

М.О. Кузьменко, В.Б. Павлюченко, Л.В. Тумановська,  
В.Є. Досенко, О.О. Мойбенко

## Співвідношення порушення насосної функції міокарда та його скоротливості за умов $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції серця щурів

*В експериментах на щурах з тривалою активацією (протягом місяця)  $\beta$ -адренергічних рецепторів досліджено комплекс структурно-функціональних перебудов міокарда. Встановлено істотне послаблення насосної функції міокарда: зниження ударного об'єму на 38,50 % ( $P < 0,01$ ), хвилинного об'єму крові – на 42,38 % ( $P < 0,01$ ), фракції викиду – на 35,61 % ( $P < 0,01$ ). Разом з тим підвищувалися кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (у 2 рази,  $P < 0,01$ ) та константа активного розслаблення (на 12,91 %,  $P < 0,05$ ). Ці зміни свідчать про наявність діастолічної дисфункції серця, розвиток якої пов'язаний з накопиченням сполучнотканинних елементів у міокарді та збільшенням його кінцево-діастолічної жорсткості, що в результаті може призвести до порушень насосної функції серця. Досить неочікуваним для нас виявився факт значного зростання скоротливості міокарда не тільки після застосування агоніста  $\beta$ -адренорецепторів, але й через 26 діб після його відміни. Про це свідчить збільшення максимальної швидкості приросту тиску на 49,9 % ( $P < 0,01$ ), а також кінцево-систолічної та максимальної жорсткості міокарда у 2,5 рази ( $P < 0,01$ ) та на 42,53 % ( $P < 0,05$ ) відповідно. Цей феномен можна пояснити компенсаторним збільшенням скоротливої функції міокарда за даних умов, але вона виявляється недостатньою для підтримання адекватної насосної функції серця та, більше того, може призводити до виснаження енергетичних ресурсів серця.*  
*Ключові слова:*  $\beta$ -адренорецептори, скоротливість, насосна функція, серце.

### ВСТУП

Відомо, що  $\beta$ -адренергічна система відіграє важливу роль у модуляції функції міокарда [18]. Завдяки позитивному іно- та хронотропному ефектам вона набуває критичного значення для адаптації серця до змінених умов навантаження, зокрема, при стресі чи фізичному тренуванні. Впродовж декількох секунд організм здатний суттєво підвищити хвилинний об'єм крові (ХОК) для забезпечення належного рівня постачання тканин киснем. Разом з тим функціонування  $\beta$ -адренергічної системи не розраховано на тривале підтримання збільшеної скоротливості серцевого м'яза. У певний момент позитивні адаптивні ефекти  $\beta$ -ад-

ренергічної стимуляції трансформуються у несприятливі фактори розвитку дисфункції міокарда і прогресування серцевої недостатності [12]. Встановлено, що концентрація норадреналіну в крові збільшується після інфаркту міокарда та при серцевій недостатності, що корелює з розвитком дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і є незалежним прогностичним фактором [11].

Ефекти  $\beta$ -адренергічної гіперактивації на функцію серцево-судинної системи досліджуються досить активно [17, 23, 40]. Останнім часом для вивчення цього питання широко використовуються генетичні моделі надекспресії [18] та нокауту [13] генів  $\beta$ -адренорецепторів, а також тривале застосування їх агоністів, зокрема, ізопро-

теренолу (ІЗО) [9, 27, 32, 40]. Крім того, проводиться пошук можливих лікувальних засобів або підходів до корекції станів, що розвиваються внаслідок надмірної  $\beta$ -адренергічної активації [14, 32, 33].

Хронічна активація  $\beta$ -адренергічної системи призводить до зниження щільності  $\beta$ -адренергічних рецепторів, зменшення кількості внутрішньоклітинного месенджера цАМФ, а також обмеження входу іонів кальцію до клітини, що спричинює зменшення інотропних відповідей міокарда [28]. Ці зміни супроводжуються синтезом різноманітних білків у міокарді, зокрема скоротливих протеїнів, які зумовлюють гіпертрофію м'язових волокон, і білків позаклітинного матриксу (колагену, фібрoneктину, ламініну), що сприяє розростанню сполучнотканинних елементів [22]. Сукупність структурних перебудов залежить від балансу білків і відображається на функціональному стані серця, який може характеризуватися збереженням скоротливої функції внаслідок переважного розвитку концентричної гіпертрофії та/або діастолічними порушеннями в результаті зростання жорсткості міокарда [28]. На моделі перфузованих за Лангендорфом сердець показано [9], що застосування відносно великих доз ІЗО погіршувало здатність ЛШ до розслаблення, але систолічна функція при цьому залишалася нормальною. Деякі автори спостерігали порушення систолічної функції [20, 21, 32, 39], проте відмічено і підвищення індексів скоротливості [15]. Більш тривале (протягом 3 міс) введення ІЗО стимулювало прогресування насосної дисфункції ЛШ, зумовлене швидше за все дилатацією порожнини ЛШ, ніж змінами скоротливої функції міокарда [27].

Отже, дані літератури досить суперечливі та не дають повного уявлення про розвиток комплексу структурно-функціональних перебудов міокарда за умов  $\beta$ -адренергічної гіперактивації, та, зокрема, змін основних показників діяльності серця в

умовах функціонування цілого організму. Раніше нами було встановлено, що під впливом введення ІЗО порушується діяльність серця, збільшується співвідношення маси серця до маси тіла щурів та виявляється початок розвитку фібротичних явищ у міокарді [2]. Але яким чином зміни будуть розвиватися у разі відміни дії ІЗО та проявлятися у досить відстрочений термін – невизначено, а саме це може дати підставу для використання засобів корекції для попередження розвитку і трансформації гіпертрофії у прояви серцевої недостатності.

