

МОДЕЛЮВАННЯ ДИСТРОФІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ МІОКАРДА У СОБАК

В. Ф. Сагач

*Відділ експериментальної кардіології Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Значне зростання захворюваності на інфаркт міокарда і висока смертність при цьому захворюванні спонукає дослідників до посиленого вивчення питань патогенезу серцевих некрозів. Багато з цих питань з успіхом розв'язуються при використанні експериментальних моделей цього захворювання [10], у зв'язку з чим особливий інтерес викликає моделювання некрозів міокарда з допомогою агентів, що мають при цьому захворюванні певне патогенетичне значення. До цих агентів належать протисерцеві антитіла, поява і циркуляція яких у крові хворих на інфаркт міокарда не викликає сумніву [4, 14, 19, 23, 25, 26, 28]. Проте питання про роль, яку відіграють ці аутоантитіла, залишається відкритим.

Для з'ясування питання про значення аутоімунних процесів у патогенезі пошкоджень того чи іншого органа часто використовуються анти-органні цитотоксичні сироватки, в тому числі й кардіоцитотоксичні. Відтворення з їх допомогою некрозів серцевого м'яза у тварин багато хто з авторів розглядають як один з доказів пошкоджуючої дії антикардіальних антитіл [2, 8, 9, 16, 17, 20]. Моделювання некрозів міокарда здійснюється порівняно легко у дрібних лабораторних тварин. Значно трудніше відтворюються кардіоцитотоксичні некрози у собак. Дослідники повинні вводити внутрівено великі дози сироватки (до 30—60 мл тварині), що внаслідок відносної специфічності сироваток неминуче приведе до ушкодження інших органів та систем [5, 15, 20]. Застосоване нами внутрікоронарне введення дозволило максимально зменшити можливість побічної дії сироватки.

Методика досліджень

Досліди проведені на 22 безпородних собаках вагою 11—20 кг під нембуталовим наркозом (30—35 мг/кг). Антикардіальну цитотоксичну сироватку (АКС) в кількості 0,1—2,5 мл вводили через спеціальний металевий катетер (без розкриття грудної клітки) в систему судин низхідної чи огинаючої гілок лівої коронарної артерії. Контрольним тваринам вводили в такій же кількості нормальну кролячу сироватку.

В експериментах реєстрували системний артеріальний тиск, частоту і глибину дихання, ЕКГ (у стандартних, посиленних від кінцівок та в грудних відведеннях за Вільсоном), серцевий виштовх методом терморозведення [6, 13], опір кровотоку в системі судин лівої вінцевої та стегнової артерій методом резистографії [18]. Серцевий та систолічний індекси, загальний периферичний опір судин, а також роботу серця визначали шляхом розрахунків. Ступінь та характер пошкодження серця у тварин, що загинули чи були забиті у строки від кількох годин до 12 діб, визначали при макро- та мікроскопічному дослідженні.

Антикардіальну цитотоксичну сироватку одержували від кроликів, імунізованих антигеном, яким служив водно-сольовий екстракт міокарда собак. Титр протисерцевих антитіл використаних сироваток в реакції зв'язування комплементу (РЗК) коливався від 1 : 320 до 1 : 800, а в реакції пасивної гемаглютинації від 1 : 6,4 тис. до 1 : 25,6 тис. Титр з негомологічними антигенами (тканини печінки, нирки, скелетного м'яза, селезінки) в РЗК становив від 1 : 20 до 1 : 400.

Одержані матеріали оброблені методами варіаційної статистики (за Стьюдентом).

