

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ДОЗИРОВАННЫМ ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ НА ФУНКЦИЮ МИОКАРДА КРЫС

Поступила 15.12.08

На изолированных сердцах крыс контрольной группы и группы, подвергавшейся в течение шести недель регулярным физическим нагрузкам (принудительное плавание), изучали сократительную функцию сердца, стойкость миокарда к нарушениям, обусловленным ишемией-реперфузией, а также зависимость развиваемого и конечно-диастолического давления в левом желудочке от растяжения миокарда (путем дозированного увеличения объема полиэтиленового баллончика, введенного в желудочек). Показано, что адаптация к регулярным дозированным физическим нагрузкам оказывает позитивное влияние на функциональное состояние миокарда левого желудочка и его сократительную функцию. Это проявлялось в усилении сократительной активности, уменьшении кислородной стоимости работы и увеличении стойкости к повреждениям при ишемии-реперфузии. Кроме того, регулярные физические тренировки обуславливали повышение стойкости миокарда левого желудочка к растяжению. Так, плато кривой Франка–Старлинга у тренированных крыс было достоверно большим по сравнению с таковым у контрольных животных; при этом жесткость миокарда левого желудочка была значительно меньшей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокард, сократительная активность, ишемия-реперфузия, реакция Франка–Старлинга, дозированные физические нагрузки.

ВВЕДЕНИЕ

Адаптация к умеренным физическим нагрузкам является хорошо известным способом улучшения общего состояния здоровья и поддержания его на должном уровне. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований подтверждают, что среди людей, ведущих малоподвижный образ жизни, инфаркты и развитие сердечной недостаточности случаются гораздо чаще, чем у физически активных индивидуумов. Поэтому регулярные физические упражнения являются важнейшим (причем вполне доступным) профилактическим приемом, препятствующим развитию патологий сердечно-сосудистой системы. Кроме повышенной сопротивляемости кардиологическим заболеваниям, сердца физически активных людей имеют лучшие шансы на реабилитацию после инфаркта и рас-

стройств коронарного кровообращения [1, 2]. Хотя польза систематических физических упражнений известна с древних времен и, в общем, никем не оспаривается, конкретные механизмы их позитивного влияния на сердечно-сосудистую систему на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Настоящая работа положила начало серии комплексных экспериментальных исследований влияния регулярных физических тренировок на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Общая задача этих исследований состоит в выяснении клеточных и молекулярных механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам, а также участия в указанных адаптационных сдвигах механизмов центральной регуляции кровообращения. Целью нашей работы было выявление влияний адаптации к дозированным физическим нагрузкам на функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца крыс. Кроме того, результаты данной работы, в которой оценивались интегральные характеристики миокарда, должны были служить контролем функционально-

¹ Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев (Украина).

Эл. почта: talanov@biph.kiev.ua (С. А. Таланов).

го состояния сердца тренированных крыс. Предполагалось, что по результатам описываемых экспериментов можно будет оценить адекватность этой модели для дальнейших исследований.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Вистар. В каждой из двух экспериментальных серий исследовались две группы животных. В первую группу каждой серии, которая служила контролем, входили крысы, содержащиеся в виварии на общем режиме. Вторую группу составили животные, в течение шести недель подвергавшиеся дозированному физическим нагрузкам (далее – тренированные животные). Тренировочные нагрузки обеспечивались путем принудительного плавания животных в ванне с водой температурой 32–34 °С. Ежедневные тренировки проводились пять дней в неделю на протяжении шести недель. Таким образом, цикл включал в себя 30 дней с сеансами тренировок и 12 дней отдыха. Первый сеанс тренировки длился 2 мин; длительность каждого последующего сеанса до 25-го дня увеличивалась на 4 мин, и, следовательно, в упомянутый день она составляла 74 мин. Во все последующие дни цикла длительность сеансов принудительного плавания равнялась 75 мин. На 43-й день животных брали в опыт.