Метою нашої роботи було дослідження впливу  $\beta$ -адренергічної гіперактивації на головні показники діяльності серця (скоротливість, насосну та діастолічну функцію) *in vivo* саме на відстроченому етапі стимуляції  $\beta$ -адренорецепторів, а також встановлення супутніх морфологічних змін.

## МЕТОДИКА

Експерименти було проведено на самицях щурів лінії Вістар, яких було розподілено на дві групи: контрольну та дослідну. До контрольної групи ввійшли щури ( $n=10$ ), яким вводили протягом 7 діб фізіологічний розчин. Тварини дослідної групи ( $n=7$ ) отримували впродовж 7 діб підшкірні ін'єкції ІЗО (5 мг/кг на добу). Після закінчення вказаного терміну тварин утримували за звичайних умов протягом 26 діб. На 34-ту добу після початку ін'єкцій усіх тварин було використано для функціональних і гістологічних досліджень для оцінки ступеня ураження міокарда. Всі експериментальні процедури виконано згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986р. (86/609/ЕЕС).

Щурів анестезували за допомогою уретану (1,25 г/кг, внутрішньоочеревинно), фіксували і препарували праву сонну артерію. Ультрам'ясокристальний катетер 2F

(«Millar Instruments», США) вводили через праву сонну артерію ретроградно у ЛШ, що давало змогу одночасно реєструвати сигнали тиску і об'єму ЛШ з візуалізацією кривих залежності цих показників протягом серцевого циклу [10, 29]. Запис показників кардіогемодинаміки було здійснено у двох режимах: у вихідному стані та за умов тимчасової (протягом 7–10 с) оклюзії черевної порожнистої вени.

За концепцією Suga і Sagawa [35, 36], ЛШ серця можна розглядати як модель, що характеризується змінною у часі жорсткістю (time-varying elastance). Протягом серцевого циклу ЛШ розвиває відповідний об'єму тиск, що описується кривими залежності. В кожній точці серцевого циклу еластичні властивості ЛШ можна оцінити за допомогою жорсткості міокарда (ЖМ), яка збільшується при переході серця з діастолічної фази у систолу. У межах цієї концепції при тимчасовій оклюзії нижньої порожнистої вени або аорти визначають такі показники: кінцево-сistolічне співвідношення тиску і об'єму, кінцево-сistolічна жорсткість міокарда ( $ЖМ_{кc}$ ), максимальне значення жорсткості міокарда ( $ЖМ_{max}$ ), кінцево-діастолічне співвідношення тиску і об'єму, кінцево-діастолічна жорсткість ( $ЖМ_{кд}$ ) [10, 29]. Зазначений підхід дає можливість оцінити максимальний резерв скоротливої активності ( $ЖМ_{max}$  і  $ЖМ_{кc}$ ), що у дослідженнях Меерсона [3] досягалося встановленням значення максимального тиску ЛШ ( $P_{max}$ ) із подальшою можливістю побудови кривої, аналогічної кінцево-сistolічному співвідношенню тиску і об'єму. Індeksi  $ЖМ_{max}$  ( $E_{max}$ ) та  $ЖМ_{кc}$  ( $E_{es}$ ) широко використовуються для оцінки скоротливості міокарда [10, 29, 31, 35, 36]. Вони вказують на ступінь максимального або кінцево-сistolічного стискання міокарда ЛШ, нормалізованого до об'єму шлуночка. Відомо, що вказані індeksi є відносно незалежними від перед- та постнавантаження, збільшуються при позитивних

інотропних впливах і, відповідно, знижуються – при негативних [35].

Для отримання результатів стосовно здатності міокарда до скорочення –  $ЖМ_{кc}$  і  $ЖМ_{max}$ , а також до розтягнення –  $ЖМ_{кд}$  – здійснювали невеликий розріз нижче від мечовидного відростка і реєстрували параметри під час оклюзії черевної порожнистої вени в умовах зниженого притоку крові до серця.

Основними кардіогемодинамічними показниками, які реєструвались у вихідному стані, були: частота серцевих скорочень (ЧСС), кінцево-сistolічний тиск (КСТ), кінцево-діастолічний тиск (КДТ), кінцево-сistolічний об'єм ЛШ (КСО), кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), ударний об'єм (УО), ХОК, фракція викиду, максимальна швидкість наростання і зниження тиску ЛШ  $dP/dt_{max}$ ,  $dP/dt_{min}$  відповідно, константа активного розслаблення ( $\tau$ ) за методом Weiss (1976). Ефективну артеріальну жорсткість, запропоновану Sunagawa [37], можна розрахувати як відношення значення КСТ, отриманого з кривих залежності тиску і об'єму у вихідному стані, до УО.

Співвідношення тиску і об'єму ЛШ аналізували за допомогою програми PVAN 3.6 («Millar Instruments», США) з конвертацією відносних одиниць об'єму (RVU) в абсолютні одиниці об'єму (мікролітри) за допомогою формули (slope 20,25 × RVU – intercept 29,05). Для цього катетер калібрували за об'ємом зануренням його у калібрувальну кювету, яка має декілька циліндричних отворів відомого діаметра та об'єму, наповнених стабілізованою гепарином кров'ю щура.

