

М. Г. ПШЕННИКОВА, Б. Н. МАНУХИН

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ НОРАДРЕНАЛИНА В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ

(Представлено академиком В. В. Париным 29 VII 1970)

Длительная компенсаторная гиперфункция сердца приводит к развитию гипертрофии миокарда — увеличению массы сердечной мышцы. Компенсаторная гиперфункция и гипертрофия сердца может возникать под влиянием разного рода причин — при заболеваниях системы кровообращения, при длительной физической нагрузке, в условиях гипоксии и т. д. Исследования Ф. З. Меерсона и сотрудников показали, что изменения сократительной функции миокарда при гипертрофии сердца могут быть различными в зависимости от причины, вызвавшей гиперфункцию сердца. Так, сократительная функция миокарда существенно нарушается при гипертрофии, возникающей в результате экспериментального порока<sup>(1, 2)</sup>, и, напротив, повышается или остается без изменений при гипертрофии, вызванной длительным периодическим воздействием высотной гипоксии<sup>(3)</sup>. Важную роль в осуществлении гиперфункции сердца играет деятельность нервного регуляторного аппарата, которая приводит функцию сердца в соответствие с потребностями организма. Изучение нервной регуляции сердца при его гиперфункции и гипертрофии, вызванной экспериментальными пороками, показало, что в процессе такой гиперфункции влияние на сердце симпатического отдела нервной системы значительно ослабляется. Это выражается прогрессирующим падением концентрации в миокарде симпатического медиатора норадреналина<sup>(4, 5, 6)</sup>, уменьшением числа норадреналинсодержащих симпатических терминалей в миокарде<sup>(7)</sup>, снижением эффекта раздражения симпатических нервов на сердце<sup>(8)</sup>. Таким образом, снижение сократительной функции гипертрофированного миокарда при данном виде гиперфункции сопровождается снижением влияния на сердце симпатического отдела нервной системы.

Мы изучали состояние симпатической регуляции сердца при гиперфункции и гипертрофии, вызванных другим фактором — действием высотной гипоксии, т. е. при гипертрофии, не сопровождающейся снижением сократительной функции сердца. С этой целью в настоящем исследовании определяли динамику концентрации и содержания норадреналина в миокарде у крыс в процессе воздействия прерывистой высотной гипоксии, которое создавалось путем помещения животных в барокамеру.

Работа проведена на 44 белых беспородных крысах весом при забое 260—380 г. Из них 29 подвергали действию высотной гипоксии, помещая в барокамеру на 6 час. ежедневно, кроме воскресных дней, со следующим режимом: в первые сутки давление в барокамере соответствовало «высоте» 2000 м над уровнем моря, в течение последующих 6 дней давление постепенно понижало и, начиная с 8 дня и до конца опыта животных «поднимали» на «высоту» 7000 м, что соответствовало атмосферному давлению 307 мм рт. ст. по таблице Армстронга<sup>(9)</sup>. Весь курс воздействия составлял 45 дней, что по календарю соответствовало примерно 2 месяцам. Через 10, 20 и 45 дней после начала воздействия крыс забивали декапитацией, быстро вынимали сердце, взвешивали раздельно правый, левый желудочки и перегородку между ними. 7 крыс из контрольной группы были забиты в первой половине опыта и служили контролем к группам крыс, подвергавшихся действию гипоксии в течение 10 и 20 дней. Остальные 8 интактных крыс были забиты в конце опыта и были контролем к группе, пребывавшей в барокамере 45 дней. Поскольку животные, помещаемые в барокаме-

ру, несколько отставали в приросте веса от контрольных, то о степени развития гипертрофии миокарда при действии гипоксии судили не только по абсолютному весу, но и по относительному весу желудочков (табл. 1). В миокарде правого и левого желудочков сердца у всех животных определяли концентрацию норадреналина флуорометрическим триоксииндолным методом в модификации Б. Н. Манухина с помощью электрофлуорометра ЭФ-3М, который позволял определять содержание в пробе норадреналина с точностью не менее 0,001  $\mu$ г.

Из табл. 1 видно, что воздействие высотной гипоксии вызывало развитие гипертрофии миокарда правого и, в меньшей степени, левого желудочков, поскольку при данном виде воздействия нагрузка в большей степени падает на правый желудочек. При этом увеличение массы миокарда происходило в течение первых 20 дней воздействия и достигало к этому сроку по данным относительного веса 47% для правого и 28,5% для левого желудочков. В дальнейшем масса миокарда существенно не менялась.

Как видно из табл. 1, у контрольных крыс концентрация норадреналина в правом желудочке почти вдвое выше, чем в левом. После первых 10 дней воздействия гипоксии концентрация норадреналина в правом желудочке оказалась сниженной до 61,9%, а в левом — менее значительно — до 71% от исходного уровня. Большая степень снижения концентрации медиатора в правом желудочке нашла свое выражение в уменьшении отношения концентраций в правом и левом желудочках до 1,61 при 1,83 в контроле. В дальнейшем направление динамики концентрации норадреналина в миокарде изменилось и приобрело тенденцию к восстановлению. В последующие 35 дней воздействия гипоксии на фоне продолжающегося увеличения массы миокарда концентрация медиатора возрастала и к концу опыта составила в правом желудочке около 80% от контроля, а в левом не отличалась от нормального уровня.

