

ПРИСПОСОБЛЕНИЕ СЕРДЦА К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ И ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ИХ АНТИИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Регулярные физические нагрузки приводят к увеличению насосной функции сердца и улучшению его кровообращения. Эти изменения происходят благодаря увеличению активности миофибриллярной Ca^{2+} -АТФазы (Baldwin и др., 1977), чувствительности миозиновой Ca^{2+} -АТФазы к действию катехоламинов (Resink и др., 1981), интенсивности транспорта Ca^{2+} через сарколеммы (Tibbits и др., 1978) и соотношения капилляры/миофибриллы (Bloor, Leon, 1970). Регулярные аэробные физические нагрузки оказывают профилактическое действие на развитие ишемической болезни, так как улучшают кровообращение сердца (Bloor, Leon, 1970). При этом есть все основания думать, что это связано не только с их влиянием на коронарное кровообращение, но и со сдвигами в обмене веществ миокарда. Установлено, что в результате физических нагрузок в клетках миокарда происходят такие изменения, как повышение стабильности функции ионных насосов, содержания K^+ и соотношения K^+/Na^+ (Кырге, 1976), аффинности Ca^{2+} с плазматическими мембранами (Tibbits и др., 1978) и числа медленных Ca^{2+} -каналов (Diffie, Tibbits, 1985), содержания гликогена (Segel, Mason, 1978) и чувствительности миокарда к действию катехоламинов (Resink и др., 1981). Теоретически все эти факторы могут влиять на скорость развития ишемии. В механизме развития ишемического поражения сердечных клеток центральное место принадлежит накоплению Ca^{2+} ионов в миоплазме. Иными словами, способность сердечных клеток противостоять повреждающему действию ишемии и других кардиотоксических факторов во многом определяется мощностью механизмов, ответственных за удаление избытка Ca^{2+} из миоплазмы (Меерсон, 1984).

В настоящем исследовании предпринята попытка вскрыть механизм влияния физических нагрузок различной длительности на скорость развития ишемической контрактуры миокарда и на развитие ишемического поражения.

Материал и методика

Работа выполнялась на крысах-самцах 'Вистар' (200—280 г). Перфузию сердца проводили по Лангендорфу с раствором Тироде в течение 2 мин, что является достаточным для уравнивания внеклеточного пространства с этим раствором. Концентрация ингибиторов кальмодулина (трифторперазин, хлорпромазин, флуфеназин) и блокаторов Ca^{2+} -каналов (верапамил, нифедипин) в перфузате была 2 мкмоля. Изопrenalин вводили подкожно в дозах 1—10 мг/кг массы животного. Развитие ишемической контрактуры измеряли с помощью сконструированного нами устройства (Кырге и др., 1987). Длительность физической нагрузки (плавание при 32—34 °С с грузом 7% от массы тела) составляла 1,5—2; 3,5; 4—5 и 9—11 ч. Подопытных исследовали

сразу после нагрузки и 3 ч спустя. В замороженных в жидком азоте пробах определяли содержание адениннуклеотидов и лактата (энзиматическими методами), гликогена (методом Ло (Lo и др., 1970)) и кальмодулина (радиоиммунологическим методом). Миофибриллы для определения активности Ca^{+2} -стимулируемой АТФазы выделяли и инкубировали по ранее описанной методике (Baldwin и др., 1977).

Результаты и обсуждение

Изопреналин приводит к дозозависимому ускорению развития ишемической контрактуры миокарда, если ее определять через 1,5 ч после введения. При этом чем меньше мощность гликолиза, оцениваемая по накоплению лактата во время тотальной ишемии, тем быстрее развивается контрактура (рис. 1). Увеличение скорости развития контрактуры и понижение мощности гликолиза связано с понижением уровня гликогена в ткани. На значение исходной мощности гликолиза в скорости развития ишемической контрактуры указывают также эксперименты с перфузией сердца ингибиторами кальмодулина и лактатом. Перфузия сердца с раствором Тироде, содержащим 7 мМ Li-лактата, приводит к четырехкратному ускорению развития контрактуры. Ингибиторы кальмодулина трифтороперазин и хлорпромазин, действуя, по-видимому, через киназу фосфорилазы (Shenolikar и др., 1979) уменьшают продукцию лактата и соответственно гликолитическую АТФ-продукцию,