Крыс декапитировали; после вскрытия грудной полости сердце изымали и для временной остановки сокращений помещали в холодный (5 °С) раствор Кребса–Хензеляйта. Затем изолированное сердце подвешивали за аорту на металлической канюле в термостатированной камере. Коронарные сосуды перфузировали ретроградно через аорту модифицированным раствором Кребса–Хензеляйта следующего состава (в миллимолях на 1 л): NaCl – 118.0, KCl – 4.7, MgSO₄ – 1.2, NaHCO₃ – 24.0, KH₂PO₄ – 1.2, глюкоза – 10.0, CaCl₂ – 2.5 (pH 7.4), насыщенным карбогеном (95 % O₂ + 5 % CO₂). Постоянное давление перфузии составляло 75–80 мм рт. ст., температура раствора – 37 °С. Через ушко в полость ЛЖ вводили полиэтиленовый баллончик, соединенный с тензодатчиком, что позволяло измерять давление в желудочке.

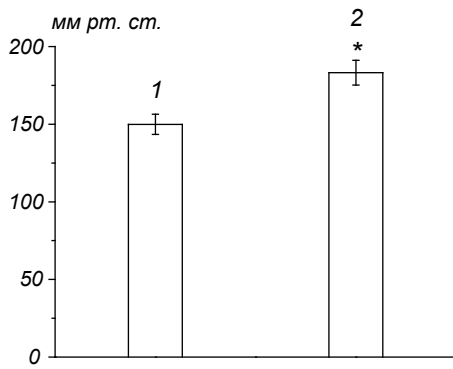
В первой экспериментальной серии (возраст крыс шесть месяцев) мы регистрировали значения конечного диастолического и развиваемого (максимального) давлений, обеспечиваемых сокращениями миокарда ЛЖ изолированного сердца (КДД

и РД соответственно), коронарный поток и кислородную стоимость работы миокарда. Последний параметр рассчитывался как разность парциального давления кислорода в притекающем и оттекающем растворах, деленная на произведение РД и частоты сердечных сокращений; данное произведение является характеристикой работы, совершаемой миокардом. Парциальное давление O₂ в пробах растворов определяли при помощи газоанализатора (BSM Mk, «Radiometer», Дания). После этого производили тотальную ишемизацию сердца в течение 30 мин с последующей реперфузией. Перечисленные выше параметры регистрировали на протяжении 40-минутного периода реперфузии. Контрольная группа в данной серии состояла из девяти крыс, а группа с дозированными физическими нагрузками – из семи.

Во второй серии экспериментов (возраст крыс 12 месяцев) регистрировали РД и КДД при дозированной нагрузке сердца путем увеличения объема баллончика в полости ЛЖ. Исследовали зависимость диастолической жесткости миокарда и силы сокращения ЛЖ от его предварительного растяжения. Для этого после начального растяжения ступенчато увеличивали объем баллончика в желудочке с шагом 33 мкл и графически изображали зависимость КДД и РД от предварительного растяжения ЛЖ, получая кривую Франка–Старлинга. Кроме того, рассчитывали диастолическую жесткость миокарда как отношение значений прироста диастолического давления и увеличения объема баллончика. Количество контрольных и тренированных животных в группах составляло восемь и пять соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии экспериментов у контрольных животных РД составляло в среднем 149.9 ± 6.5 , у тренированных – 183.2 ± 8.0 мм рт. ст. (различие достоверно, $P < 0.01$; рис. 1). Это указывает на отчетливое положительное влияние адаптации к регулярным мышечным нагрузкам на сократительную функцию миокарда – среднее значение РД у тренированных крыс оказалось примерно на 22 % выше, чем у контрольных. Возрастание РД сопровождалось некоторым увеличением коронарного потока (у контрольных крыс – в среднем 10.8 ± 1.4 , у животных после курса дозированных физических нагрузок – 12.3 ± 1.8 мл/мин; $P > 0.05$). Кроме того, степень повреждения сердец тренированных

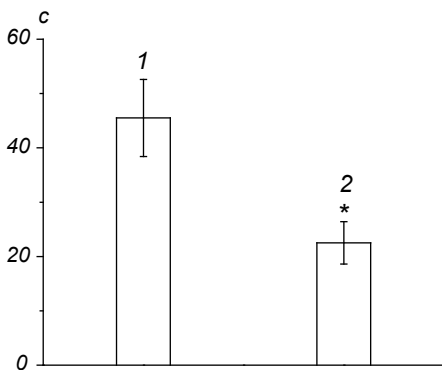


Р и с. 1. Давление, развиваемое левым желудочком изолированного сердца.

