ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
Բիոլոգիական գիտ. XVI, № 1, 1963 Биологические науки

Ф. З. МЕЕРСОН, Б. Н. МАНУХИН, М. Г. ПШЕННИКОВА, Л. С. РОЗАНОВА

О МЕДИАТОРНОМ ОБМЕНЕ МИОКАРДА ПРИ КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ И ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА*

Несмотря на ряд исследований, роль вегетативного отдела нервной системы и медиаторного обмена миокарда в развитии компенсаторной гиперфункции и последующей хронической недостаточности сердца при пороках, гипертонии и других заболеваниях системы кровообращения во многих отношениях не ясна.

Концепция Рааба [21, 26] о решающей роли преобладания катехоламинов в развитии большинства поражений миокарда получила в последние годы широкое распространение. Однако применимость этого общего представления к различным процессам, возникающим в миокарде в условиях клинической патологии, обоснована далеко не в одинаковой степени.

Доказано, что содержание катехоламинов в миокарде, действительно, возрастает непосредственно после возникновения инфаркта [23, 5], при почечной недостаточности [22], дефиците тиамина [23, 17], раздражении симпатических нервов [21, 24], увеличении концентрации катехоламинов в крови и при некоторых других состояниях. Однако нет прямых данных об увеличении содержания катехоламинов в миокарде при пороках сердца, гипертонической болезни, гипертонии малого круга, артерио-венозных фистулах, т. е. при тех заболеваниях, для которых характерна длительная компенсаторная гиперфункция и последующая хроническая недостаточность сердца. Между тем, именно при компенсаторной гиперфункции и последующей хронической недостаточности сердца четко выражены гипертрофия миокарда (А), кардиосклероз (Б) и обусловленное длительной гипоксией накопление в мышце сердца молочной кислоты (В), т. е. те три сдвига, которые Рааб в своих последних работах [26] особенно определенно связывает с усилением влияния системы катехоламинов на миокард.

Нам представляется, что необходимой предпосылкой для успешного изучения роли медиаторного обмена в развитии гипертрофии и недостаточности сердца является учет конкретной последовательности, в которой развиваются изменения, характеризующие КГС и хроническую недостаточность сердца.

В последние годы Ф. З. Меерсоном [2, 3, 4] было показано, что в процессе развития компенсаторной гиперфункции и гипертрофии сердце проходит через три основные стадии: первая — аварийная стадия — характеризуется мобилизацией анаэробного ресинтеза АТФ с резким падением содержания гликогена и КФ в миокарде, а также развитием жировой и белковой дистрофии, быстрым увеличением массы сердца, увеличенной

* Сообщение 2-ое. Сократительная функция и обмен веществ миокарда в условиях перегрузки и недостаточности сердца.

интенсивностью синтеза белка и возросшей концентрацией РНК в миокарде. Вторая — стадия относительно устойчивой гиперфункции — характеризуется резко увеличенным, но стационарным весом сердца, гипертрофией, начальными проявлениями очагового кардиосклероза, нормальной концентрацией КФ и гликогена и увеличением до 200—250% концентрации молочной кислоты в миокарде, а также нормальной интенсивностью синтеза белка и нормальной концентрацией РНК при сниженной на $^1/_3$ концентрации ДНК в миокарде. Третья стадия — стадия прогрессирующего кардиосклероза и постепенного истощения — характеризуется, помимо выраженного кардиосклероза и увеличенной концентрации молочной кислоты резким падением концентрации ДНК и угнетением в 2 раза по сравнению с нормой, интенсивности синтеза белка в миокарде.

Цель данной работы состоит в том, чтобы приблизиться к выяснению роли медиаторного обмена в миокарде в развитии КГС и хронической недостаточности сердца. Для этого исследовалось содержание катехоламинов и ацетилхолина в миокарде на трех основных стадиях развития компенсаторной гиперфункции сердца, вызванной экспериментальным пороком.