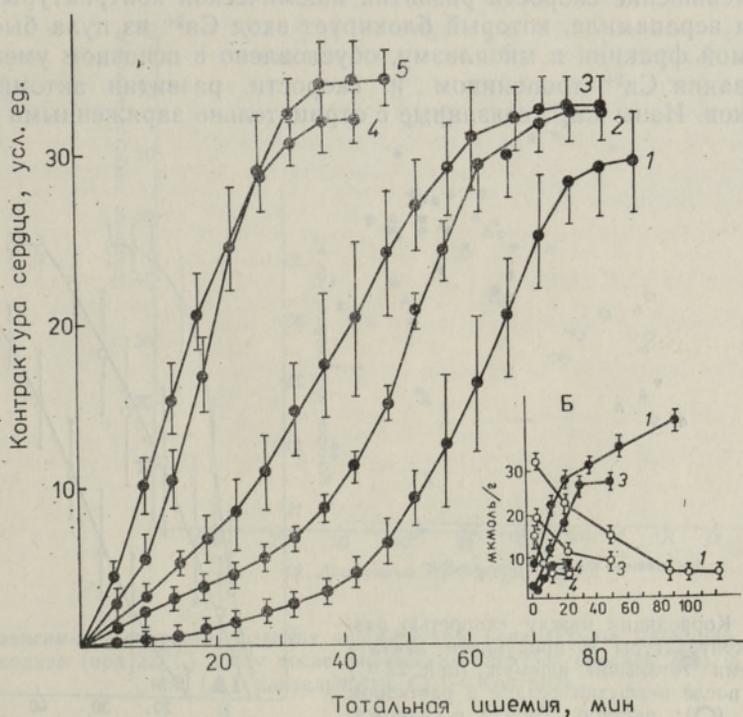


Рис. 1. А. Зависимость скорости развития ишемической контрактуры сердца (в условных единицах) от дозы изопреналина. $n=6-8$. 1 — контроль, 2, 3, 4 — дозы изопреналина 0,33; 1; 10 мг/кг соответственно, 5 — доза изопреналина 1 мг/кг (через 30 мин после введения дексаметазона 2 мг/кг). Измерения проводили через 1,5 ч после введения изопреналина.

Б. Изменения содержания гликогена (светлые фигуры) и лактата (темные) во время тотальной ишемии.

ускоряя развитие контрактуры во время ишемии (рис. 2). Действие верапамила, который на активность гликолиза, видимо, не влияет, может быть связано с уменьшением энергопотребления сердца (Watts и др., 1980), а это в свою очередь, с понижением содержания АТФ на миофибриллах. В действительности, несмотря на понижение скорости продукции лактата за единицу времени, верапамил приводит к понижению скорости падения АТФ в миокарде во время тотальной ишемии. Следует отметить, что наряду с действием на проницаемость медленных Ca^{2+} -каналов, верапамил в больших дозах может оказывать и внутриклеточное действие (Lamers и др., 1985).

В наших опытах верапамил и хлорпромазин (в дозах по 15 мг/кг), введенные за 30 мин до изопrenalина, снижают скорость развития ишемической контрактуры уже через 10 мин (рис. 3). При этом скорость развития ишемической контрактуры коррелирует с уровнем активности миофибриллярной Ca^{2+} -стимулируемой АТФазы. Возможно, что верапамил и хлорпромазин уменьшают активирующее действие изопrenalина в отношении миофибриллярной Ca^{2+} -АТФазы, действуя через систему кальций—кальмодулин. Нами установлено, что введение изопrenalина приводит к определенному перераспределению кальмодулина в клетках сердца: уровень этого Ca^{2+} -связывающего белка поднимается в цитоплазме и понижается в мембранах. Так, до введения изопrenalина содержание кальмодулина в цитозоле миокарда было 189 ± 24 нг/мг белка и в мембранах $62,5 \pm 13$ нг/мг, а через 1,5 ч после введения (1 мг/кг) — $573 \pm 15,4$ и $36 \pm 7,6$ нг/мг соответственно ($n=6$). Возможно, что уменьшение скорости развития ишемической контрактуры под действием верапамила, который блокирует вход Ca^{2+} из пула быстрообмениваемой фракции в миоплазму, обусловлено в основном уменьшением связывания Ca^{2+} тропонином и скорости развития актомиозиновых мостиков. Ионы Ca^{2+} , связанные с отрицательно заряженными группами