1 – у контрольных крыс, 2 – у животных с регулярными дозированными физическими нагрузками. * $P < 0.01$ по отношению к контролю.

Р и с. 1. Тиск, що розвивався лівим шлуночком ізолюваного серця.

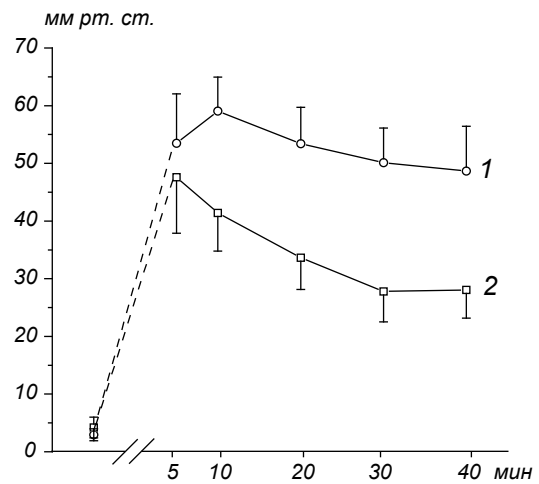
животных, обусловленная ишемией-реперфузией, была заметно меньше. Так, после 30 мин ишемизации латентный период инициации сердечных сокращений, измеряемый от момента начала реперфузии, у контрольных крыс составлял в среднем 44.5 ± 7.1 , а у тренированных – 22.5 ± 3.9 с, т. е. разница была двукратной ($P < 0.05$; рис. 2). Среднее значение КДД через 5 мин реперфузии у контрольных крыс равнялось 53.5 ± 8.6 , а у тренированных – 47.6 ± 9.7 мм рт. ст. ($P > 0.05$; рис. 3). Через 40 мин реперфузии соответствующая разница достигала уровня статистической достоверно-



Р и с. 2. Латентный период инициации сердечных сокращений после прекращения ишемизации изолированного сердца.

* $P < 0.05$ по отношению к контролю. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 2. Латентний період ініціації серцевих скорочень після припинення ішемізації ізолюваного серця.



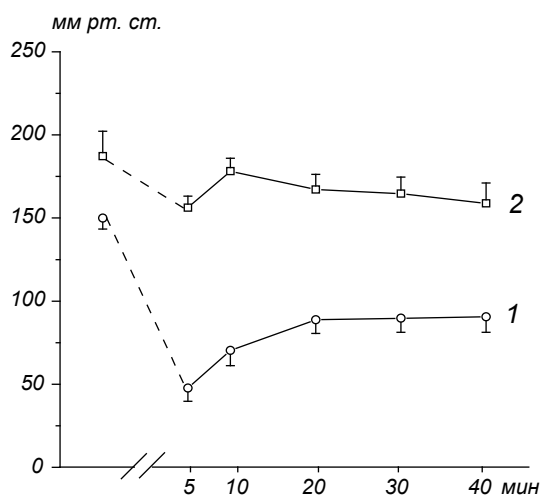
Р и с. 3. Динамика конечного диастолического давления (мм рт. ст.) в пределах периода реперфузии (мин) после 30-минутной тотальной ишемии.

Разрыв оси соответствует периоду ишемизации; исходное значение давления указано до разрыва. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 3. Динаміка кінцевого діастолічного тиску (мм рт. ст.) у межах періоду реперфузії (хв) після 30-хвилинної тотальної ішемії.