Методика. Компенсаторная гиперфункция и гипертрофия сердца воспроизводилась по ранее описанной методике [1] посредством создания экспериментального стеноза аорты. При этом поперечное сечение аорты было уменьшено в 4 раза. Содержание катехоламинов — норадреналина и адреналина — определялось в миокарде левого желудочка у 30 кроликов-самцов породы шиншилл, весом 2—2,5 кг. 6 животных были контрольными. Сердца 4 животных были взяты через 2 суток после создания порока, 5—через 7 суток, 4—через 14 суток, 4—через 45 суток, 3—через 3 мес. и 4—через 6 мес.

Дифференциальное определение норадреналина и адреналина проводилось колориметрическим методом Б. Н. Манухина [1], позволяющим определять норадреналин от 0,02 μг и адреналин от 0,004 μг с точностью ± 10—20%. Указанный метод основан на том, что продукты окисления адреналина и норадреналина — лейкадренохром и лейкнорадренохром — являются значительно более сильными восстановителями мышьяково-молибденового реактива Уайтхорна, чем исходные катехоламины. Лейкадренохром и лейкнорадренохром получали путем восстановления адренохрома и норадренохрома сернистой кислотой. В свою очередь, адренохром и норадренохром получали, окисляя адреналин и норадреналин окисью марганца при различных pH. При pH 6 как адреналин, так и норадреналин полностью окисляются до адренохрома и норадренохрома, а при pH 4 только адреналин превращается в адренохром, в то время как норадреналин в этих условиях почти не окисляется. Это свойство адреналина и норадреналина было использовано для их дифференциального определения в смеси.

Содержание ацетилхолина определялось в средней части левого желудочка у 37 кроликов-самцов той же породы и того же веса, что в опытах по определению содержания катехоламинов. 14 животных были кон-

трольными. Сердца 5 животных исследовались через 2 дня после операции создания стеноза аорты, 6—через 7 дней и 12 животных—через 6—7 мес. после данной операции. В подавляющем большинстве случаев в одном опыте параллельно исследовались опытные и контрольные животные.

Содержание ацетилхолина определялось методом биологического тестирования с использованием в качестве тест-объекта изолированного по Штраубу сердца лягушки. Экстракты миокарда кроликов приготовлялись по методу Леви и Кортеджиани. Параллельно с испытанием экстрактов на том же тест-объекте испытывались стандартные концентрации ацетилхолина: $1 \cdot 10^{-10}$, $2{,}5 \cdot 10^{-10}$, $5 \cdot 10^{-10}$, $7{,}5 \cdot 10^{-10}$ г/мл и т. д. — в разных опытах в зависимости от чувствительности препарата (тест-объекта)— от $1 \cdot 10^{-11}$ до $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. При многократном испытании экстрактов и различных стандартных концентраций ацетилхолина подбирались такие концентрации ацетилхолина, которые вызывали инотропный эффект той же или близкой величины, что и исследуемые экстракты. Найденная концентрация ацетилхолина принималась за концентрацию ацетилхолина в исследуемом экстракте миокарда. Полученные данные пересчитывались на γ/г ткани желудочка.

Таблица 1

Содержание норадреналина в миокарде кроликов в норме и на разных стадиях КГС в γ/г ткани*

Группы кроликов	M ± m	σ	p	% достоверности существенности разницы между опытом и контролем
1 группа, норма	0,76 ± 0,083	± 0,20	—	—
2 группа, 2 дня после операции	0,51 ± 0,1	± 0,20	$P_{(II-I)} < 0{,}1$	90
3 группа, 7 дней после операции	0,49 ± 0,13	± 0,26	$P_{(III-I)} < 0{,}2$	80
4 группа, 14 дней после операции	0,41 ± 0,05	± 0,10	$P_{(IV-I)} < 0{,}01$	99
5 группа, 45 дней после операции	0,33 ± 0,09	± 0,18	$P_{(V-I)} < 0{,}01$	99
6 группа, 3 мес. после операции	0,35 ± 0,06	± 0,11	$P_{(VI-I)} < 0{,}01$	99
7 группа, 6 мес. после операции	0,19 ± 0,04	± 0,09	$P_{(VII-I)} < 0{,}001$	99,9

