

Ф. З. МЕЕРСОН, А. Г. БАЗАРДЖЯН

ПОДАВЛЕНИЕ СИНТЕЗА БЕЛКА В МИОКАРДЕ ПРИ
КОМПЕНСАТОРНОЙ ГИПЕРФУНКЦИИ СЕРДЦА
И МЕХАНИЗМ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Адекватное обновление функционирующих структур является необходимой предпосылкой устойчивой функции. Синтез специфических для данной клетки нуклеиновых кислот и белков, обеспечивающий процесс обновления, регулируется генетическим аппаратом клеток, в котором главную роль играет локализованная в хромосомах клеточного ядра дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). На структурных цистронах — генах хромосомальной ДНК осуществляется синтез специфических — РНК, которые поступают в рибосомы и выполняют там роль матрицы для синтеза специфических клеточных белков [14, 21, 26].

Эти представления о синтезе белка дали Ф. З. Меерсону основание предполагать, что пластическое обеспечение функции, т. е. обновление функционирующих, энергообразующих опорных структур клетки, не может быть обеспечено без своевременных достаточно адекватных изменений активности структурных цистронов ДНК, которые опосредовано через образование специфических матриц — РНК обеспечивают синтез специфических белков. Для того, чтобы такого рода изменения активности структурных цистронов могли осуществляться, генетический аппарат клетки должен получать информацию об уровне специфической функции клетки. Выражаясь языком кибернетики, должна существовать система, упреждающая изнашивание клеточных структур путем их своевременного обновления. На основе этого предположения в течение последних лет изучалось влияние увеличения специфической — сократительной функции миокарда на синтез в мышечных клетках сердца нуклеиновых кислот и белков. Было показано, что интенсивная компенсаторная гиперфункция сердца (КГС), вызванная путем создания экспериментального стеноза аорты, закономерно активирует синтез ДНК [8, 11, 27], РНК [11] и белков [6, 7, 9, 10] в миокарде. Эта активация достигает максимума через двое-четверо суток после начала КГС и в конечном счете обеспечивает увеличение массы миокарда на 80—100% при неизменном соотношении основных, образующих мышечные клетки, белков [11]. Таким образом, вызванная увеличением специфической функции миокарда, активация генетического аппарата мышечных клеток лежит в основе развития гипертрофии сердца.

При продолжении этой линии исследований важно было выяснить, можно ли с помощью фактора, повреждающего или инактивирующего хромосомальную ДНК, предотвратить активацию синтеза белка в мио-

карде [1], возникновение гипертрофии сердца [2] и, наблюдая КГС без гипертрофии миокарда, оценить функциональное значение этой гипертрофии [3]. Под этим углом зрения в данной работе исследовалось влияние аналога азотистого иприта-ди (2-хлорэтил) аминофенилаланина, известного также под названием сарколизин [5], РМА, марфалан [19], на активацию синтеза белка в миокарде при КГС.

Методика. В опытах использовались белые крысы-самцы весом 180—200 г. КГС у них воспроизводилась путем создания коарктации аорты, которая сужалась непосредственно под диафрагмой по методике Безнак [20] в модификации А. Х. Когана [4]. При этом поперечное сечение аорты уменьшалось примерно в три раза. Об интенсивном синтезе белка в мышце левого желудочка сердца судили по включению в белок *in vivo* аминокислоты глицина, меченного по углероду C^{14} . Радиоглицин вводился крысам внутрибрюшинно из расчета 30000 импульсов в мин. на 1 г веса животного. Через 2 ч. после введения крысы забивались и исследовалась радиоактивность белков левого желудочка сердца и плазмы крови. Сердце промывалось для удаления крови, миокард левого желудочка растирался до гомогенного состояния и обрабатывался по три раза 20 и 5% трихлоруксусной кислотой, затем спиртом, смесью спирта с эфиром и, наконец, эфиром для препаративного выделения сухого белка. В навеске этого белка (2,5 мг) при помощи торцового счетчика определялась радиоактивность. В основе всех экспериментов лежало сопоставление интенсивности включения C^{14} глицина в белок миокарда левого желудочка, а также относительного веса сердца при КГС, протекавшей без каких-либо вмешательств, при КГС в условиях действия сарколизина. Сарколизин вводился внутрибрюшинно в разовой дозе 5 мг. кг, первый раз непосредственно во время операции по созданию коарктации аорты или в начале опыта, затем через каждые 72 часа.