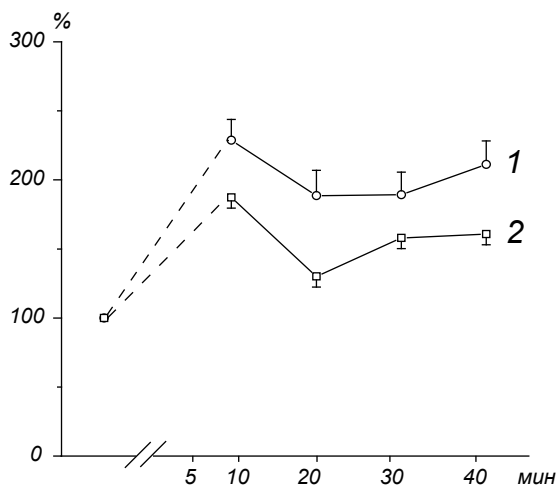
сти (48.6 ± 5.7 и 28.1 ± 4.9 мм рт. ст. у контрольных и тренированных животных соответственно; $P < 0.05$). Что же касается РД, то тут результаты оказались неоднозначными. У трех тренированных животных уменьшение этого показателя после ишемии существенно не отличалось от такового в контрольной группе, тогда как у четырех оно было достоверно меньшим. Так, через 5 мин реперфузии РД снижалось относительно исходных значений у контрольных крыс на 68.2, а у четырех тренированных – всего на 14.7 %, и средние значения данного параметра составляли 47.7 ± 8.0 и 156.2 ± 7.0 мм рт. ст. соответственно ($P < 0.001$; рис. 4). При этом увеличение кислородной стоимости работы сердца после ишемии по сравнению с контролем было значительно меньшим у тех же самых четырех животных. Через 5 мин реперфузии названный показатель в контрольной и тренированной группах увеличивался на 128.7 ± 15.1 и 87.3 ± 7.7 % соответственно ($P < 0.05$; рис. 5). На рис. 4 и 5 данные по трем животным без положительного эффекта тренировок не приведены.

Во второй серии экспериментов в обеих группах животных дозированное растяжение ЛЖ обуславливало увеличение РД. Максимальное давление



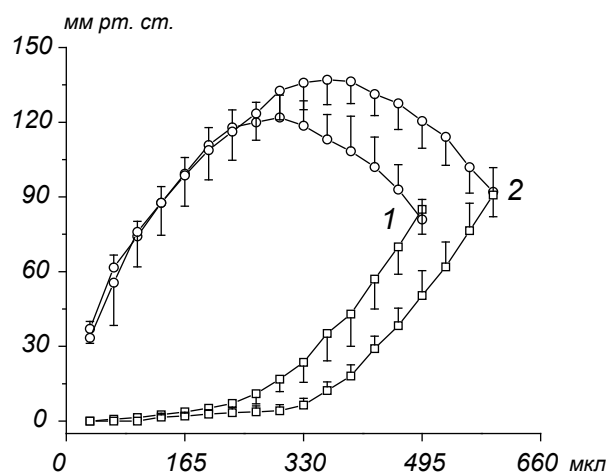
Р и с. 4. Динамика давления, развиваемого левым желудочком (мм рт. ст.) в пределах периода реперфузии (мин). Обозначения те же, что и на рис. 1 и 3.

Р и с. 4. Динаміка тиску, що розвивався лівим шлуночком (мм рт. ст.) у межах періоду реперфузії (хв).



Р и с. 5. Нормированные значения кислородной стоимости работы (%; за 100 % принята контрольная величина) в пределах периода реперфузии (мин). Обозначения те же, что и на рис. 1 и 3.

Р и с. 5. Нормовані значення кисневої вартості роботи (%; за 100 % прийнята контрольна величина) у межах періоду реперфузії (хв).



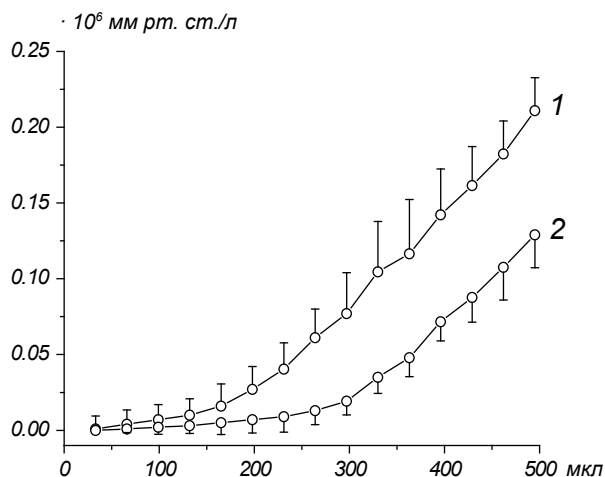
Р и с. 6. Зависимость значений конечного диастолического (квадратики) и развиваемого левым желудочком (кружочки) давления (мм рт. ст.) от его объемной нагрузки (мл). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 6. Залежність значень кінцевого діастолічного тиску (квадратики) і тиску, що розвивається лівим шлуночком (кружечки; мм рт. ст.), від його об'ємного навантаження (мл).