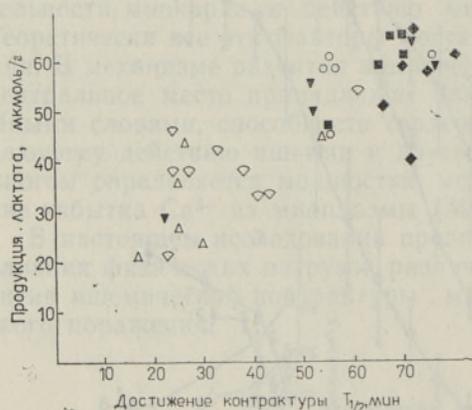


Рис. 2. Корреляция между скоростью развития контрактуры и продукцией лактата во время тотальной ишемии (при 22 °С) 2 мин после перфузии сердца с раствором Тирде (○); раствор Тирде с содержанием хлорпромазина (▽), трифторперазина (△), флуфеназина (■), верапамила (◆), нифедипина (▼). Концентрация $2 \cdot 10^{-6}$.

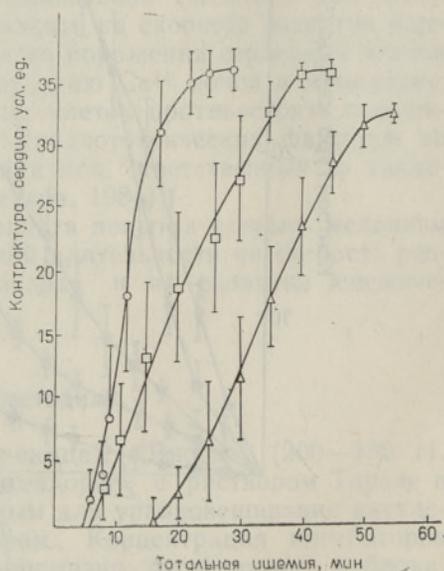


Рис. 3. Влияние предварительного введения верапамила и хлорпромазина на развитие ишемической контрактуры сердца через 10 мин после введения 1 мг/кг изопrenalина (○). 30 мин до введения изопrenalина был введен верапамил (△), 15 мг/кг хлорпромазина (□).

гликокаликса и плазмемембраны, оказывают существенное влияние на процесс сокращения (Langer, 1983), а также на развитие ишемической контрактуры сердца. Все факторы, уменьшающие этот пул кальция (уменьшение содержания Ca^{2+} в перфузате, замена CaCl_2 с LaCl_3 или увеличение в перфузате содержания Na^+ , конкурирующего с Ca^{2+} за места связывания) или блокирующие его вход через медленные Ca^{2+} -каналы, снижают скорость развития контрактуры.

Изучение действия физических нагрузок на скорость развития ишемической контрактуры миокарда свидетельствует о том, что способность сердечных клеток противостоять повреждающему действию ишемии определяется не только мощностью гликолитической продукции АТФ. Так, непосредственно после физических нагрузок мощность гликолиза, судя по продукции лактата во время ишемии, уменьшена. Однако, несмотря на это, средние физические нагрузки на скорость развития ишемической контрактуры существенным образом не влияют. Напротив, непосредственно после их прекращения наблюдается тенденция к уменьшению скорости развития ишемической контрактуры. Увеличение скорости развития ишемической контрактуры, наблюдаемое у определенного числа животных непосредственно после нагрузки, не так хорошо коррелирует с понижением мощности гликолиза, как это наблюдается в случае введения изопrenalина (рис. 4). Существует основание полагать, что уменьшение лимитирующего значения гликолиза в развитии ишемической контрактуры связано с активацией транспорта катионов и перераспределением натрия в клетках миокарда.