* M—среднее арифметическое
σ—среднее квадратичное отклонение
m—средняя квадратичная ошибка
p—показатель достоверности результатов

Результаты экспериментов представлены в табл. 1, в которой приведены данные только по норадреналину, так как адреналин либо не определялся, либо обнаруживался в незначительных количествах. Это соответствует хорошо известному факту, что катехоламины в миокарде представлены главным образом норадреналином [13, 14, 15, 16, 18]. В дальнейшем мы ограничимся рассмотрением динамики содержания в миокарде норадреналина. Результаты опытов показывают, что в миокар-

де нормальных животных концентрация норадреналина составляет в среднем 0,76 μг/г свежей ткани. Уже через 2—7 суток после начала КГС концентрация норадреналина несколько снижается. В дальнейшем это снижение прогрессировало и стало статистически достоверным: через 14 суток концентрация норадреналина составляла 54%, через 45 суток — 43, через 3 мес.—46 и через 6 мес.—25% нормы.

Таким образом, в аварийной стадии КГС происходит падение концентрации норадреналина. В стадии относительно устойчивой гиперфункции концентрация норадреналина стабилизируется на сниженном уровне. В стадии прогрессирующего кардиосклероза и постепенного истощения падение концентрации норадреналина возобновляется, и она достигает чрезвычайно низкого уровня, составляя лишь 25% нормы.

Определение содержания ацетилхолина показало, что в сердцах нормальных животных концентрация ацетилхолина варьирует в пределах 0,0015—0,5 γ/г ткани и составляет, в среднем, 0,092 γ/г ткани. Содержание ацетилхолина в миокарде через 2—7 суток после начала КГС в целом не отличалось от нормы. Однако через 7 суток наблюдался несколько больший, чем в норме, разброс величин — содержание ацетилхолина колебалось в пределах 0,000'5—1,7 γ/г ткани. Через 6—7 мес. после начала КГС концентрация ацетилхолина в миокарде левого желудочка составляла в среднем 0,58 γ/г ткани, колеблясь в пределах 0,1—3 γ/г, обнаруживая, таким образом, некоторую тенденцию к повышению по сравнению с нормой (рис. 1). Однако статистически это увеличение недостоверно.

Таким образом, при компенсаторной гиперфункции сердца содержание ацетилхолина в миокарде не снижается, а остается нормальным с некоторой тенденцией к повышению на поздней стадии.

Обсуждение результатов. В связи с полученными данными целесообразно рассмотреть два вопроса: 1) каковы причины, вызывающие снижение концентрации норадреналина в миокарде; 2) какую роль может играть снижение концентрации норадреналина в условиях, когда содержание ацетилхолина в миокарде нормально или увеличено?

1. Концентрация катехоламинов в сердечной мышце определяется соотношением скоростей их накопления и исчезновения. Темп исчезновения катехоламинов из миокарда определяется, в частности, интенсивностью их окислительного дезаминирования аминоксидазой. Установлено, что при компенсаторной гиперфункции и гипертрофии сердца, вызванной экспериментальным стенозом аорты, активность аминоксидазы возрастает уже в аварийной стадии процесса, в дальнейшем она несколько снижается, но не возвращается к норме [28]. В связи с этим можно думать, что одной из причин снижения концентрации норадреналина при КГС является увеличенный темп его ферментативного разрушения в миокарде.

Накопление катехоламинов в миокарде, как известно, обеспечивается тремя процессами: синтезом катехоламинов в самом сердце [15], выделением катехоламинов симпатическими нервными окончаниями [21] и поглощением катехоламинов сердцем из циркулирующей крови [12].