при этом у контрольных крыс составляло в среднем 121.9 ± 9.1 , а у тренированных – 137.1 ± 9.9 мм рт. ст. ($P > 0.05$). Такое значение у контрольных и тренированных крыс достигалось в условиях различной дополнительной нагрузки объемом – 297 и 363 мкл соответственно. С дальнейшим увеличением объема баллончика, находящегося в ЛЖ, РД начинало падать в результате перерастяжения миокарда. Параллельно возрастало КДД, которое достигало значений РД при различных средних значениях дополнительного увеличения объема баллончика (на 495 и 594 мкл в упомянутых группах соответственно; рис. 6). Подобные сдвиги обуславливались тем, что у тренированных крыс жесткость миокарда была меньшей. Так, при дополнительной нагрузке объемом 495 мкл жесткость миокарда ЛЖ у контрольных животных составляла $(2.11 \pm 0.22) \cdot 10^5$, а у тренированных – $(1.29 \pm 0.21) \cdot 10^5$ мм рт. ст./л ($P < 0.05$; рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты указывают на то, что регулярные дозированные физические нагрузки оказывают положительное влияние на функциональное состояние миокарда. При этом наблюдаются не только улучшение его сократительной функции, но



Р и с. 7. Зависимость диастолической жесткости миокарда ($\cdot 10^6$ мм рт. ст./л) от объемной нагрузки на левый желудочек (мкл).

Обозначения те же, что и на рис. 1 и 6.

Р и с. 7. Залежність діастолічної жорсткості міокарда ($\cdot 10^6$ мм рт. ст./л) від об'ємного навантаження на лівий шлуночок (мкл).

и заметное увеличение стойкости по отношению к негативным влияниям ишемии-реперфузии.

Существенное уменьшение коронарного кровотока и последующее его восстановление (путем реперфузии и реоксигенации) могут сопровождать ряд состояний организма. Так, постишемическая реперфузия сердца происходит после хирургического или медикаментозного возобновления кровотока в магистральных коронарных артериях в случаях приостановления такого кровотока. Реоксигенация миокарда после более или менее длительного периода гипоксии наблюдается и в естественных условиях — после значительных физических нагрузок или выраженной стрессорной реакции, а также после устранения некоторых патологических состояний систем дыхания и кровообращения.

Еще недавно основным патогенным фактором, влияющим на миокард (как, впрочем, и на нервную ткань), считалась ишемия, а инициация реперфузии расценивалась как прекращение действия повреждающего влияния ишемии и начало репаративного этапа. Однако в последнее время накопилось большое количество фактов, свидетельствующих о том, что существенные нарушения сердечной деятельности и системного кровообращения развиваются уже после восстановления кровоснабжения миокарда [3]. В многочисленных экспериментах было показано, что важными звеньями механизма

реперфузионного повреждения сердца являются патогенные факторы, обусловленные так называемыми кальциевым и кислородным парадоксами [4]. В целом же в основе патологического действия ишемии и последующей реперфузии на кардиомиоциты лежат изменения процесса энергетического обеспечения этих клеток, состава и структуры клеточных мембран, активности ферментов, сдвиги электрофизиологических параметров, расстройство механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, а также сбой генетической программы элементов миокарда и процессов ее реализации.

Наши данные, полученные в экспериментах с дозированным растяжением миокарда ЛЖ, подтверждают положительное влияние адаптации к регулярным физическим нагрузкам на сократительную функцию сердца. Миокард ЛЖ тренированных животных значительно лучше выдерживал дополнительное растяжение. Фаза плато кривой Франка–Старлинга у них была заметно более продолжительной, чем у контрольных крыс. В данном случае наклон кривой зависимости КДД от предварительного растяжения был менее крутым, что обусловливалось значительно меньшей жесткостью сердечной мышцы. Все это еще раз свидетельствует о том, что регулярные физические тренировки положительно влияют на сократительную функцию миокарда, причем улучшаются и систолическая, и диастолическая функции сердца.