Было поставлено 3 группы опытов, в которых использовано 58 животных.

В первой группе опытов 4 крысы получили один раз сарколизин в указанной выше дозе, КГС у них не вызывалось; у 5 крыс вызывалось КГС, но они не получали сарколизина; и, наконец, 9 крысам, у которых была вызвана КГС, вводился сарколизин. Все эти животные были забиты через двое суток после начала эксперимента, одновременно с 4 интактными крысами, не получавшими сарколизина и не имевшими КГС.

Вторая группа опытов отличалась от первой тем, что все животные были забиты через 4 суток после начала эксперимента. При этом 3 крысы, не имевшие КГС, дважды получали сарколизин в указанной выше дозе; 5 крыс с КГС не получали сарколизина; 8 крыс с КГС дважды получали сарколизин.

Таким образом эти две группы опытов дали возможность сравнить интенсивность синтеза белка миокарда у интактных животных, у животных, получивших сарколизин, у животных, имевших КГС длительностью 2—4 суток и у животных с такой же КГС, получивших сарколизин.

В третьей группе опытов интенсивность включения радиоглицина не исследовалась, определялся относительный вес желудочков сердца у 5 интактных крыс, у 5 крыс в течение 7 суток, три раза получавших указанную дозу сарколизина, у 5 крыс, имевших КГС и, наконец, у 5 крыс, в течение семи суток имевших КГС и получавших сарколизин. Эта группа опытов позволила оценить влияние сарколизина на развитие гипертрофии сердца.

Результаты

Данные о влиянии сарколизина, КГС и сочетания этих факторов на интенсивность синтеза белка миокарда представлены в табл. 1, в табл. 2 приведены данные о влиянии сарколизина на интенсивность синтеза белка плазмы крови.

Таблица 1

Включение глицина — С¹⁴ в белок миокарда в имп/мин на 1 мг белка

	I	II		III		IV	
	интактные животные	животные, получавшие сарколизин		животные с КГС		животные с КГС, получавшие сарколизин	
		2 суток	4 суток	2 суток	4 суток	2 суток	4 суток
М	34,1	30,4	24,53	49,44	52,96	25,6	24,1
m	±2,97	±3,84	±1,5	±4,92	±2,12	±2,33	±2,21

Степень достоверности

для 2-х суточных $0,05 > P(I-III) > 0,02$ $0,05 > P(III-IV) > 0,02$ $0,5 > P(I-II) > 0,2$

Степень достоверности

для 4-х суточных $0,01 > P(I-III) > 0,001$ $P(III-IV) < 0,001$ $0,05 > P(I-II) > 0,02$

Таблица 2

Включение глицина — С¹⁴ в белок плазмы крови в имп/мин на 1 мг

	I	II		III		IV	
	интактные животные	животные, получавшие сарколизин		животные с КГС		животные с КГС, получавшие сарколизин	
		2 суток	4 суток	2 суток	4 суток	2 суток	4 суток
М	279,5	246	144,2	272,16	—	253,6	144,85
m	±17,65	±24,70	±14,74	±26,73	—	±36,8	±4,95

Из данных таблиц следует, что через 2 суток после введения сарколизина животным, не имевшим КГС, наблюдалось незначительное и

* М — среднее арифметическое, m — средняя квадратичная ошибка.

статистически недостоверное снижение интенсивности включения C^{14} глицина в белки миокарда и плазмы.