Оценивая первый из этих факторов, следует иметь в виду, что, по данным Эйлера [14, 15], синтез катехоламинов в сердце, так же как и в нерве, протекает через четыре основные этапа, представленные на схеме Блашко [11]:

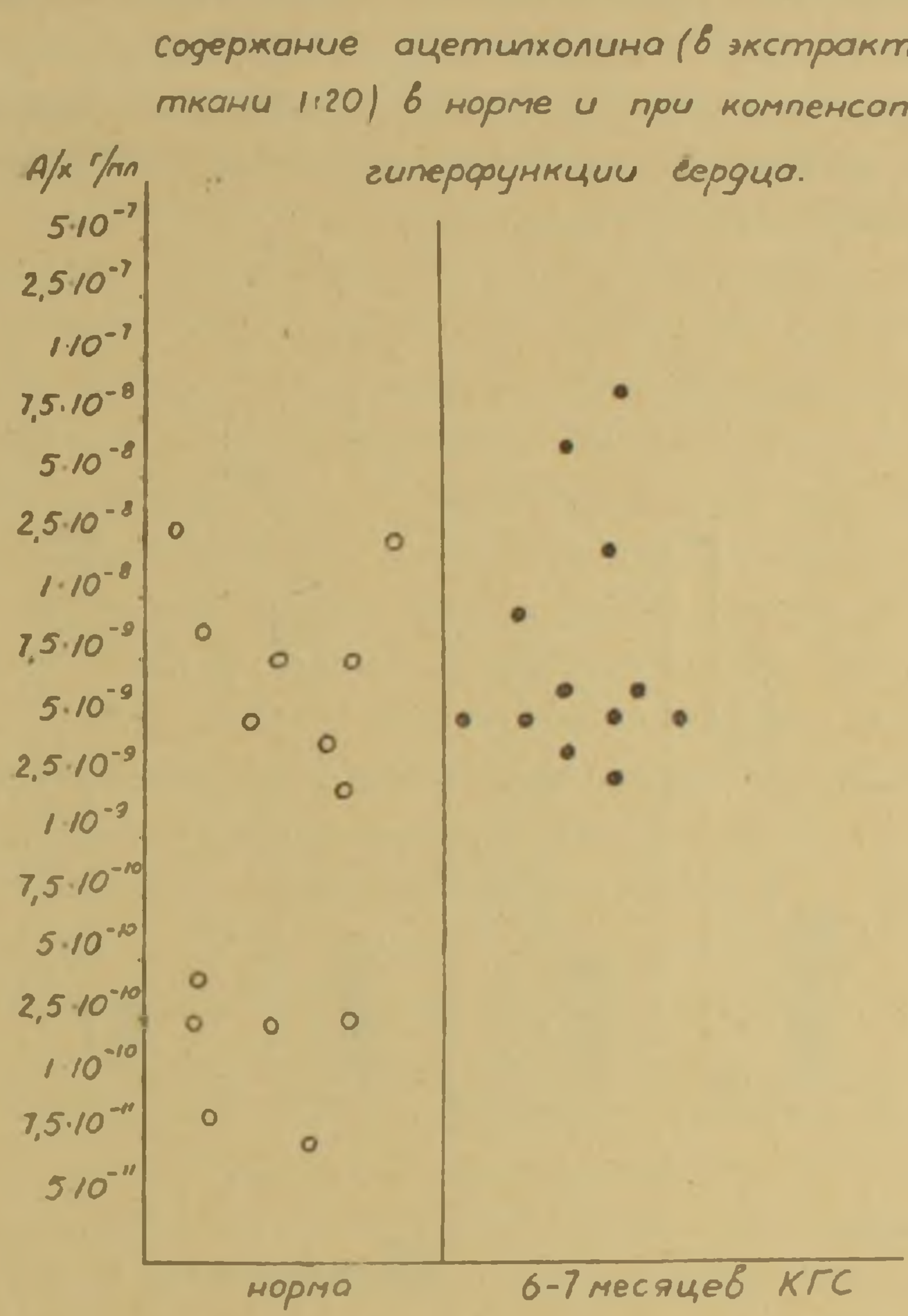

Рис. 1. Содержание ацетилхолина в миокарде в норме и через 6 мес. после экспериментального стеноза аорты.