Диастолической функции сердца в последние десятилетия уделяется повышенное внимание. Все больше появляется данных о роли нарушения дилатации ЛЖ в возникновении и развитии хронической сердечной недостаточности [5, 6]. В основе кровезаполнения ЛЖ лежат его активное расслабление и податливость [7]. Этот сложный многоступенчатый процесс находится под влиянием многих факторов, определяющих сопротивление заполнению желудочка [8]. Расслабление желудочка обусловлено энергозависимой актин-миозиновой диссоциацией и растяжением эластичных структур миокарда [9]. В свою очередь, скорость диссоциации зависит от аффинности тропонина к ионам кальция и концентрации Ca^{2+} в свободном пространстве вокруг миофиламентов. Кроме того, податливость миокарда связана с уровнем предварительной нагрузки ЛЖ, механическими свойствами кардиомиоцитов и соединительнотканной стромы, а также с геометрией желудочка.

Таким образом, нами была продемонстрирована способность миокарда тренированных крыс раз-

вивать повышенную силу сокращений, что проявлялось в увеличении развиваемого давления. Это может, по крайней мере частично, компенсировать уменьшение сократительной функции, обусловленное ишемией. Наши результаты согласуются с данными об увеличении максимальной изометрической силы сокращений, развиваемой трабекулами ЛЖ тренированных крыс до и после ишемии-реперфузии [10].

Доступные литературные данные относительно механизмов защитного влияния систематических тренировок на сердечно-сосудистую систему неоднозначны. Одной из причин позитивного влияния систематических физических упражнений на функцию сердца может быть активация антиоксидантной системы сердечной мышцы. Известно, что увеличение потребления кислорода сердечной мышцей во время физических нагрузок усиливает образование реактивных форм кислорода (РФК). Увеличение уровней РФК является пусковым механизмом активации антиоксидантной системы, защищающей миокард при остром оксидативном стрессе. Повышенная устойчивость сердца к ишемически-реперфузионным повреждениям, наблюдаемая после регулярных тренировок, связана, по всей видимости, именно с усилением активности антиоксидантной системы [11]. С другой стороны, РФК участвуют в клеточной сигнализации; это обуславливает необходимость весьма точной регуляции их уровня (чтобы концентрация РФК была достаточной для обеспечения адекватности регуляции, но не избыточной, оказывающей повреждающее действие) [12].

Однако не во всех исследованиях, в которых измерялась активность антиоксидантных ферментов, обнаруживалось усиление работы антиоксидантной системы у тренированных крыс. Моран и соавт. [13], наоборот, наблюдали снижение уровней глутатионредуктазы, а также общей и митохондриальной супероксиддисмутаз после ишемии-реперфузии сердца. Поэтому упомянутые авторы пришли к выводу, что повышенная устойчивость к ишемически-реперфузионным повреждениям обусловлена не усилением антиоксидантной защиты, а повышением уровня экспрессии белков теплового шока HSP, индуцированным тренировками. Следует упомянуть, однако, что в экспериментах с кратковременным трехдневным циклом тренировок устойчивость миокарда к умеренной ишемизации и последующей реперфузии повышалась, но экспрессия HSP не увеличивалась [15].

Наши данные об уменьшении кислородной стоимости работы сердца при адаптации к регулярным физическим нагрузкам могут указывать на возможность причастности к этому эффекту и такого фактора, как модификационные процессы в дыхательной цепи митохондрий. Роль упомянутого механизма требует дальнейших исследований. Уменьшение кислородной стоимости работы миокарда может быть связано с усилением антиоксидантной защиты дыхательной цепи у тренированных крыс.

Таким образом, адаптация к регулярным дозированным физическим нагрузкам оказывает существенное позитивное влияние на интегральные характеристики функционального состояния миокарда ЛЖ. Это проявляется в усилении сократительной активности миокарда, уменьшении кислородной стоимости его работы, улучшении диастолической функции ЛЖ и усилении стойкости к ишемически-реперфузионным повреждениям. Полученные результаты указывают на возможность использования данной модели для дальнейших исследований механизмов адаптации к физическим нагрузкам и влияния такой адаптации на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (в частности, на функционирование систем, реализующих контроль этого состояния).