Для визначення розвитку фіброзу в міокарді, що може відбуватися внаслідок  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції, застосовували метод виявлення сполучної тканини за Ван-Гізеном [5]. Для об'єктивного оцінювання рівня розвитку фібротичних процесів заморожені серця розрізали на чотири час-

тини товщиною 3–4 мм (поперечні зрізи), після чого за допомогою мікротома з кожної частини серця отримували тонкі заморожені зрізи (10–12 мкм), які фіксувалися в 96° етанолі протягом 20 хв та інкубували в насиченому розчині пікринової кислоти протягом однієї години. Надалі послідовно здійснювали такі операції: інкубація в 0,5%-му розчині льодяної оцтової кислоти протягом 10–30 с, інкубація в суміші кислотофуксину та насиченого розчину пікринової кислоти (1:10) протягом 1–2 хв, промивання у дистильованій воді, фіксація в 96° етанолі. Пофарбовані зрізи сканували та отримані цифрові зображення аналізували за допомогою спеціалізованої морфометричної програми ImageJ (“National Institutes of Health”, США).

Результати обробляли статистично з використанням програми Excel 2000 та Origin 7.0. Усі вони представлені як середні арифметичні ( $M$ )  $\pm$  стандартна похибка середньої величини ( $m$ ). Вірогідність різниці середніх значень ( $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ) було визначено за критерієм  $t$  Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування системи реєстрації залежностей тиску і об'єму ЛШ дало змогу встано-

вити чіткі відмінності у функціональному стані сердець щурів дослідної та контрольної груп. В дослідній групі тварин чітко спостерігали перехід форми кривих залежності тиск–об'єм до більш видовжених варіантів, а також зміщення кривих вправо і вгору (рис. 1,б) порівняно з контролем (рис. 1,а). Це свідчить про те, що робота міокарда здійснюється у зміненому діапазоні об'ємів (за зниженого КДО та підвищеного КСО) та при підвищенні мінімального та максимального тиску.

У табл.1 представлені зміни показників в абсолютному значенні. Можна констатувати, що КДО ЛШ був достовірно знижений у середньому на 6,25 % ( $P < 0,05$ ), а КСО мав тенденцію до підвищення. КСТ був підвищений у середньому на 24,92 % ( $P < 0,01$ ), КДТ – у 2,07 рази ( $P < 0,01$ ).

Наші результати, отримані в експериментах з використанням системи реєстрації залежності тиску і об'єму ЛШ у режимі реального часу, вказують на порушення насосної функції у тварин з  $\beta$ -адренергічною гіперстимуляцією. Встановлено, що УО був знижений на 38,50 % ( $P < 0,01$ ), ХОК – на 42,38 % ( $P < 0,01$ ), фракція викиду – на 35,61 % ( $P < 0,01$ ).

Отримані результати узгоджуються з даними Heather та співавт. [19], які за до-

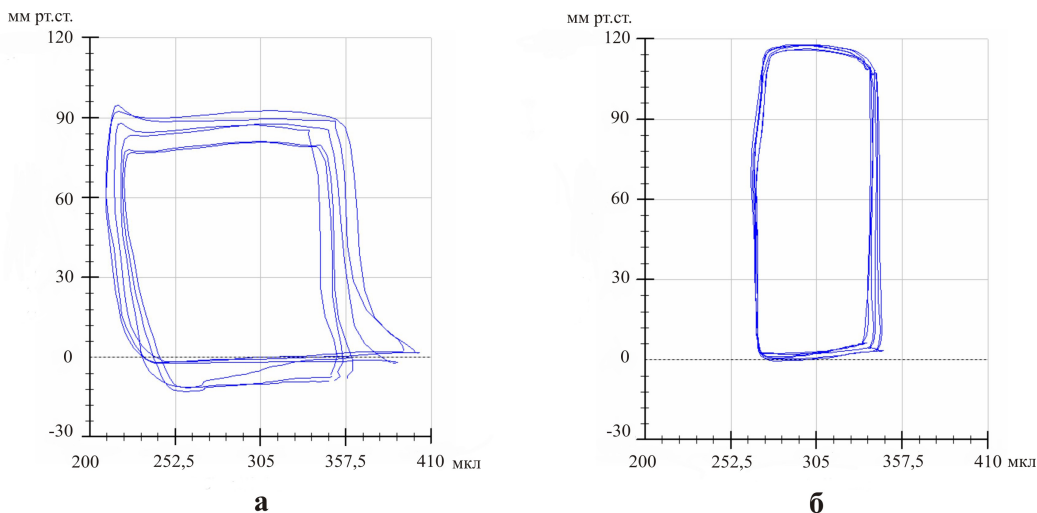


Рис.1. Репрезентативні криві залежності тиску і об'єму в контролі (а) та при застосуванні ізопротеренолу (б). За віссю абсцис – об'єм, за віссю ординат – тиск лівого шлуночка

**Таблиця 1. Основні показники кардіогемодинаміки в контролі та за умов  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції у щурів *in vivo* (M $\pm$ m)**

Показник кардіогемодинаміки	Контроль (n=10)	Дослід (n=7)
Ударний об'єм, мкл	105,59 $\pm$ 5,150	64,94 $\pm$ 4,333**
Фракція викиду, %	27,72 $\pm$ 1,259	17,85 $\pm$ 0,950**
Хвилинний об'єм крові, мл/хв	39,2 $\pm$ 2,38	22,2 $\pm$ 1,66**
Кінцево-сistolічний об'єм, мкл	294,1 $\pm$ 8,5	307,6 $\pm$ 7,18
Кінцево-діастолічний об'єм, мкл	371 $\pm$ 7,3	347,8 $\pm$ 8,56*
Кінцево-сistolічний тиск, мм рт.ст.	91,5 $\pm$ 2,406	114,3 $\pm$ 2,31**
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	2,84 $\pm$ 0,545	5,88 $\pm$ 0,532**
Артеріальна жорсткість, мм рт.ст./мкл	0,96 $\pm$ 0,049	2,14 $\pm$ 0,187**
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	365 $\pm$ 8,5	341 $\pm$ 10,9

Примітка. Тут і в табл. 2, 3 у порівнянні з контролем \*P<0,05, \*\*P<0,01.