Фенилаланин → тирозин → дигидрооксифенилаланин (ДОПА) → допамин → норадреналин → адреналин.

При нарушении этого процесса в любом из первых трех звеньев падение содержания норадреналина в миокарде должно сопровождаться накоплением его предшественников и, в частности, фенилаланина и тирозина. В том случае, если снижение концентрации норадреналина вызвано нарушением его поглощения из крови, или нарушением выделения этого медиатора симпатическими нервными окончаниями, накопление фенилаланина и тирозина не произойдет. Эта дилемма получила экспериментальное разрешение, так как динамика концентрации фенилаланина и тирозина в миокарде при КГС, вызванной экспериментальным стенозом аорты, была ранее изучена одним из нас [3] методом одномерной хроматографии. Выяснилось, что уже в аварийной стадии КГС концентрация фенилаланина и тирозина в миокарде возрастает примерно в 3—4 раза и в двух последующих стадиях процесса остается на том же высоком уровне.

Сопоставление концентрации динамики фенилаланина, тирозина и норадреналина (рис. 2) показывает, что в аварийной стадии процесса некоторое снижение концентрации норадреналина (до 54%) сопровождается одновременным увеличением концентрации фенилаланина до 231, а тирозина до 402%. Такое соотношение концентраций с известными колебаниями сохраняется и в дальнейшем; в стадии прогрессирующего кардиосклероза и постепенного истощения снижение концентрации норадреналина до 25% нормы сопровождается увеличением концентрации фенилаланина до 300 и тирозина до 353% нормы.