Величины содержания норадреналина, рассчитанные на желудочек в целом, в норме были близкими для обоих желудочков. У животных, подвергавшихся действию гипоксии, несмотря на снижение концентрации медиатора, содержание его почти не менялось из-за происходящего одновременно увеличения массы миокарда. Снижение содержания медиатора в правом желудочке на 10 день воздействия было недостоверным (табл. 1).

Снижение концентрации норадреналина в желудочках сердца, наблюдаемое нами в первые дни воздействия гипоксии, можно отнести, по-видимому, за счет повышенного расходования медиатора, не скомпенсированного увеличением его синтеза. Еще Cannon (<sup>10</sup>) и Л. А. Орбели (<sup>11</sup>) высказывали представление о том, что сильные воздействия на организм окружающей среды вызывают активацию такого важного звена адаптации организма, как симпатико-адреналовая система, с большим выбросом катехоламинов. Прямых исследований длительного действия гипоксии на обмен медиаторов симпатической нервной системы в миокарде не производилось, однако ряд данных, полученных при острой гипоксии, свидетельствует, что это воздействие вызывает активацию симпатических влияний на сердце и усиленное выделение норадреналина окончаниями симпатических волокон в миокарде (<sup>12-14</sup>).

В дальнейшем на фоне продолжающегося действия высотной гипоксии концентрация медиатора в миокарде стала повышаться с тенденцией к восстановлению до нормы. Это увеличение, по-видимому, можно квалифицировать либо как следствие активации ресинтеза катехоламинов, либо как результат уменьшения траты норадреналина в связи с адаптацией симпатического отдела нервной системы к гипоксии.

В целом полученные данные свидетельствуют, что в процессе воздействия высотной гипоксии при выраженном развитии гипертрофии миокарда концентрация и содержание в нем симпатического медиатора претерпевают изменения, отличные от изменений при гипертрофии, вызванной поро-

Таблица 1

Динамика концентрации норадреналина в миокарде желудочков сердца у крыс при гипертрофии, вызванной прерывистым действием высотной гипоксии

Серия опытов	Условия опытов (в скобках — число животных)	Средний вес животных, г	Правый желудочек				Левый желудочек				Отношение концентрации норадреналина в правом желудочке к концентрации в левом
			абсолютный вес, мг	относительный вес, мг на 1 г веса тела	норадреналин		абсолютный вес, мг	относительный вес, мг на 1 г веса тела	норадреналин		
					концентрация, $\mu\text{г}$ на 1 г сухой ткани	содержание на желудочек, $\mu\text{г}$			концентрация, $\mu\text{г}$ на 1 г сухой ткани	содержание на желудочек, $\mu\text{г}$	
I	Контроль к II и III сериям (7)	315	$211 \pm 6,7$	$0,67 \pm 0,033$ (100%)	$1,037 \pm 0,049$ (100%)	$0,220 \pm 0,075$ (100%)	$455 \pm 26,8$	$1,52 \pm 0,063$ (100%)	$0,565 \pm 0,045$ (100%)	$0,261 \pm 0,048$ (100%)	1,83
II	Гипоксия 10 дней (11)	287	$252 \pm 11,6$	$0,87 \pm 0,057$ (129%) $P_{I-II} < 0,02$	$0,642 \pm 0,076$ (61,9%) $P_{I-II} < 0,01$	$0,162 \pm 0,015$ (73,5%) $P_{I-II} > 0,05$	$470 \pm 20,7$	$1,65 \pm 0,044$ (108%) $P_{I-II} > 0,1$	$0,398 \pm 0,046$ (71%) $P_{I-II} < 0,02$	$0,204 \pm 0,023$ (78%) $P_{I-II} > 0,05$	1,61
III	Гипоксия 20 дней (10)	287,5	$285,3 \pm 9,1$	$0,99 \pm 0,025$ (147%) $P_{I-III} < 0,01$	$0,764 \pm 0,072$ (74%) $P_{I-III} < 0,01$	$0,215 \pm 0,014$ (97,7%) $P_{I-III} > 0,1$	$557 \pm 18,8$	$1,94 \pm 0,055$ (128,5%) $P_{I-III} < 0,01$	$0,418 \pm 0,041$ (74%) $P_{I-III} < 0,05$	$0,243 \pm 0,028$ (93%) $P_{I-III} > 0,1$	1,82
IV	Контроль к V серии (8)	340	$218 \pm 6,16$	$0,64 \pm 0,027$ (100%)	$1,109 \pm 0,059$ (100%)	$0,243 \pm 0,023$ (100%)	$480 \pm 3,5$	$1,51 \pm 0,044$ (100%)	$0,564 \pm 0,023$ (100%)	$0,271 \pm 0,09$ (100%)	1,96
V	Гипоксия 45 дней (7)	300	$289 \pm 11,2$	$0,96 \pm 0,043$ (147%) $P_{IV-V} < 0,001$	$0,860 \pm 0,062$ (77%) $P_{IV-V} < 0,02$	$0,240 \pm 0,030$ (98%) $P_{V-IV} > 0,1$	$560 \pm 12,5$	$1,91 \pm 0,084$ (126,5%) $P_{IV-V} < 0,01$	$0,468 \pm 0,052$ (83%) $P_{IV-V} > 0,1$	$0,262 \pm 0,052$ (97,2%) $P_{IV-V} > 0,1$	1,84