помогою магнітно-резонансної томографії показали, що введення ІЗО за аналогічною схемою призводить до зниження фракція викиду на 63 %. Апікальні порушення, що виникали у серцях щурів після застосування ІЗО у цих експериментах, уподібнюються ознакам клінічної картини пацієнтів зі стресорною кардіоміопатією [30], для яких характерною є дисфункція верхівки серця, фіброз, некроз, інфільтрація поліморфно-ядерних лейкоцитів у цю ділянку серця [24].

Погіршення насосної функції міокарда на 3-тю добу застосування ІЗО спостерігалось також в інших дослідженнях при використанні дози 1,2 мг/кг на добу [20, 38], про що свідчило зниження КДО, КСО, УО та ХОК, але фракція викиду при цьому залишалася незмінною. У щурів з ІЗО-індукованою гіперстимуляцією в наших дослідах підвищувався рівень ефективної артеріальної жорсткості на 122,92 % (P<0,01; див. табл. 1), що узгоджується з даними інших авторів [20, 38]. ЧСС у наших експериментах мала тенденцію до зниження, що,

ймовірно, пояснюється зменшенням щільності  $\beta$ -адренорецепторів, послабленням спряження рецептора з G-білком, пригніченням активності аденілатциклази [15, 19].

Відомо, що насосна функція серця значною мірою зумовлена його здатністю до повноцінного розслаблення. Нами виявлено, що  $dP/dt_{min}$  у тварин з  $\beta$ -адренергічною гіперстимуляцією була збільшеною на 36,58 % (P<0,01; табл. 2). Для оцінки порушень діастолічної функції серця доцільно також окрім  $dP/dt_{min}$  проаналізувати КДТ, Тау і жорсткість камери. Нами показано, що за умов  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції КДТ ЛШ був підвищений у 2,07 раза (P<0,01), що підтверджується даними інших авторів [9, 16, 32]. Також у наших дослідах експериментально встановлено збільшення Тау на 12,91 % (P<0,05). Отже, подовжується період активного енергозалежного розслаблення міокарда, в основі якого лежить закачування іонів кальцію до саркоплазматичного ретикулула АТФазою SERCA. Встановлено [20, 38], що тривале застосування

**Таблиця 2. Діастолічна функція в контролі та за умов  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції у щурів *in vivo* (M $\pm$ m)**

Показник кардіогемодинаміки	Контроль (n=10)	Дослід (n=7)
Кінцево-діастолічний тиск, мм рт.ст.	2,84 $\pm$ 0,545	5,88 $\pm$ 0,532**
$dP/dt_{min}$ , мм рт.ст./с	-5911 $\pm$ 237,2	-8073 $\pm$ 350,6**
Константа активного розслаблення, мс	7,90 $\pm$ 0,187	8,92 $\pm$ 0,518*
Кінцево-діастолічна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	0,038 $\pm$ 0,0125	0,068 $\pm$ 0,0054*

ІЗО знижує рівень експресії цього білка, впливаючи таким чином на діастолічну функцію міокарда. Показано [34], що енергозалежний механізм діастолі більш чутливий до нестачі енергетичних ресурсів, і його порушення може відбуватися первинно у тварин без систолічної дисфункції.

Таким чином, нашими дослідями встановлено, що внаслідок  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції жорсткість камери ЛШ, як одна з детермінант діастолічної функції серця, була суттєво підвищеною, про що свідчить зростання коефіцієнта  $JM_{\text{кл}}$  практично вдвічі (з  $0,038 \pm 0,0125$  до  $0,068$  мм рт.ст./мкл  $\pm 0,0054$  мм рт.ст./мкл; див. табл. 2).

Наші комплексні функціональні та морфологічні дослідження дали змогу встановити зв'язок між порушенням діастолічної функції та фібротичними змінами тканини серця. Відомо, що фіброз міокарда є основною детермінантою зміни його жорсткості і призводить до розвитку діастолічної, а також певною мірою систолічної дисфункції ЛШ [7].

Мікроскопія зрізів серця, забарвлених для виявлення колагенових структур, показала, що на 34-ту добу після початку ін'єкцій ІЗО переважно в ендокарді серця щура спостерігалось значне розростання сполучнотканинних волокон, які частково заміщували кардіоміоцити. Водночас у контрольних дослідях таких фібротичних змін міокарда не виявлялося, а накопичення колагенових волокон проявлялося поодинокими дифузними змінами при гістологічному забарвленні препаратів (див. рис. 2).