Результати досліджень

Після внутрікоронарного введення АКС у всіх тварин вже через 30—60 сек починав різко знижуватись рівень системного артеріального тиску. Найбільше його зниження відзначалось через 3—6 хв (рис. 1). В середньому в цей час артеріальний тиск знижувався до $70 \pm 7,5$ мм рт. ст. (52,6% вихідного). Далі накреслювалася тенденція до його відновлення. Через 45 хв рівень артеріального тиску досягав $107 \pm 6,5$ мм

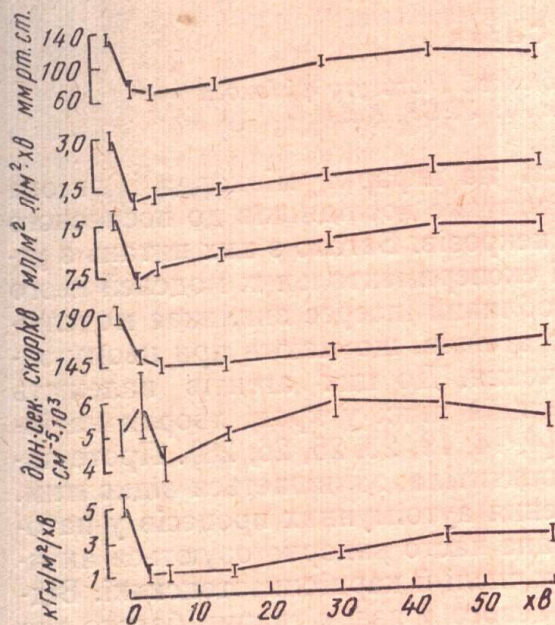


Рис. 1. Зміни основних гемодинамічних параметрів у собак після внутрікоронарного введення антикардіальної цитотоксичної сироватки.

Зверху вниз: системний артеріальний тиск, серцевий індекс, систолічний індекс, частота серцевих скорочень, загальний периферичний опір судин, робочий індекс лівого шлуночка. По горизонталі — час у хвилинах.

сироватки він був нижче вихідного. Це зниження змінювалось на стійке слабо виражене його підвищення. Зміни ЗПО порівняно з вихідним недовірні ($p > 0,05$).

Робочий індекс лівого шлуночка починав знижуватись через 20—30 сек після введення АКС і через 3 хв становив 22,6% вихідного. Незважаючи на наступне його відновлення і через 60 хв він залишався майже вдвое нижче вихідного.

Зміни опору кровотоку в досліджених судинних областях були неоднозначні. В судинах серця звичайно через 20—30 сек після введення АКС спостерігалось нетривале (30—60 сек) збільшення опору кровотоку (рис. 2). Через 10—15 хв після введення АКС спостерігалось поступове й тривале підвищення опору кровотоку у коронарних судинах. У басейні стегнової артерії після введення АКС можна було спостерігати як підвищення, так і зменшення опору кровотоку.

Істотні зміни графіки ЕКГ відзначені у всіх тварин після внутрікоронарного введення АКС. З'являючись звичайно через кілька хвилин після введення сироватки, вони виявлялися у зменшенні та зникненні зубця R, зміщенні інтервалу S—T відносно ізоїнії, загостренні, збіль-

рт. ст., а через 60 хв знову дещо знижувався, залишаючись набагато нижче вихідного (в середньому $103 \pm 7,5$ мм рт. ст., $p < 0,01$).

Ще більш різко зменшувався серцевий виштовх. Починаючи знижуватись через 20—30 сек, він досягав найбільш низького рівня вже через 1—3 хв після введення сироватки. Серцевий індекс через 3 хв становив $1,2 \pm 0,19$ л/м²·хв (40% вихідного). Систолічний індекс знижувався з $16,1 \pm 1,2$ мл/м² до $7,2 \pm 0,95$ мл/м², що становило 44,7% вихідного. В наступні періоди спостерігалось поступове відновлення серцевого і систолічного індексів до величин, що становлять 66,6% і 84,4% вихідних. Через 45—60 хв вони стабілізувались на цих рівнях.

Частота серцевих скорочень найбільш виразно зменшувалась через 6—15 хв після введення сироватки (на 23,6%). В наступні періоди вона залишалась нижче вихідної ($p < 0,01$).

