1979, 45, 1—12. 19. Sheuer J., Malhotra A., Hirsch C., Capasso J., Schaible T. *J. Clin. Invest.*, 1982, 70, 1300—1305. 20. Schiaffino S., Gorza L., Pierobon B., Bormioli S., Sartore S. In: „Plasticity of Muscle“, 1980, Berlin—New York, Edit. Heilman P. 560—571. 21. Swynghedauw B., Klotz C. et al. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1973, 6, 501—508. 22. Swynghedauw B., Schwartz K., Apstein C. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 54, 437—440.

УДК 616.12—005.4:615.322—092.4

В. М. САМВЕЛЯН, Л. С. ОГАНЕСЯН, Е. Г. ДЖАНПОЛАДЯН

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОШТАКА БЕЛОГО ПО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ И КЛИНИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Лекарственные вещества растительного происхождения много тысячелетий находят применение в народной медицине различных стран. В анналах средневековой армянской медицины еще Амирдовлатом упоминаются корни растения, именуемого «лоштак» (*Vernonia alba* L.), с широким спектром лечебного действия [1].

В корнях растения содержатся различные гликозиды и аминокислоты, витамины С и Е, растворимые ферменты, фитостерол, пальмитиновая и др. кислоты [3, 6, 7].

Впервые в 1954 г. академиком АН Арм. ССР Л. А. Оганесяном с сотрудниками была предпринята клиническая апробация водного настоя лоштака белого у больных, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гипертонической болезнью в IБ и IА стадиях.

В лаборатории фармакологии и патофизиологии НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна МЗ Арм. ССР было установлено, что экстракт из корней лоштака, начиная от концентраций $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл и доз 0,5—1 мг/кг, оказывает выраженное кардиотоническое действие на эксплантаты эмбрионального миокарда кур, на изолированное сердце и на целое животное. Введение доз 1—2 мг/кг значительно улучшает показатели внутрисердечной и общей гемодинамики, коронарное кровообращение за счет как понижения резистентности перфузируемых коронарных сосудов, так и увеличения венозного оттока из сердца [2, 5]. Под влиянием экстракта несколько снижается системное артериальное давление, замедляется частота сердечных сокращений и атриовентрикулярная проводимость. Фармакологический анализ показал, что это обусловлено способностью вещества сенсibilизировать холинорецепторы сердечно-сосудистой системы как к экзогенному, так и эндогенному ацетилхолину [4]. Лоштак оказывал четкое антиаритмическое действие при нарушениях ритма, вызванных возбуждением β , а также α -адренорецепторов изадринном и адреналином. Полученные данные