Застосування агоніста  $\beta$ -адренорецепторів призводило до розвитку як дифузних інтерстиціальних, так і вогнищевих (в ендокарді) фібротичних процесів, що добре узгоджується з даними інших авторів [9, 19, 20, 22, 28, 39]. У відсотковому співвідношенні площа фіброзу в дослідній групі становила  $14,6 \% \pm 1,5 \%$ , а у контрольній –  $2,7 \% \pm 0,9 \%$  відносно площі ЛШ ( $P < 0,05$ ). Таким чином, зона фіброзу у тварин з адренергічною гіперстимуляцією переважала контрольний рівень у 5,5 рази. Найбільш

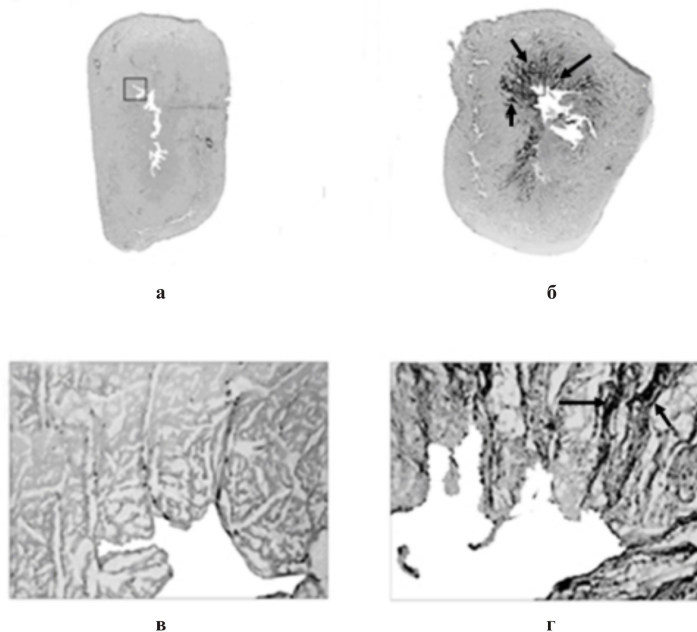


Рис. 2. Зрізи препаратів сердець щурів після забарвлення методом Ван-Гісона, що дає змогу виявити еластинові та колагенові волокна: а – контроль, б – міокард після тривалої  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції, в, г – виділені квадратом ділянки при мікроскопічному дослідженні. Стрілки вказують на зони фіброзу в ендокарді дослідних тварин

виражені фібротичні зміни спостерігались у зоні верхівки серця, що може пояснюватися більшою щільністю  $\beta$ -адренорецепторів [19].

За допомогою специфічного забарвлення деякі автори встановили, що за умов тривалої дії  $\beta$ -адренергічних агоністів акумулюється колаген I та III типу [9, 26]. Цікаво, що колаген I типу є менш здатним до розтягнення, ніж III типу, а, отже їх співвідношення буде певною мірою визначати ступінь  $JM_{\text{кд}}$ . Дані, отримані на мишах лінії C57BL/6, вказують на підвищену частку колагену I типу, який асоціюється з підвищеною  $JM_{\text{кд}}$ , і значно зростає після 11 діб застосування ІЗО (15мг/кг на добу) [41].

Функціональний стан міокарда за умов  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції може бути зумовлений процесом ремоделювання серця, в основі якого лежить загибель кардіоміоцитів та їх заміщення сполучнотканинними елементами (репаративний фіброз), а також активація синтезу колагенових волокон фібробластами (реактивний фіброз), залучення матриксних металопротеїназ, що руйнують еластинові волокна, внаслідок чого зменшується співвідношення еластинових і колагенових волокон, а отже, і збільшується  $JM_{\text{кд}}$ . Існує думка [25], що у окремих тварин некротичні процеси та фібротичне розростання тканини міокарда можуть переважати над розвитком гіпертрофії кардіоміоцитів. У процесах ремоделювання міокарда важливе значення мають реактивні радикали кисню. Показано [40], що в гострій фазі застосування ІЗО вони відіграють скоріше сигнальну роль, активуючи каскад MAP-кіназ, а при тривалій дії розглядаються як фактор

фіброгенезу та впливають на підвищення  $JM_{\text{кд}}$ .

Таким чином, за умов тривалої  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції скоротливі елементи частково заміщуються сполучнотканинними, що призводить до порушення діастолічної і насосної функції міокарда.

У тварин дослідних тварин покращувалися показники скоротливості міокарда  $dP/dt_{\text{max}}$  була підвищеною в середньому на 49,90 % ( $P < 0,01$ ; табл. 3), що збігається з даними Flanagan та співавт. [15]. В інших працях [14, 32, 33] отримано відомості відносно уповільнення процесу ізвольомічного скорочення, що може пояснюватися різними протоколами дослідів (дозуванням і тривалістю дії ІЗО). Оскільки за умов структурних перебудов міокарда під час тривалої активації  $\beta$ -адренергічних сигнальних шляхів слід враховувати геометрію ЛШ, доцільним є пошук більш адекватних показників скоротливої здатності міокарда. Такими нині є  $JM_{\text{кс}}$  і  $JM_{\text{max}}$  [4, 10], які відображають незалежну від умов навантажень скоротливість міокарда. У наших експериментах спостерігалась однонаправлена з  $dP/dt_{\text{max}}$  зміна  $JM_{\text{кс}}$  і  $JM_{\text{max}}$ : збільшення у 2,54 раза ( $P < 0,01$ ) та на 42,53 % ( $P < 0,05$ ) відповідно (див. табл. 3, рис. 3).