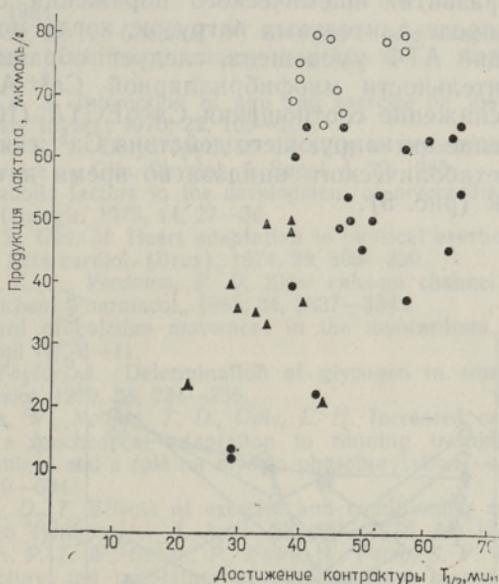


Рис. 4. Зависимость скорости развития ишемической контрактуры миокарда от мощности гликолиза (при 22°C) сразу после физических нагрузок средней (●) и предельной (▲) длительности. ○ — Контроль.

Эксперименты с перфузией показали, что при одинаковой мощности гликолиза скорость развития ишемической контрактуры возрастает в случае понижения содержания натрия в перфузате или замене его Li^+ . Эти изменения способствуют определенному выходу натрия из клеток, ингибированию Na -насоса и удалению Ca^{2+} из миоплазмы, или приводят к потере конкурирующего действия натрия за Ca^{2+} -связывающие места в клеточной мембране. В результате описанных сдвигов скорость раз-

витий ишемической контрактуры возрастает. При повышении содержания натрия в перфузате наблюдается обратное. Можно предполагать, что скорость развития ишемической контрактуры во многом определяется способностью клеток миокарда поддерживать градиент натрия на клеточной мембране. Поддержание этого градиента зависит не только от гликолитической продукции АТФ, что, согласно существующим взглядам, снабжает Na-насос энергией (Weiss, Hiltbrand, 1985), а определяется также деятельностью ряда регуляторных факторов, включая фосфолипидную окружающую насоса и гормональное воздействие. Физические нагрузки средней тяжести активируют функцию Na, K-насоса, что обеспечивает поддержание трансмембранного распределения натрия в течение длительного времени. Однако в результате предельных нагрузок функция этого насоса нарушается, что приводит к существенному понижению градиента натрия (Körge и др., 1974). Другим, не менее важным фактором является аккумуляция в клетках миокарда калия, что, как правило, наблюдается при выполнении достаточно интенсивных нагрузок (Körge и др., 1974). Превентивное действие калия в отношении многих кардиотоксических факторов хорошо известно и косвенным образом доказано, а именно, повышение уровня калия в клетках миокарда уменьшает там аккумуляцию Ca^{2+} , вызванную введением больших доз изопrenalина (Fleckenstein, 1975). На значение входа быстрообменивающегося кальция в развитии ишемической контрактуры указывают также данные об уменьшении ее скорости в результате перфузии сердца непосредственно после нагрузки с раствором, где CaCl_2 заменен LaCl_3 . Наряду с возможными причинами уменьшения скорости развития ишемического поражения сердечных клеток непосредственно после длительных нагрузок, когда мощность гликолитической продукции АТФ уменьшена, следует обращать внимание на снижение чувствительности миофибриллярной Ca^{2+} -АТФазы. Об этом свидетельствует снижение соотношения Ca^{2+} /EGTA (10 мМ/1 мМ). Возможно, что снижение активирующего действия Ca^{2+} связано с развитием существенного метаболического ацидоза во время интенсивных плавательных нагрузок (рис. 5).