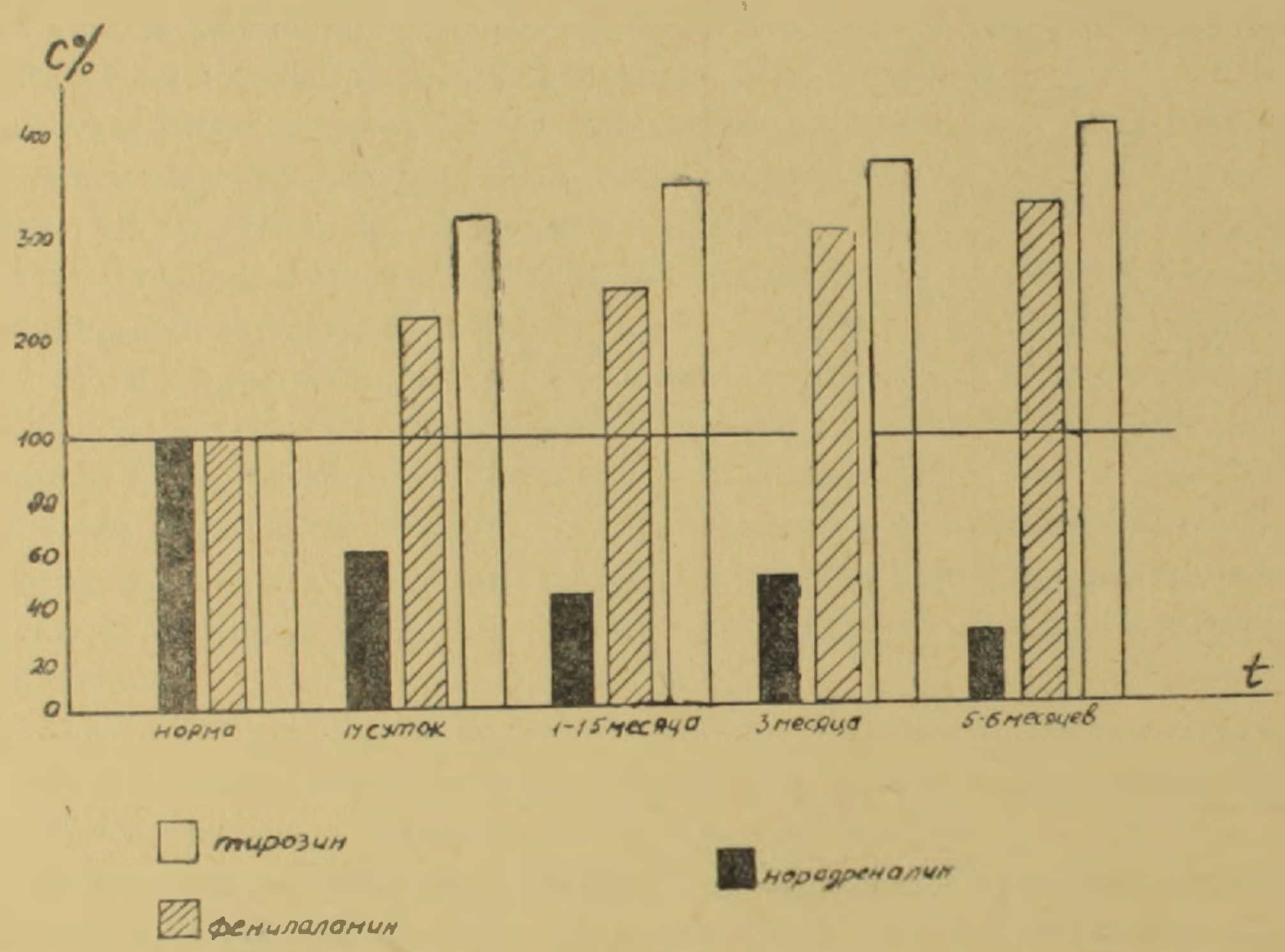

Рис. 2. Динамика содержания норадреналина и его предшественников (тирозина и фенилаланина) в миокарде кроликов в процессе развития КГС. По оси абсцисс—время, прошедшее после создания стеноза аорты. По оси ординат—концентрация изучаемых веществ.

Имеющиеся факты дают основание полагать, что нарушение синтеза катехоламинов в миокарде, возникающее в одном из звеньев этого синтеза, играет важную роль в том падении содержания норадреналина в сердце, которое характерно для КГС.

Несколько большее, по сравнению с фенилаланином, увеличение содержания тирозина и другие данные позволяют думать, что нарушенным звеном процесса в данном случае является декарбоксилирование ДОПА (2 этап на схеме Блашко). Эта реакция представляет собой основное звено синтеза норадреналина и осуществляется ферментом ДОПА—декарбоксилазой при участии кофермента — пиридоксаль-фосфата, представляющего собой фосфорилированную форму витамина B_6. Образование пиридоксальфосфата происходит за счет энергии, аккумулированной в АТФ. Не исключено, что в условиях КГС и быстро развивающейся гипертрофии,

когда резко увеличивается трата АТФ одновременно на функциональные и пластические цели, энергетическое обеспечение данной реакции и интенсивность декарбоксилирования ДОПА снижается.

2. Вопрос о роли пониженной концентрации норадреналина при нормальной или повышенной концентрации ацетилхолина в миокарде при развитии компенсаторной гиперфункции и недостаточности сердца представляется весьма сложным. Рааб, как указывалось выше, особо подчеркивает важную роль преобладания катехоламинов в развитии гипертрофии миокарда (А), хронической гипоксии с накоплением молочной кислоты (Б) и очагового кардиосклероза (В). Эти сдвиги типичны для КГС, и в наших экспериментах закономерно развивались в условиях резко сниженной концентрации норадреналина и нормальной или увеличенной концентрации ацетилхолина в миокарде. Следовательно, гипертрофия, хроническая гипоксия миокарда, очаговый кардиосклероз, вопреки концепции Рааба, могут развиваться без какого-либо увеличения концентрации катехоламинов и снижения концентрации ацетилхолина в сердце.