Ймовірно, посилення скоротливої здатності тканини серця може бути пов'язано з розвитком компенсаторної гіпертрофії міокарда, посиленням вивільнення норадреналіну з нервових закінчень, а також підвищенням скоротливих відповідей на активацію  $\alpha$ -адренорецепторів міокарда [27]. Деякі автори вказують на те, що власне  $\beta$ -адренергічна активація не пору-

Таблиця 3. Скоротлива здатність міокарда в контролі та за умов  $\beta$ -адренергічної гіперстимуляції у щурів *in vivo* ( $M \pm m$ )

Показник кардіогемодинаміки	Контроль (n=10)	Дослід (n=7)
$dP/dt_{\text{max}}$ , мм рт.ст./с	8335±459,0	12494±821,3**
Кінцево-систолічна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	1,40±0,264	3,55±0,594**
Максимальна жорсткість міокарда, мм рт.ст./мкл	2,21±0,303	3,15±0,323*

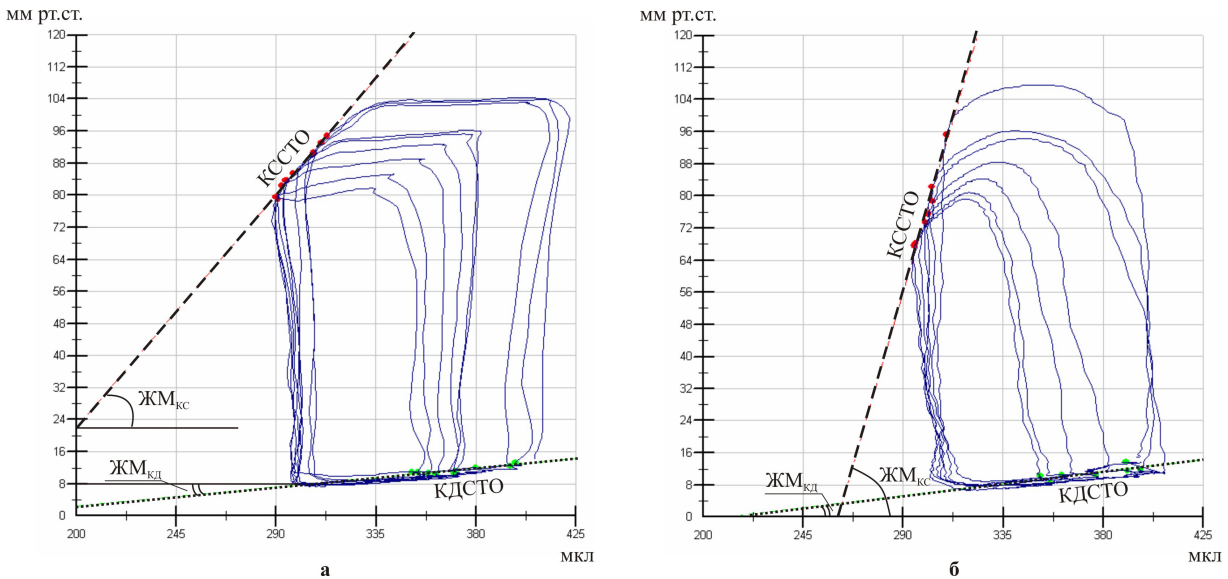


Рис.3. Кінцево-систоличне та кінцево-діастолічне співвідношення тиску і об'єму за умов тимчасової оклюзії порожнистої вени у контролі (а) та при застосуванні ізопроterenолу (б): ЖМ<sub>КС</sub> і ЖМ<sub>КД</sub> – кінцево-систолична і кінцево-діастолічна жорсткість міокарда відповідно. За віссю абсцис – об'єм лівого шлуночка, за віссю ординат – тиск

ше скоротливу функцію міокарда [8], скоріше за все це відбувається внаслідок дилатації порожнини ЛШ на більш пізніх термінах (до 3 міс) застосування ІЗО [27].

Цікаво, що дослідженнями Казьміна [1] було встановлено підвищення індексів скоротливості міокарда за умов тампонади серця на фоні обмеження функціонування механізму Франка-Старлінга. Автор вказує на те, що таке підвищення не забезпечує повної компенсації порушень насосної функції серця, викликаних обмеженням діастолічного розтягнення волокон. Результати нашої роботи дещо перекликаються з даними Казьміна [1], що може свідчити про подібну спрямованість функціонування механізмів регуляції роботи серця при його тампонаді та β-адренергічній гіперстимуляції.

Таким чином, наші результати свідчать про можливу компенсаторну роль підвищення скоротливості міокарда, але за даних умов (при послабленому діастолічному наповненні та підвищеній жорсткості судин) це є недостатнім для відновлення насосної

функції серця до контрольного рівня та може призводити до виснаження енергетичних запасів серця та пришвидшення розвитку його недостатності.

## ВИСНОВКИ

1. Внаслідок тривалої активації β-адренергічних шляхів послаблюється насосна функція серця через порушення його діастолічної функції, що асоціюється з розвитком фібротичних змін ендочарда.

2. Результати морфологічних досліджень вказують на збільшення зони фіброзу у 5,5 раза і зростання ЖМ<sub>КД</sub> тварин з адренергічною гіперстимуляцією.

3. Структурно-функціональні зміни міокарда, які встановлені нами на відстроченому терміні (місяць) після тривалої дії ІЗО, свідчать про можливість виникнення на цьому етапі діастолічної дисфункції міокарда. Водночас підвищувалася скоротливість міокарда, яка розглядається як компенсаторний механізм, що за даних умов не здатний відновити механічну (насосну) функцію серця.