Загальний периферичний опір судин в перші 3 хв дещо зростав. Але вже через 6 хв після введення

шенні та інверсії зубця *T*, поглибленні зубця *Q*, появі широкого зубця *QS*. На другу добу у більшості тварин спостерігалась політопна екstrasистолія. Таким чином, ЕКГ була типова для гострого періоду інфаркту міокарда.

Аналіз електрокардіографічних змін показав, що після внутрікоронарного введення АКС пошкоджувалась переважно задньобочкова (рис. 3) чи передньобочкова (рис. 4) стінка лівого шлуночка, залежно від того, в яку гілку лівої вінцевої артерії вводилась сироватка. Поява монофазної кривої та інверсія зубця *T* в *I*, *AVL*, *V₂*, *V₄* та *V₆* відведеннях, зміщення в цих же відведеннях сегменту *S—T* вище ізоїнії, а в *II*, *III* та *AVF* — нижче ізоїнії свідчили про трансмуральне пошкодження перед-

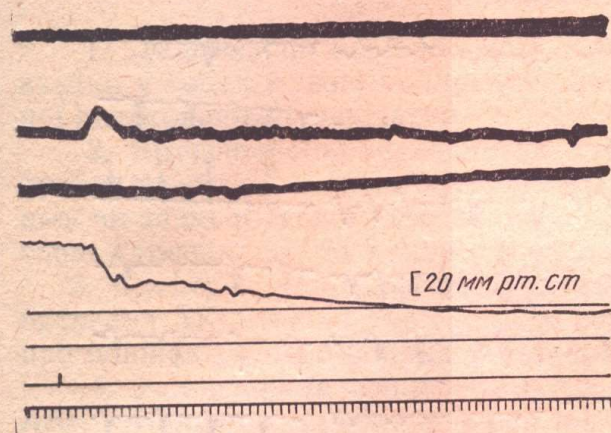


Рис. 2. Зміни гемодинаміки у собаки після внутрікоронарного введення 1 мл АКС.

Зверху вниз: дихання, резистограма лівої вінцевої артерії, резистограма стегнової артерії, системний артеріальний тиск, нульові лінії манометрів, відмітка часу (10 сек)

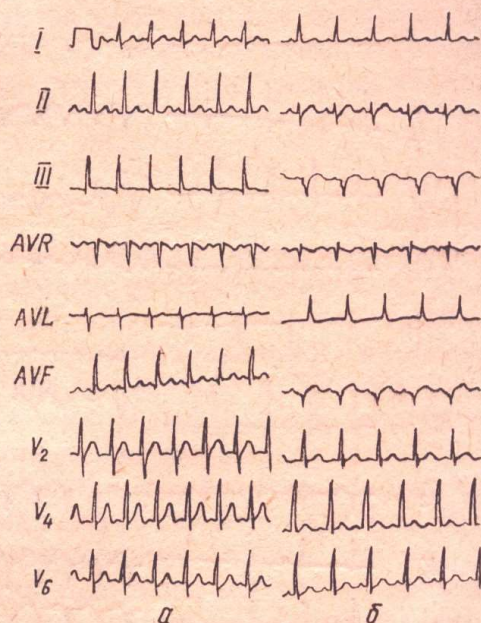


Рис. 3. Зміни ЕКГ собаки після введення АКС в огинаючу гілку лівої вінцевої артерії серця.

a — вихідні дані; *б* — через 30 хв після введення сироватки.

ньобочкової стінки лівого шлуночка серця. Для ушкодження задньобочкової стінки були характерні: поява монофазної кривої та інверсія зубця *T* у *II*, *III* та *AVF* відведеннях, зміщення в цих же відведеннях сегменту *S—T* вище ізоїнії, а в *I*, *AVL*, *V₂* — нижче ізоїнії.

Дані ЕКГ про локалізацію пошкодження серцевого м'яза, що позначається у появі масивних крововиливів та множинних некротичних осередків, підтверджені при морфологічному дослідженні.