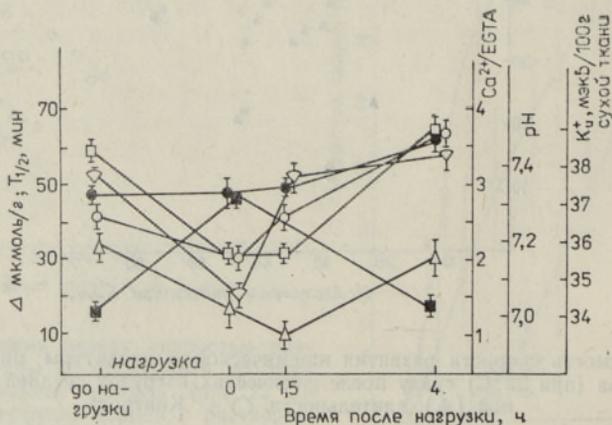


Рис. 5. Влияние плавательной нагрузки (4—5 ч) и восстановительного периода (4 ч) на скорость развития ишемической контрактуры (● — $T_{1/2}$, мин). Изменения в содержании гликогена (△) и лактата (□) в ткани во время тотальной ишемии, мкмоль/г. Все остальные параметры определены до проявления ишемии: чувствительность миофибриллярной Ca^{2+} -АТФазы к действию Ca^{2+} (○), pH в артериальной крови (▽), содержание K^+ внутри клеток (мэкв/100 г сухой ткани) (■). $n=6-8$.

Существенное уменьшение скорости развития ишемической контрактуры при ее определении через 3—4 ч после нагрузки в основном связано с нарастанием мощности гликолиза. Об этом свидетельствуют изменения содержания гликогена и продукции лактата (рис. 5). Одновременно с нарастанием мощности гликолиза содержание калия в клетках миокарда и функция Na, K-насоса нормализуются.

Таким образом, физические нагрузки вызывают в миокарде разнонаправленные обменные сдвиги антиишемического характера: происходят изменения в распределении и транспорте катионов, развивается ацидоз и понижается чувствительность миофибрилл в отношении Ca^{2+} . Все эти изменения при возникновении ишемии довольно эффективно компенсируют падение мощности гликолиза и противостоят развитию ишемического поражения, а по прекращении нагрузок с увеличением мощности гликолиза катионный обмен нормализуется.

ЛИТЕРАТУРА

- Кырге П. К. Функция Na, K-насоса и его кортикостероидная регуляция как факторы, лимитирующие адаптацию сердца к большой нагрузке. — Кардиология, 1976, № 9, 15—21.
- Кырге П. К., Вигел Э. Л., Мянник Г. Н. Значение нарушений гомеостаза кальция в механизме развития ишемической контрактуры сердца. — Кардиология, 1987, № 7, 76—80.
- Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
- Baldwin, K. M., Cooke, D. A., Cheadle, W. G. Time course adaptations in cardiac and skeletal muscle to different running programs. — J. Appl. Physiol., 1977, 42, 267—272.
- Bloor, C. M., Leon, A. S. Interaction of age and exercise on the heart and its blood supply. — Lab. Invest., 1970, 22, 160—165.
- Diffie, G. M., Tibbits, G. F. Dihydropyridine binding to myocardial sarcolemma: adaptation to exercise. — Clin. Physiol., 5, Suppl. 4, 29, 1985.
- Fleckenstein, A. Metabolic factors in the development of myocardial necrosis and microinfarcts. — Triangle, 1975, 14, 27—36.
- Körge, P., Roosson, S., Oks, M. Heart adaptation to physical exertion in relation to work duration. — Acta cardiol. (Brux), 1974, 29, 303—320.
- Lamers, I., Cysouw, K. J., Verdouw, P. D. Slow calcium channel blockers and calmodulin. — Biochem. Pharmacol., 1985, 34, 3837—3842.
- Langer, G. A. Control of calcium movement in the myocardium. — Europ. Heart J., 1983, 4 (Suppl II), 5—11.
- Lo, S., Russell, I., Taylor, A. Determination of glycogen in small tissue sampler. — J. Appl. Physiol. 1970, 28, 234—236.
- Resink, T. J., Gevers, W., Noakes, T. D., Opie, L. H. Increased cardiac myosin ATPase activity as a biochemical adaptation to running training: enhanced response to catecholamines and a role for myosin phosphorylation. — J. Mol. Cell. Cardiol., 1981, 13, 679—694.
- Segel, L. D., Mason, D. T. Effects of exercise and conditioning on rat heart glycogen and glycogen synthase. — J. Appl. Physiol., 1978, 44, 183—189.
- Shenolikar, S., Cohen, P. T. W., Cohen, P., Nairn, A., Perry, S. V. The role of calmodulin in the structure and regulation of phosphorylase kinase from rabbit skeletal muscle. — Eur. J. Biochem., 1979, 100, 329—337.
- Tibbits, G., Koziol, B., Roberts, N. K., Baldwin, K. H., Barnard, R. J. Adaptation of the rat myocardium to endurance training. — J. Appl. Physiol., 1978, 44, 85—89.
- Watts, J. A., Koch, C. D., LaNoue, K. F. Effects of Ca^{2+} antagonism on energy metabolism: Ca^{2+} and heart function after ischemia. — Amer. J. Physiol., 1980, 238, H909—H916.
- Weiss, J., Hillbrand, B. Functional compartmentalization of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. — J. Clin. Invest., 1985, 75, 436—447.