**М.О. Кузьменко, В.Б. Павлюченко,  
Л.В. Тумановская, В.Е. Досенко,  
А.А. Мойбенко**

**СООТНОШЕНИЕ НАРУШЕНИЯ  
НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА  
И ЕГО СОКРАТИМОСТИ В УСЛОВИЯХ  
β-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ  
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА КРЫС**

В экспериментах на крысах с длительной активацией (на протяжении месяца) β-адренергических рецепторов исследован комплекс структурно-функциональных перестроек миокарда. Установлено существенное ослабление насосной функции миокарда: снижение ударного объема на 38,50 % (P<0,01), минутного объема крови – на 42,38 % (P<0,01), фракции выброса – на 35,61 % (P<0,01). Вместе с тем наблюдалось повышение конечно-диастолического давления левого желудочка в 2 раза (P<0,01), увеличение константы активного расслабления на 12,91 % (P<0,05). Эти изменения свидетельствуют о наличии диастолической дисфункции сердца, развитие которой связано с накоплением соединительнотканых элементов в миокарде и увеличением его конечно-диастолической жесткости, что в результате может приводить к нарушениям насосной функции сердца. Достаточно неожиданным для нас оказался факт значительного возрастания сократимости миокарда не только после применения агониста β-адренорецепторов, но и через 26 сут после его отмены. Об этом свидетельствует увеличение максимальной скорости прироста давления на 49,9 % (P<0,01), а также конечно-систолической и максимальной жесткости миокарда в 2,5 раза (P<0,01) и на 42,53 % (P<0,05) соответственно. Этот феномен можно объяснить компенсаторным увеличением сократительной функции сердца в данных условиях, однако она оказывается недостаточной для поддержания адекватной насосной функции сердца и, более того, может приводить к истощению энергетических ресурсов сердца.

Ключевые слова: β-адренорецепторы, сократимость, насосная функция, сердце.

**M.O. Kuzmenko, V.B. Pavlyuchenko,  
L.V. Tumanovs'ka, V.E. Dosenko,  
O.O. Moybenko**

**INTERRELATION BETWEEN CARDIAC PUMP  
FUNCTION DISTURBANCES AND CARDIAC  
CONTRACTILITY AFTER β-ADRENERGIC  
HYPERSTIMULATION IN RATS**

The complex of structural and functional changes of myocardium was investigated in experiments with rats with chronic β-adrenergic activation for 1 month. We observed substantial attenuation of myocardial pump function, particularly reduction of stroke volume by 38,50% (P<0,01), cardiac out-

put by 42,38% (P<0,01), and ejection fraction by 35,61% (P<0,01). Furthermore, 2-fold increase of end-diastolic left ventricular pressure (P<0,01) and rise of active relaxation constant Tau by 12,91% (P<0,05) were observed. This indicates on an impaired diastolic function of the heart that is associated with accumulation of connective tissue elements in myocardium and increase of its end-diastolic stiffness that finally leads to cardiac pump function disturbances. Surprisingly, myocardial contractility was considerably augmented not only after the treatment with β-adrenergic agonist but also on the 26<sup>th</sup> day after drug cessation. This phenomenon is associated with elevation of dP/dt<sub>max</sub> by 49,9% (P<0,01), 2,5-fold increase of end-systolic elastance (P<0,01) as well as maximal myocardial elastance by 42,53% (P<0,05). It can be explained by compensatory influence of increased contractility that nevertheless failed to maintain adequate cardiac pump function and furthermore it may result in depletion of cardiac energy resource.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Казьмин С.Г. Кардиодинамика и сократительная активность миокарда при тампонаде сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1982.
2. Король М.О., Павлюченко В.Б., Тумановська Л.В., Досенко В.С. Дослідження впливу адренергічної гіперактивації на формування кардіогенного депресорного рефлексу у щурів // Фізіол. журн. – 2010. – 56, №2. – С.102–103.
3. Меерсон Ф.З. Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. – М., Медицина, 1965. – 320 с.
4. Мойбенко А.А., Казьмин С.Г., Сагач В.Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Физиол. журн. – 1984. – 30, №3. – С.333–345.
5. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – Л., Медицина, 1955. – 423 с.
6. Свищенко Е.П., Матова Е.А. Диастолическая сердечная недостаточность // Сердеч. недостаточность. – 2009. – №1. – С.47–54.
7. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. – 2004. – №2. – С.82–86.
8. Anwar A., Schlyter K.D., Heger J., Piper H.M., Euler G. Enhanced SERCA2A expression improves contractile performance of ventricular cardiomyocytes of rat under adrenergic stimulation // Pflug. Arch. – 2008. – 457, №2. – P.485–491.
9. Brooks W.W., Conrad C.H. Isoproterenol-induced myocardial injury and diastolic dysfunction in mice: structural and functional correlates // Comp. Med. – 2009. – 59, №4. – P.339–343.