Такой результат не является неожиданным, так как все элементы данной триады представляют собой звенья единого процесса, который составляет существо компенсаторной перестройки и хронической недостаточности сердца. Данные, имеющиеся в настоящее время по этой проблеме, позволяют объяснить гипертрофию, накопление в миокарде молочной кислоты и кардиосклероз, не прибегая к ссылкам на увеличенную концентрацию катехоламинов в миокарде [4]. Вместе с тем несомненно, что вегетативный отдел нервной системы и определяемый этим отделом медиаторный обмен миокарда может играть существенную роль в развитии КГС и хронической недостаточности сердца. Известно, что большие дозы катехоламинов одновременно с положительным ино-хроно-дромо-тропным и батмо-тропным эффектом, вызывают некоторое уменьшение содержания и увеличение интенсивности обмена АТФ в миокарде, увеличение потребления сердцем кислорода, снижение содержания КФ и гликогена, увеличение содержания молочной кислоты и определенное снижение эффективности сердца [6]. Малые дозы, близкие к физиологическим, напротив, увеличивают работу сердца, не вызывая роста потребления кислорода, и, таким образом, повышают эффективность сердца [9].

Факт, что содержание ацетилхолина в миокарде падает уже в начале КГС и затем, постепенно снижаясь, достигает наиболее низкого уровня в стадии постепенного истощения дает основание думать, что не преобладание, а напротив, снижение содержания катехоламинов играет определенную роль в снижении сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности. Эта точка зрения хорошо гармонирует не только с данными о том, что физиологические дозы норадреналина увеличивают работу и эффективность сердца, но также с результатами экспериментов Рейна [27]. Он показал, что истощение сердца в сердечно-легочном препарате зависит от снижения концентрации катехоламинов в крови и на длительное время может быть предотвращено путем включения в циркуляцию печени и селезенки, которые выделяют в кровь норадреналин. Известно

далее, что снижение концентрации катехоламинов в миокарде животных, вызванное симпатэктомией или введением резерпина, закономерно сопровождается падением сократительных возможностей полосок сердечной мышцы [20]. Тот же результат может иметь углубляющееся в процессе развития КГС преобладание холинэргической системы. Известно, что ацетилхолин в физиологических концентрациях наряду с отрицательным ино-, хроно-, дромо- и батмо-тропным эффектом, снижает потребление миокардом кислорода и увеличивает содержание в нем гликогена, фосфокреатина и АТФ [7, 8]. В условиях физиологического покоя такого рода экономное использование рессурсов миокарда имеет, несомненно, приспособительное значение. Однако в условиях порока сердца или гипертонии, когда интенсивная и непрерывная компенсаторная гиперфункция сердца составляет жизненную необходимость, данная «экономия», даже если она вызвана значительными патологическими изменениями сердца и представляет собой охранительную по отношению к данному органу реакцию, будет способствовать развитию недостаточности сердца и декомпенсации. Такой взгляд согласуется с клиническими наблюдениями Хохрейна и Шлайхера [19], которые пришли к заключению, что гипертрофированное сердце работает при ваготонической установке нервной системы, и прогрессирующее усиление влияния блуждающего нерва играет роль в развитии декомпенсации.

В заключение следует подчеркнуть, что имеющая в настоящее время широкое распространение концепция Рааба не является чисто теоретической категорией. Напротив, эта концепция и прямые рекомендации Рааба [5] служат основанием для применения симпатэктомии, а также симпатолитиков и резерпина при ряде заболеваний сердца.

Результаты данной работы позволяют взять под сомнение целесообразность применения этих фактов при компенсаторной гиперфункции сердца, вызванной пороками сердца, гипертонией малого круга и другими заболеваниями, не связанными с длительным и стойким возбуждением симпатического отдела нервной системы.

Институт нормальной и патологической
физиологии АМН СССР
Москва

Поступило 20.IX 1962 г.