Через 2 суток после начала КГС у животных, не получавших сарколизина, наблюдалась выраженная активация синтеза белка в миокарде—включение C^{14} глицина в белки мышцы левого желудочка было статистически достоверно увеличено на 44%. Включение C^{14} глицина в белки плазмы крови было таким же, как у интактных животных. У животных с КГС, получавших сарколизин, интенсивность включения C^{14} глицина в белки миокарда была ниже, чем у интактных крыс.

Таким образом, однократное введение сарколизина в дозе 5 мг на кг веса полностью устраняло активацию синтеза белка, вызванную увеличением сократительной функции сердца и приводило к тому, что интенсивность обновления белков миокарда оказывалась ниже контрольного уровня и ниже уровня, наблюдавшегося при действии той же дозы сарколизина на животных, не имевших КГС.

Из данных таблиц следует, что двукратное введение той же дозы сарколизина, произведенное в течение 4 суток, вызвало статистически достоверное снижение включения C^{14} глицина в белки миокарда и плазмы интактных животных.

КГС, длившаяся 4 суток, сопровождалась еще более значительной, чем через двое суток, активацией синтеза белка в миокарде — включение C^{14} глицина было увеличено на 56% по сравнению с интактными животными. У животных с КГС, которым двукратно вводился сарколизин, активация синтеза белка в миокарде полностью отсутствовала—включение C^{14} глицина в белок миокарда и плазмы крови было таким же, как у животных без КГС, получавших сарколизин.

Следовательно, сарколизин полностью устраняет активацию синтеза белка в миокарде, наблюдавшуюся в ранней стадии КГС и в значительной меньшей степени влияет на интенсивность синтеза в миокарде контрольных животных с нормальным уровнем сократительной функции сердца и обновления белков миокарда.

Данные, представленные в табл. 3, характеризуют влияние сарколизина на относительный вес желудочков сердца крыс через 7 суток после начала КГС, т. е. на развитие гипертрофии миокарда.

Т а б л и ц а 3

Относительный вес желудочков сердца через 7 суток после начала КГС

Интактные животные	Животные, получавшие сарколизин	Животные с КГС, не получавшие сарколизин	Животные с КГС, получавшие сарколизин
0,0025	0,0032	0,0047	0,0020
0,0025	0,0028	0,0045	0,0035
0,0030	0,0028	0,0046	0,0031
0,0029	0,0030	0,0045	0,0032
0,0032	0,0029	0,0039	0,0032
среднее арифмет.	0,00282	0,00444	0,00300

Из данных таблицы следует, что относительный вес желудочков интактных крыс составляет 0,00282; после трехкратного введения 5 мг/кг сарколизина, сделанных в течение 7 суток, он существенно не изменился. В результате интенсивной КГС, вызванной коарктацией аорты, и, продолжавшейся 7 суток, относительный вес желудочков сердца достиг 0,00444, т. е. увеличился на 56,6%.

Весьма существенно, что у тех 5 крыс, которые в течение 7 суток КГС получали сарколизин, также, как и у 8 крыс, получавших сарколизин в течение 4 суток КГС, при жизни и на вскрытии не наблюдалось выраженных явлений недостаточности сердца, т. е. не было асцита, гидроторакса, отека легких.

Главный результат экспериментов состоит в том, что введение в организм сарколизина предотвращает активацию синтеза белка в миокарде и увеличение массы сердечной мышцы, закономерно возникающее под влиянием увеличения сократительной функции сердца.