Тартуский государственный университет

Поступила в редакцию
28/IV 1987

SÜDAME KOHANEMINE KEHALISTE KOORMUSTEGA JA SELLE VOIMALIK ANTIISHEEMILINE MEHHANISM

Loomade uurimisel nende jõudeseisundis või isoprenaliini süstimise järel võib täheldada head kooskõla südame glükolüüsi algvõimsuse ja isheemilise kontraktuuri kiiruse vahel, s. t. isheemiline kahjustus tekib seda aeglasemalt, mida suurem on glükolüüsi võimsus isheemia tekkemomendiks. Kehaliste koormuste järel see sõltuvus kaob, sest hoolimata glükolüüsi võimsuse langusest pikaajalise ja intensiivse kehalise töö ajal südamelihase tundlikkus isheemia suhtes ei muutu või isegi väheneb. Nende ainevahetuslike antiisheemiliste muutuste hulgas, mis toimuvad müokardis kehalise töö puhul ja kompenseerivad isheemia tekke korral glükolüüsi võimsuse langust, tuleb märkida muutusi katioonide jaotuses ja transpordis, vesinikioonide kontsentratsiooni tõusu ja sellega kaasnevat müofibrillide tundlikkuse langust Ca^{2+} suhtes. Koormusjärgsel taastumisperioodil isheemilise kontraktuuri tekke kiirus väheneb ning südame resistentuse tõus isheemilise kahjustuse suhtes on vähemalt osaliselt seotud glükolüüsi võimsuse tõusuga.

Gunnar MANNIK, Eduard VIGEL, Mehis VIRU, Paavo KÕRGE

THE ADAPTATION OF MYOCARDIUM TO THE PHYSICAL LOAD AND ITS POSSIBLE ANTIISCHEMIC MECHANISM

There is a correlation between the initial capacity of glycolysis and the speed of development of ischemic contracture in the hearts of rats, investigated at rest after iso-administration, i. e. the slower the development of the ischemic injury, the higher is the capacity of glycolysis at the start of ischemia. We have not found changes in sensibility to ischemia during a prolonged and intensive physical load. Despite the decrease of the capacity of glycolysis after the physical loads there are changes in the cationic distribution and transport, an increase of the concentration of hydrogen ions and a decrease of sensibility to Ca^{2+} in myocardium during the physical loads. They compensate for the capacity of a decrease of glycolysis in these metabolic antiischemic changes. The speed of ischemic contracture after physical loads decreases and this sensibility of myocardium to the ischemic injury is at least partially bound to the increase of capacity of glycolysis.