

# ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ В БЕЛКОВОМ И НУКЛЕИНОВОМ ОБМЕНЕ В МИОКАРДЕ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

О. Б. Святкина

Лаборатория патофизиологии (зав. — проф. Л. М. Гольбер) Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (Москва)

По данным Ю. И. Кардакова (1963), тиреотоксикоз является одной из наиболее частых причин сердечно-сосудистых расстройств. Совершенно очевидно, что рациональная терапия не может не учитывать интимных нарушений метаболизма миокарда. Однако многие стороны патогенеза таких нарушений недостаточно изучены. Л. М. Гольбер и В. И. Кандрор (1966) рассматривают нарушения пластического обеспечения сократительной функции миокарда как причину недостаточности сердца при тиреотоксикозе. В основе этого нарушения, по их мнению, лежит воздействие тиреоидных гормонов на окислительное фосфорилирование в митохондриях. Ряд исследователей считает, что биохимические изменения, наблюдаемые в миокарде при тиреотоксикозе, являются лишь следствием раннего воздействия тиреоидных гормонов на протеосинтез (Tata, Г. К. Парсаданян).

Мы изучали синтез белка по включению глицина  $1\text{-C}^{14}$  в суммарный белок и сократительный белок миокарда — актомиозин, а также синтез нуклеиновых кислот по включению  $\text{P}^{32}$  в РНК субклеточных фракций миокарда на стадиях развития тиреоидного токсикоза.

Опыты проводили на кроликах-самцах весом 2,5—3,2 кг. Животные одной группы служили контролем (К), а остальные в течение 7, 14, 28 дней (Т-7, Т-14, Т-28) получали тиреоидин по специальной схеме, обеспечивающей выраженную (не менее 25%) потерю веса к 28-му дню опыта, резкую тахикардию и другие признаки клинического тиреотоксикоза. За 24 часа до забоя кроликам всех групп вводили внутривенно глицин  $1\text{-C}^{14}$  из расчета 10 000 имп/мин/г веса. Сердце извлекали под эфирным наркозом, освобождали от крови, отсекали левый желудочек и осаждали белок. Осажденный и пересаженный спирт, смесью спирта и эфира и эфиром. Сухой белок растирали в ступке в тонкий порошок, который по 10 мг наносили на мишени.

Актомиозин выделяли по И. И. Иванову с некоторыми модификациями.

При исследовании нуклеинового обмена применялась 4-часовая метка РНК радиоактивным фосфором  $\text{P}^{32}$  из расчета 500 мккюри на кг веса. Ткань левого желудочка промывали 0,14 М NaCl с додецилсульфатом натрия до 0,5%. Просушенную навеску ткани измельчали и гомогенизировали на холоду в сахарозном растворе (0,25 М сахарозы, 0,003 М  $\text{CaCl}_2$ , 0,05 М трис) 1 : 10. Ядра и рибосомы выделяли с помощью дифференциального центрифугирования по методу, описанному Di Girolamo. РНК из цельного гомогената, ядерной и рибосомальной фракций миокарда выделяли по методу Tata и Widnell. О количестве РНК судили по результатам спектрофотометрии гидролизатов РНК по А. С. Спирину. Радиоактивность на мишенях подсчитывали с помощью торцового счетчика Т25-БФЛ и пересчетной схемы ПС-64 (установка Б2).

Таблица 1

Включение глицина  $\text{C}^{14}$  в белок и актомиозин миокарда кроликов  
в динамике развития тиреотоксикоза (имп/мин/10 мг  
сухой навески)

| Белок            | К        | Т-7      | Т-14     | Т-28     |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| Суммарный белок  | 277±9,4  | 286±12,3 | 327±20,4 | 226±6,7  |
| Актомиозин . . . | 236±17,4 | 237±17   | 293±8,5  | 181±10,7 |

Таблица 2

Включение  $\text{P}^{32}$  в РНК миокарда левого желудочка кроликов  
в динамике развития тиреотоксикоза (имп/мин/100 γ РНК)

| РНК              | К         | Т-7                    | Т-14                   | Т-28                   |
|------------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Общая РНК . . .  | 232±19,86 | 289±15,7<br>$P < 0,05$ | 323±24,6<br>$P < 0,02$ | 168±17,8<br>$P < 0,05$ |
| Ядерная РНК . .  | 251±19,4  | 314±13,5               | 325±21,5               | 188±11                 |
| Рибосомы . . . . | 234±18    | 272±10,4               | 325±21,5               | 213±11                 |