ками сердца. Если при пороках вслед за первоначальным уменьшением концентрации норадреналина мы наблюдали прогрессирующее ее падение (<sup>4</sup>, <sup>5</sup>), то при действии высотной гипоксии первоначальное снижение концентрации медиатора сменяется затем постепенным ее увеличением с тенденцией к восстановлению до нормы. При этом содержание медиатора не отличается от контроля. Это положение иллюстрирует рис. 1. На нем представлены концентрации и содержание норадреналина в миокарде у

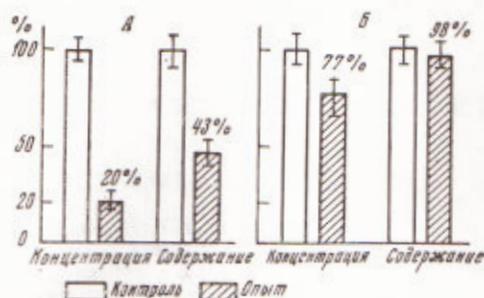


Рис. 1. Содержание и концентрация норадреналина в миокарде крыс: А — в левом желудочке после длительного (3 месяца) существования экспериментального порока, вызванного коарктацией аорты (<sup>5</sup>); Б — в правом желудочке после длительного (на протяжении 2 месяцев) прерывистого действия высотной гипоксии (307 мм рт. ст.). За 100% приняты величины показателей в контроле

крыс при двух рассматриваемых типах гиперфункции сердца. Приведены данные для тех отделов сердца, на которые падает наибольшая нагрузка при каждом типе гиперфункции.

Природу этих различий еще предстоит исследовать, однако уже теперь надо иметь в виду следующее обстоятельство. При гипертрофии миокарда, вызванной пороком, сердце осуществляет гиперфункцию не только длительно, но и непрерывно, так как причина — порок — существует постоянно. Такая непрерывная гиперфункция приводит не только к изнашиванию сердечной мышцы, но, по-видимому, и к изнашиванию ее регуляторного нервного аппарата (<sup>15</sup>, <sup>16</sup>). Результатом такого изнашивания и могут быть изменения симпатической регуляции сердца, упомянутые в начале статьи. В данных исследованиях причина гиперфункции и гипертрофии миокарда — высотная гипоксия — действовала не постоянно, а прерывисто: пребывание в условиях гипоксии чередовалось с пребыванием в условиях нормального атмосферного давления. Такое воздействие вызывало гиперфункцию и гипертрофию сердца, однако, видимо, не приводило к изнашиванию сердечной мышцы и аппарата ее нервной регуляции. Напротив, по-видимому, происходила адаптация симпатического отдела регуляции сердца, которая могла играть существенную роль в поддержании нормальной сократительной функции сердца в условиях высотной гипоксии.

Институт нормальной и патологической физиологии  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
15 VII 1970

Институт биологии развития  
Академии наук СССР  
Москва

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 1, 36 (1965).
- Ф. З. Меерсон, В. И. Капелько и др., Вестн. АМН СССР, № 2, 32 (1968).
- В. И. Капелько, Н. А. Новикова и др., Кардиология, 8, 1, 111 (1968).
- Ф. З. Меерсон, Б. Н. Манухин и др., Патол. физиол. и экск. терап., 1, 32 (1963).
- Ф. З. Меерсон, В. И. Капелько и др., Матер. научн. конф. 1 Московск. мед. инст. им. И. М. Сеченова, М., 1966, стр. 18.
- J. F. Spann, C. A. Childsey et al., Circulat. Res., 17, 312 (1965).
- Е. М. Крохина, М. Г. Пшенникова, Ф. З. Меерсон, Тр. Инст. норм. и патол. физиол. АМН СССР, 13, М., 1970, стр. 41.
- Л. С. Розанова, Патол. физиол. и экск. терап., 5, 49 (1965).
- E. J. Van Liere, J. C. Stickney, Hypoxia, Chicago — London, 1963.
- W. B. Cannon, J. Endocrinol. and Metabol., 2, 171 (1922).
- Л. А. Орбелци, Лекции по физиол. нервн. системы, М., 1935.
- E. F. Woods, J. A. Richardson, Am. J. Physiol., 196, 1, 203 (1959).
- L. Shahab, A. Wollenberger, Acta biol. et med. German., 19, 6, 939 (1967).
- E. G. Krause, A. Wollenberger, Acta biol. et med. German., 19, 381 (1967).
- Ф. З. Меерсон, Гиперфункция, гипертрофия и недостаточность сердца, М., 1968.
- Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова и др., Кардиология, 4, 36 (1970).