Обсуждение

Результаты проведенных экспериментов позволили отметить два основных момента: 1. Однократное введение ди (2 хлорэтил) аминифенилаланина (сарколизина) в дозе, не вызывавшей четкого торможения синтеза белков плазмы и миокарда интактных животных, полностью устранило активацию синтеза белков миокарда, обычно возникающую в ответ на увеличение его специфической функции. Оценивая этот факт, следует иметь в виду, что способность сарколизина подавлять рост экспериментальных опухолей [13, 15, 29] обусловлена его влиянием на нуклеиновые кислоты и, прежде всего, на хромосомальную ДНК. Реакция между сарколизином и ДНК может происходить либо путем эстерификации первичных фосфатных групп ДНК хлорэтиловыми группами сарколизина [17, 28], либо путем взаимодействия между хлорэтиловыми группами и азотом гуанина в положении 7 [22]. В обоих случаях результат реакции состоит в образовании так называемых «мостиков» или «поперечных связей» внутри молекул ДНК и между ее молекулами. Нарушается способность ДНК к самовоспроизведению — ее синтез; подавляется митотическая активность клеток и возникают патологические изменения в их ядрах [2, 3, 25].

Таким образом, агент, устранявший в наших экспериментах активацию синтеза белка при увеличении специфической функции миокарда, обладает первичным действием на структуру и активность хромосомальной ДНК. Это обстоятельство является еще одним аргументом в пользу выдвинутого ранее представления о том, что влияние уровня специфической функции на синтез белка в клетке опосредуется через изменение активности структурных цистронов ДНК. Данные проведенных опытов дают основание полагать, что при небольшой степени альтерирующего действия сарколизина активность структурных цистронов ДНК и синтез белка в клетках обычным уровнем функции могут не меняться. Однако

способность структурных цистронов ДНК увеличивать свою активность и тем самым интенсивность синтеза белка в клетке в ответ на чрезвычайное увеличение функции оказывается подавленной.

2. При КГС влияние возросшей сократительной функции на генетический аппарат мышечных клеток приводит не только к увеличению активности структурных цистронов ДНК и увеличению синтеза белка, но и к увеличению синтеза самой ДНК, которое выражается увеличением включения в ДНК C^{14} глицина [27], а позже увеличением содержания ДНК в гипертрофированных мышечных волокнах [8]. Это увеличение содержания ДНК неразрывно связано с увеличением числа хромосомальных наборов в каждом волокне миокарда за счет увеличения плотности и количества ядер, и, таким образом, знаменует собой увеличение мощности генетического аппарата мышечных клеток. Установлено, что размер клетки данного вида четко коррелирует с содержанием в ней ДНК [18], т. е. с мощностью ее генетического аппарата. В связи с этим понятно наблюдаемое при КГС увеличение синтеза и содержания ДНК в волокнах миокарда, которое наряду с увеличением активности цистронов существующей ДНК должно играть важную роль в развитии гипертрофии миокарда. Применение же фактора, повреждающего ДНК и нарушающего ее синтез, должно тормозить как синтез белка, так и гипертрофию миокарда. Действительно, увеличение общей дозы введенного сарколизина привело в наших опытах к глубокому подавлению синтеза белка в миокарде интактных животных и животных с КГС. Прямым следствием этого подавления синтеза являлось отсутствие через 7 суток после начала КГС увеличения массы сердца — полное торможение раннего этапа компенсаторной гипертрофии миокарда при экспериментальном пороке. Такого рода гипертрофия сердца закономерно развивается при пороках сердца, гипертонической болезни, гипертонии малого круга, анемиях и других заболеваниях системы кровообращения у человека. Вопрос о ее функциональном значении в течение многих лет является предметом дискуссии. Было принято считать, что гипертрофия миокарда является фактором, непосредственно увеличивающим силу сокращений сердечной мышцы [1, 16, 23]. Однако в последнее время отдельные клиницисты [24] и экспериментаторы [6] указывали, что негипертрофированное сердце животного и человека способно развить сокращения максимальной силы и функциональное значение гипертрофии состоит не в том, чтобы увеличить уровень сократительной функции миокарда, а в том, чтобы длительное время сохранить ее на высоком уровне. Иными словами, гипертрофия обеспечивает не интенсивность КГС, а ее устойчивость и долговременность. Наши данные о том, что в течение первых 7 суток интенсивной КГС отсутствие гипертрофии миокарда может не приводить к недостаточности сердца, согласуются с этим последним представлением и делают необходимым изучение вопроса о влиянии длительного торможения процесса гипертрофии на устойчивость КГС.