Скорости включения глицина  $C^{14}$  в суммарный белок и актомиозин миокарда у кроликов группы Т-7 примерно такие же, как у контрольных животных (табл. 1). У кроликов, которым тиреоидин давали в течение 14 дней, наблюдается достоверное увеличение включения глицина  $C^{14}$  как в суммарную белковую фракцию, так и в актомиозин. Это соответствует представлениям о том, что тиреоидные гормоны стимулируют биосинтез белка в органах. Наши данные позволяют распространить эти представления и на специфический сократительный белок миокарда — актомиозин. При оценке полученных результатов следует отметить, что они внешне противоречат концепции Л. М. Гольбера и В. И. Кандроора о недостаточности пластического обеспечения сократительной функции тиреотоксического сердца. Вместе с тем, как показано этими авторами, на данной стадии тиреоидинового токсикоза сердечно-сосудистая система еще успешно удовлетворяет кислородные и другие запросы организма. Недостаточность миокарда отчетливо выявляется лишь на более позднем этапе тиреотоксикоза, к 28—30-му дню. В наших опытах такое продолжительное скормливание тиреоидина привело к значительному и достоверному торможению включения меченого глицина как в общий белок, так и в актомиозин сердечной мышцы. Что касается суммарного белка миокарда, то наши показатели соответствуют результатам опытов В. И. Кандроора с метионином  $S^{35}$  и Б. В. Покровского с глицином  $2-C^{14}$ . Торможение обновления актомиозина согласуется с данными других авторов, обнаруживших падение содержания миозина Б в скелетной мышце и снижение скорости обновления миозина в миокарде при тиреотоксикозе (З. С. Архангельская, Е. И. Медовар). Учитывая современные представления о действии гормонов на генетическом уровне и о зависимости между скоростью образования РНК и интенсивностью белкового синтеза, мы сочли нужным исследовать динамику нуклеинового обмена в миокарде кроликов с тиреоидиновым токсикозом.

Уже недельная дача животным препарата приводит к увеличению включения  $P^{32}$  в суммарную и ядерную РНК миокарда. Дальнейшее скормливание тиреоидина (до 14 дней) приводит к еще более интенсивному включению  $P^{32}$  в суммарную РНК миокарда. Увеличение интенсивности обновления нуклеиновых кислот обнаруживается у этой группы животных также и в ядерной и рибосомальной фракциях. На 28-й день скормливания наблюдается совершенно иная картина — скорость включения меченого фосфата в суммарную РНК значительно ниже, чем у животных контрольной группы. Уменьшена также и скорость включения метки в РНК ядерной фракции. Снижение радиоактивности рибосомальной фракции констатируется лишь относительно этого показателя у животных группы Т-14. В. И. Кандроор и Т. Б. Рахманова также установили торможение включения  $P^{32}$  в суммарную РНК к 28-му дню скормливания.

Анализ полученных данных обнаруживает параллелизм в динамике синтеза белка и РНК в миокарде кроликов на различных стадиях тиреоидинового токсикоза: повышение интенсивности этих процессов в раннем периоде и торможение их при тяжелой степени этого заболевания. Показано также, что введение тиреоидина в первую очередь влияет на темп синтеза РНК в ядерных фракциях. Изменение в рибосомах наблюдается, по-видимому, лишь позднее. Полученные результаты подтверждают хорошо известный факт о двухфазном действии тиреоидных гормонов на белковый обмен: малые дозы обладают анаболическим, тогда как большие — катаболическим действием. Что касается механизма такого двухфазного действия тиреоидных гормонов, то здесь существуют различные точки зрения. Tata и др. полагают, что в основе первой фазы действия тироксина лежит стимулирующее влияние его на генетический аппарат клетки, тогда как в основе второй фазы лежат иные механизмы. Hoch, а также Л. М. Гольбер и В. И. Кандроор считают, что объектом любых доз тиреоидных гормонов являются энергопродуцирующие образования в клетке — митохондрии. Различные фазы действия тироксина, по мнению этих авторов, можно объяснить тем, что малые дозы гормона, ослабляя дыхательный контроль в митохондриях, ведут к увеличению суммарного выхода АТФ и таким образом обеспечивают энергией процессы биосинтеза белка. Большие дозы гормона, полностью разобщая окислительное фосфорилирование, резко ограничивают энергетическое снабжение анаболических процессов и обуславливают тем самым их торможение. Этот вопрос требует, по-видимому, дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельская З. С. Изучение белкового и фосфорного состава мышц при гипер- и гипотиреозе. Автореф. канд. дисс., Киев, 1955. — 2. Гольбер Л. М., Кандроор В. И. В кн.: Многоотомное руководство по патол. физиологии. Медицина, М., 1966, т. 4. — 3. Иванов И. И., Юрьев В. А. В кн.: Биохимия и патобиохимия мышц, М., 1961. — 4. Кандроор В. И. Probl. эндокринол. и гормонотерап., 1965, 4. — 5. Кандроор В. И., Рахманова Т. Б. Бюл. eksper. биол. и мед., 1967, 12. — 6. Кардаков Ю. И., Айзен П. С., Сальцева М. Т. В сб.: Сердце при нейро-эндокринных нарушениях. Горький, 1963. — 7. Медовар Е. Н. Укр. биох. журн., 1956, 3. — 8. Парсаданян Г. К. О некоторых биохимических изменениях в сердечной и скелетной мышцах при тиреотоксикозе. Автореф. канд. дисс., Киев, 1966. — 9. Спирин А. С. Биохимия, 1958, 5. — 10. Di Girolamo A., Heuschaw E. C., Hiatt H. N. J. Mol. Biol., 1964, 8, 4, 479. — 11. Hoch F. L. Physiol. Rev., 1962, 42, 4, 105. — 12. Tata I. R. В кн.: Actions of Hormones on Mollecul Processes, 1964, 58. — 13. Tata I. R., Widnell C. C. Bioch. J., 1966, 98, 2, 604.