С. О. Таланов¹, В. О. Бурый, В. Ф. Сагач¹

ВПЛИВ АДАПТАЦІЇ ДО ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА ФУНКЦІЮ МІОКАРДА ЩУРІВ

¹Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ (Україна).

Резюме

На ізольованих серцях щурів контрольної групи і групи, яку протягом шести тижнів піддавали регулярним фізичним навантаженням (примусове плавання), вивчали скоротливу функцію серця, стійкість міокарда до порушень, зумовлених ішемією-реперфузією, а також залежність тиску, що розвивався, та кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку від розтягнення міокарда (внаслідок дозованого збільшення об'єму поліетиленового балончика, введенного в шлуночок). Показано, що адаптація до регулярних дозованих фізичних навантажень справляє позитивний вплив на функціональний стан міокарда лівого шлуночка та його скоротливу функцію. Це проявлялось у посиленні скоротливої активності, зменшенні кисневої вартості роботи та збільшенні стійкості до пошкоджень при ішемії-реперфузії. Крім того, регулярні фізичні тренування зумовлювали

підвищення стійкості міокарда лівого шлуночка до розтягнення. Так, плато кривої Франка–Старлінга у тренуваних щурів було вірогідно більшим порівняно з таким у контрольних тварин; при цьому жорсткість міокарда лівого шлуночка була значно меншою.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. N. Morris, M. G. Everitt, R. Pollard, et al., "Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease," *Lancet*, **2**, No. 8206, 1207-1210 (1980).
2. P. A. Rechnitzer, H. A. Pickard, A. V. Paivio, et al., "Long-term follow-up study of survival and recurrence rates following myocardial infarction in exercising and control subjects," *Circulation*, **45**, No. 4, 853-857 (1972).
3. F. Diederichs, H. Wittenberg, and U. Sommerfeld, "Myocardial cell damage and breakdown of cation homeostasis during conditions of ischemia and reperfusion, the oxygen paradox, and reduced extracellular calcium," *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **28**, No. 3, 139-148 (1990).
4. Л. И. Ольбинская, П. Ф. Литвицкий, *Коронарная и миокардиальная недостаточность. Патофизиология, диагностика, фармакотерапия*, Медицина, Москва (1986).
5. D. L. Brutsaert, "Diagnosing primary diastolic heart failure," *Eur. Heart J.*, **21**, No. 2, 94-96 (2000).
6. R. S. Vasan and D. Levy, "Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria," *Circulation*, **101**, No. 17, 2118-2121 (2000).
7. W. C. Little and T. R. Downes, "Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance," *Prog. Cardiovascul. Dis.*, **32**, No. 4, 273-290 (1990).
8. E. J. Eichhorn, J. E. Willard, L. Alvered, and A. S. Kimetall, "Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure?" *Circulation*, **85**, No. 6, 2132-2139 (1992).
9. L. H. Opie, "Mechanisms of cardiac contraction and relaxation," in: *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, D. P. Zipes, P. Libby, R. Bonow, and E. Braunwald (eds.), Elsevier, Philadelphia (2005), pp. 457-489.
10. H. Hwang, P. J. Reiser, and G. E. Billman, "Effects of exercise training on contractile function in myocardial trabeculae after ischemia-reperfusion," *J. Appl. Physiol.*, **99**, No. 1, 230-236 (2005).
11. M. Moran, J. Delgado, B. Gonzalea, et al., "Responses of rat myocardial antioxidant defenses and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training," *Acta Physiol. Scand.*, **180**, No. 2, 157-166 (2004).
12. P. S. Brookes, "Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle," *Am. J. Physiol. – Cell Physiol.*, **287**, No. 4, C817-C833 (2004).
13. M. Moran, I. Blazquez, A. Saborido, and A. Megias, "Antioxidants and ecto-5'-nucleotidase are not involved in the training-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury," *Exp. Physiol.*, **90**, No. 4, 507-517 (2005).
14. K. L. Hamilton, S. K. Powers, T. Sugiura, and S. Kim, "Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins," *Am. J. Physiol. – Heart and Circ. Physiol.*, **281**, No. 3, H1346-H1352 (2001).