Ֆ. Զ. ՄԵՅԵՐՍՈՆ, Բ. Ն. ՄԱՆՈՒԽԻՆ, Մ. Դ. ՊՇԵՆԻԿՈՎԱ, Լ. Ս. ՌՈԶԱՆՈՎԱ

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԿԾԿՈՂԱԿԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆ ԵՎ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԳԵՐԲԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՈՒ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ամփոփում

Սրտի էքսպերիմենտալ արյատի հետևանքով զարգացող կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի ժամանակ սրտամկանում նկատվում է նորադրենալինի խտության իջեցում, իսկ նրա նախորդների՝ ֆենիլալանինի և տիրոզինի խտության ավելացում։

Սրտի արատը առաջացնելուց 6 ամիս անց նորադրենալինի խտությունը 4 անգամ պակասում է, այնտեղ ֆենիլալանինի և տիրոզինի խտությունը ավելանում է 3—3,5 անգամ։ Սա ցույց է տալիս, որ ֆենիլալանինից և տիրոզինից նորադրենալինի կազմավորումը խանգարվում է։

Կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի ժամանակ ացետիլխոլինի պարունակությունը կամ մնում է նորմալ, կամ հակում է ցույց տալիս ավելացման։ Ուշագրավ է այն հանգամանքը, որ կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի ժամանակ սրտամկանի մշտապես նկատվող գերաճը, կաթնաթթվի կուտակումը և կարդիոսկլերոզը զարգանում են, ի հակակշիռ Ռաաբի տեսակետի, սրտամկանում նորադրենալինի խիստ պակասած խտության և ացետիլխոլինի նորմալ խտության պայմաններում։

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин Б. Н. Журн. Биохимия, т. 26, 4, стр. 715—722, 1961
2. Меерсон Ф. З. Журн. Архив патологии, 4, 1954.
3. Меерсон Ф. З. Журн. Патофизиология и экспериментальная терапия, 3, 1959.
4. Меерсон Ф. З. в кн. Компенсаторная функция и недостаточность сердца, М., 1960.
5. Рааб В. Сб. Достижения современной кардиологии, стр. 76, 1959.
6. Райскина Н. Е. Тез. докл. 2. Всесоюзн. конф. патофиз., 321—322, Киев, 1956.
7. Райскина Н. Е. Влияние вегетативных нервов на обмен веществ и функции сердца в условиях нормы и патологии. Докт. дисс., 1960.
8. Трубецкой А. В. Тез. докл. 12-й научн. сессии Ин-та терапии АМН СССР, стр. 7—8, 1961.
9. Bing R. J. Adv. Cardiol. Vol., p. 148—155.
10. Blaschko H. J. Physiol., 96, 13, 1930.
11. Blaschko H. J. Physiol., 101, 337—340, 1942.
12. Bloodworth J. M. von Haam E. Circulation; 13, 573, 1956.
13. Euler U. S. J. Physiol., 105. 38—44, 1946.
14. Euler U. S Cardiolcgia, 21, 4—5, 252—255, 1953.
15. Euler U. S. Noradernaline in adrenergic nerves. Neurochemistry, 456—457, 1955.
16. Goodall M. Acta. physiol. Scand. 19.0
17. Goodall M. Acta physiol. scandinav., 24, 1, 1951.
18. Holtz P., Kroneberg a. Schumann H. J. Arch. exp. Path. Pharm., 212, 551—567, 1951.
19. Hochrein und Sohleicher, Med. Klinik, 27, 737—742, 1951.
20. Lee W. a. Shideman F. Science, 129, 967—968, 1959.
21. Raab W. Exper. Med. 8c Surg., 1. 188, 1943.
22. Raab W. J, Lab. 8c Clin. Med., 29, 715, 1944.
23. Raab W., Supplee G. C. Exper. Med. 8c Surg, 2, 152, 1944.
24. Raab W., Gigee W., Circulation, 3, 593. 1—55, 1955.
25. Raab W., Gigee W., Circulation, 11, 593, 1—55, 1955.
26. Raab W., The Amer. Journal of acrdiology, 1960.
27. Rein H. von Naturwissenschaften, 9, 2.0. 1949.
28. Rossi J. F. a. Dianzani M. A. Sperimentale, 108, 228—337, 1958.