В ы в о д ы

1. Введение животным с КГС ди (2-хлорэтил) аминофенилаланина, первично повреждающего хромосомальную ДНК, устраняет активацию синтеза белка в миокарде, возникающего обычно в ответ на увеличение сократительной функции сердца.

2. Вызванное ди (2-хлорэтил) аминофенилаланином подавление синтеза белка в миокарде приводит к полному торможению компенсаторной гипертрофии сердечной мышцы на ранней стадии КГС при экспериментальном пороке сердца.

3. Полное отсутствие гипертрофии сердца в течение первых 7 суток существования экспериментального порока не сопровождалось возникновением недостаточности сердца. Это согласуется с представлением, что гипертрофия миокарда необходима не для усиления сердечных сокращений, а для того, чтобы длительное время сохранить сократительную функцию сердца на высоком уровне.

Институт нормальной и патологической
физиологии АМН СССР
и Институт кардиологии АН АрмССР

Поступило 19.X 1962 г.

Ֆ. Զ. ՄԵՆԵՐՍՈՆ, Ա. Դ. ԲԱԶԱՐՉԱՆ

ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԱՐԴԵԼԱԿՈՒՄԸ ՄԻՈԿԱՐԴՈՒՄ ՄՐՏԻ ԿՈՄՊԵՆՍԱՏՈՐ
ՀԻՊԵՐՏՐՈՒԿՑԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԵՎ ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՀԻՊԵՐՏՐՈՅԻԱՅԻ
ՄԵՆՍԱՆԻՉՄԸ

Ա. Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Վերջին տարիների ընթացքում ուսումնասիրվել է սրտամկանի սպեցիֆիկ-կծկող ֆունկցիայի բարձրացման ներդրածությունը՝ սրտամկանի բջջում նուկլեինային թթուների և սպիտիկների սինթեզում:

Ցուցված է, որ աորտային էքսպերիմենտալ ստենոզի ժամանակ սրտի ինտենսիվ կոմպենսատոր հիպերֆունկցիան օրինաչափորեն ակտիվացնում է նուկլեինային թթուների [8, 11, 27] և սպիտիկների [6, 7, 9, 10] սինթեզը, որով և ապահովում է սրտամկանի մասսայի մեծացումը 80—100% -ով (հիպերտրոֆիա): Հետաքրքրական էր պարզել՝ արդյոք հնարավոր է նուկլեինային թթուները ախտահարելով կամ ինակտիվացնելով, կանխել սրտամկանի սպիտիկների ակտիվացումը [1], սրտամկանի հիպերտրոֆիան [2] և, ուսումնասիրելով սրտի կոմպենսատոր հիպերֆունկցիան առանց սրտամկանի հիպերտրոֆիայի [3], արժեքավորել այդ հիպերտրոֆիայի նշանակությունը:

Այս տեսանկյունով ուսումնասիրվել է սարկոլիզին-ազոտային իպրիտի անալոգի ազդեցությունը սրտամկանում սպիտիկների ակտիվացման վրա՝ սրտի կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի ժամանակ:

Մեր փորձերի արդյունքները ցույց տվեցին, որ կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայով կենդանիներին սարկոլիզին ներարկելիս, որի ներդրածությունն արտահայտվում է խրոմոզոմային նուկլեինաթթուների ախտահարումով, կանխվում է միոկարդի սպիտիկների սինթեզի ակտիվացումը, որը սովորաբար ծագում

է իբրեւ պատասխան ռեակցիա սրտամկանի կծկող ֆունկցիայի բարձրացմանը:

Սրտամկանում սպիտի սինթետի ակտիվացման ընկճումը, առաջացած սարկոլիզինի ներարկումից առաջ է բերում միոկարդի կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի լրիվ արգելակում՝ սրտի էքսպերիմենտալ արատի վաղ կոմպենսատոր հիպերֆունկցիայի դեպքում:

էքսպերիմենտալ արատի 1—7 օրվա ընթացքում սրտամկանի հիպերտրոֆիայի լրիվ բացակայությունը չէր ուղեկցվում սրտային անբավարարությամբ, որը հաստատում է ժամանակակից տեսությունը այն մասին, որ սրտի հիպերտրոֆիան անհրաժեշտ է ոչ թե սրտամկանի կծկումներն ուժեղացնելու, այլ տևողական ժամանակամիջոցում սրտամկանի կծկման ֆունկցիան բարձր մակարդակի վրա պահպանելու համար:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аркутский Ю. И. Рентгендиагностика болезней сердца и сосудов. Москва, 1948.
2. Брейвис П. В. Архив патологии. 1, 39—43, 1958.
3. Жданов Г. Л. Вопросы онкологии. 1, 6, 94—98, 1955.
4. Коган А. Х. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1, 112—114, 1961.
5. Ларионов Л. Ф., Хохлов А. С., Шкодинская Е. Н., Васина О. С., Трушейкина В. И., Новикова М. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. т. 39, 1, 48—52, 1955.
6. Меерсон Ф. З. Компенсаторная гиперфункция и недостаточность сердца. Москва, 1960.
7. Меерсон Ф. З. Circulation Res. Vol. X, 3, 250—258, 1962.
8. Меерсон Ф. З., Лушников Е. Ф., Лейкина Е. М., Белошапкина Т., Чернышова Г. В., Морковская Г. И. Принята к печати в журнал Архив патологии.
9. Меерсон Ф. З., Погосова А. В. Принята к печати в журнал Вопросы медицинской химии.
10. Меерсон Ф. З., Пшеничкова М. Г. Acta Cardiologica, т. XVII, 3, 261—268, 1962.
11. Меерсон Ф. З., Раменская Г. П. Вопросы медицинской химии. т. 6, 6, 598—602, 1960.
12. Меерсон Ф. З., Чернышова Г. В., Розанова Л. С. Вестник АМН СССР, 5, 32—36, 1961.
13. Преснов М. А., Спасская И. Г. Вопросы онкологии, 5, 7, 38—43, 1959.
14. Спирин А. Г., Белозерский А. Н., Шураева И. В. и Ванюшина Б. Д. Биохимия, т. 22, 744—745, 1957.
15. Трушейкина В. И. Вопросы онкологии, 2, 2, 222, 1956.
16. Фохт А. Б. Патология сердца. Москва, 1920.
17. Alexander P., Fox M., Stacy K., Smith L. F., Biochem. J., 52, 177, 1952.
18. Alfry J. J., Mirsky A. E., Stern U. Adv. enzymol. 16, 411—500, 1955.
19. Bergel F., Stock J. A. J. Chem. Soc. 2409, 1954.
20. Beznak M. J. of Physiol., 120, 3, 23, 1953.
21. Brenner S., Jacob F., Meselson M., Nature, 190, 1576—1581, 1961.
22. Brooks P. Brit. J. Cancer, 13, 313, 1959.
23. Buechner F. Arch. internat. de Physiol. 78, 115, 1949.
24. Granth M. American J. of Cardiology, Vol. 46, Nr. 1, 153, 1953.
25. Haddow A. Ciba Foundat. Symp. on Leukaemia Res., 196, 1954.
26. Jacob F., Wollman E. Symp. of the Soc. Exp. Biol., 75, 92, London, 1958.
27. Norman T. Federation Proc. 2, 1962.
28. Stacey K. A., Cabb M., Cousens S. F., Alexander P. Ann. N. Y. Acad. Science. 68, 3, 682, 1958.
29. White F. R. Cancer Chemother. Rep., 6, 61, 1960.