10. Burkhoff D., Mirsky I., Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – **289**, №2. – P.501–512.
11. Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – **311**, №13. – P.819–823.
12. Dorn G.W. II Novel pharmacotherapies to abrogate postinfarction ventricular remodeling // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2009. – **6**, №4. – P.283–291.
13. Eckhart A.D., Koch W.J. Transgenic studies of cardiac adrenergic receptor regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – **299**, №1. – P. 1–5.
14. Ferreira A.J., Oliveira T.L., Castro M.C., Almeida A.P., Castro C.H., Caliaro M.V., Gava E., Kitten G.T., Santos R.A. Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991 // *Life Sci.* – 2007. – **81**, №11. – P.916–923.
15. Flanagan E.T., Buckley M.M., Aherne C.M., Lainis F., Sattar M., Johns E.J. Impact of cardiac hypertrophy on arterial and cardiopulmonary baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in anaesthetized rats // *Exp. Physiol.* – 2008. – **93**, №9. – P.1058–1064.
16. Grimm D., Holmer S.R., Riegger G.A., Kromer E.P. Effects of beta-receptor blockade and angiotensin II type I receptor antagonism in isoproterenol-induced heart failure in the rat // *Cardiovasc. Pathology.* – 1999. – **8**, №6. – P.315–323.
17. Grimm M., Brown J.H. Beta-adrenergic receptor signaling in the heart: role of CAMKII // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – **48**. – №2. – P.322–330.
18. Hata J.A., Williams M.L., Koch W.J. Genetic manipulation of myocardial beta-adrenergic receptor activation and desensitization // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – **37**, №1. – P.11–21.
19. Heather L.C., Catchpole A.F., Stuckey D.J., Cole M.A., Carr C.A., Clarke K. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – **60**, №3. – P.31–39.
20. Kitagawa Y., Yamashita D., Ito H., Takaki M. The reversible effects of isoproterenol-induced hypertrophy on in situ left ventricular function in rat hearts // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – **287**, №1. – P.277–285.
21. Kralova E., Mokran T., Murin J., Stankovicova T. Electrocardiography in two models of isoproterenol-induced left ventricular remodeling // *Physiol. Res.* – 2008. – **57**, Suppl. 2. – P.83–89.
22. Kudej R.K., Iwase M., Uechi M., Vatner D.E., Oka N., Ishikawa Y., Shannon R.P., Bishop S.P., Vatner S.F. Effects of chronic beta-adrenergic receptor stimulation in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – **29**, №10. – P.2735–2746.
23. Lee S., Schwinger R. H., Brixius K. Genetically changed mice with chronic deficiency or overexpression of the  $\beta$ -adrenoceptors – what can we learn for the therapy of heart failure? // *Pflugers Arch.* – 2008. – **455**, №5. – P. 767–774.
24. Lyon A. R., Rees P., Prasad S., Poole-Wilson P. A., Harding S.E. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning // *Cardiovasc. Medicine.* – 2008. – **5**, №1. – P.22–29.
25. Murad N., Tucci P.J. Isoproterenol-induced hypertrophy may result in distinct left ventricular changes // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2000. – **27**, №5–6. – P.352–357.
26. Nakajima-Takenaka C., Zhang G.X., Obata K., Tohne K., Matsuyoshi H., Nagai Y., Nishiyama A., Takaki M. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – **297**, №5. – P.1736–1743.
27. Osadchii O.E., Norton G. R., McKechnie R., Deftereous D., Woodiwiss A. J. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation // *Amer. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* – 2007. – **292**, №4. – P.1898–1905.
28. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained  $\beta$ -adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects // *Heart Fail. Rev.* – 2007. – **12**, №1. – P.66–86.
29. Pacher P., Nagayama T., Mukhopadhyay P., Bötkai S., Kass D.A. Measurement of cardiac function using pressure–volume conductance catheter technique in mice and rats // *Nat. Protoc.* – 2008. – **3**, №9. – P.1422–1434.
30. Satoh H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. – In: *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure/ Ed. Kodama K.* – Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990. – P.56–64.
31. Segers P., Georgakopoulos D., Afanasyeva M., Champion H.C., Judge D.P., Millar H.D., Verdonck P., Kass D.A., Stergiopoulos N., Westerhof N. Conductance catheter-based assessment of arterial input impedance, arterial function, and ventricular-vascular interaction in mice // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – **288**, №3. – H1157–1164.
32. Serra A.J., Santos M.H., Boclíni D.S., Antfônio E.L., Levy R.F., Santos A.A., Higuchi M.L., Junior J.A., Magalhães F.C., Vagaña V.G., Krieger J.E., Tucci P.J. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained beta-adrenergic hyperactivity // *J. Physiol.* – 2010. – **588**, №13. – P.2431–2442.
33. Song Y.H., Li B.S., Chen X.M., Cai H. Ethanol extract from *Epimedium brevicornum* attenuates left ventricular dysfunction and cardiac remodeling through down-

- regulating matrix metalloproteinase-2 and -9 activity and myocardial apoptosis in rats with congestive heart failure // *Int. J. Mol. Med.* – 2008. – **21**, №1. – P.117–124.
34. Spindler M., Saupe K.W., Christe M.E., Sweeney H.L., Seidman C.E., Seidman J.G., Ingwall J.S. Diastolic dysfunction and altered energetics in the alpha-MHC403/+ mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* – 1998. – **101**, №8. – P.1775–1783.
35. Suga H. Ventricular energetics // *Physiol. Rev.* – 1990. – **70**, №2. – P.247–277.
36. Suga H. How we view systolic function of the heart: Emax and PVA. – In: *Systolic and diastolic function of the heart*/ Ed. Ingels N.B. – Amsterdam: IOS Press and Ohmsha. – 1995. – P.215–225.
37. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle // *Circulat. Res.* – 1985. – **56**, №4. – P.586–595.
38. Takeshita D., Shimizu J., Kitagawa Y., Yamashita D., Tohne K., Nakajima-Takenaka C., Ito H., Takaki M. Isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts: does short-term treatment correspond to long-term treatment? // *J. Physiol. Sci.* – 2008. – **58**, №3. – P.179–188.
39. Webb I.G., Nishino Y., Clark J.E., Murdoch C., Walker S.J., Makowski M.R., Botnar R.M., Redwood S.R., Shah A.M., Marber M.S. Constitutive glycogen synthase kinase-3 $\alpha$ / $\beta$  activity protects against chronic  $\beta$ -adrenergic remodelling of the heart // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – **87** №3. – P.494–503.
40. Zhang G.X., Kimura S., Nishiyama A., Shokoji T., Rahman M., Yao L., Nagai Y., Fujisawa Y., Miyatake A., Abe Y. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats // *Ibid.* – 2005. – **65** №1. – P.230–238.
41. Zhang G.X., Ohmori K., Nagai Y., Fujisawa Y., Nishiyama A., Abe Y., Kimura S. Role of AT1 receptor in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and oxidative stress in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2007. – **42**, №4 – P.804–811.

*In-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
*Kuzmenko@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до редакції 16.11.2010*