Таким чином, відзначені нами поряд з різким зниженням серцевого виштовху у тварин після введення АКС істотні зміни ЕКГ та морфологічної структури серцевого м'яза вказують на пошкодження міокарда та, отже, можливе ослаблення його скоротливої функції. Про останнє свідчить також значне зниження роботи, виконуваної міокардом лівого шлуночка серця.

В розвитку гіпотонії після експериментальної коронарної недостатності багато авторів [7, 22, 24, 29, 31] надають значення рефлекторному компоненту. На думку більшості з них, цей рефлекс виникає при збудженні тензорцепторів ушкодженого міокарда. Він аналогічний рефлексу Бекольда — Яриша та пов'язаний з гальмуванням симпатичної активності.

Спостережуване в частині наших досліджень зниження опору кровотоку в системі стегнової артерії, значне та тривале сповільнення серцевих скорочень можна розцінювати як рефлекторне. Цим же слід пояснити відсутність у тварин виразного та стійкого збільшення загального периферичного опору судин.

Зменшення серцевого виштовху та системного артеріального тиску веде до збудження барорецепторів гомеостатичних рефлексогенних зон судинної системи, викликаючи потік стимулюючих впливів по симпатичних нервах на серцеву динаміку та судини опору. Остаточний наслідок

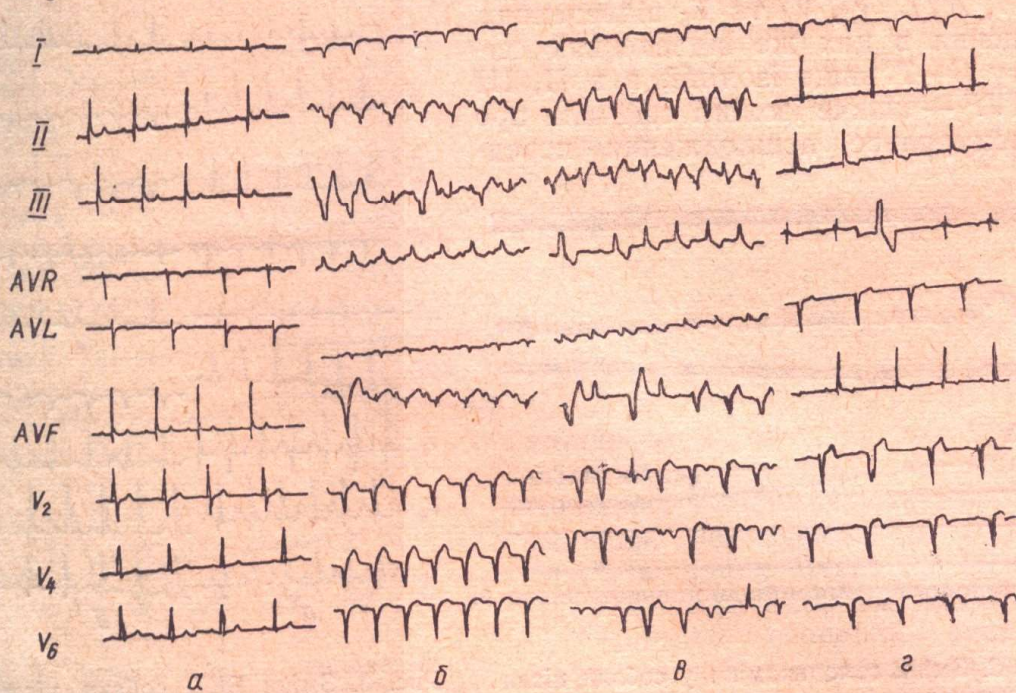


Рис. 4. Зміни ЕКГ собаки після введення АКС в нижню гілку лівої коронарної артерії.

а — вихідні дані, б — через 1 год; в — через добу, г — через 6 діб після введення сироватки.

нервових впливів на кардіодинаміку та тонус периферичного судинного русла залежить від характеру інтеграції цих впливів з вищезгаданими депресорними. Можливо, переважанням то одних, то інших впливів можна пояснити спостережуване коливання загального периферичного опору судин.

Аналіз одержаних та літературних даних дозволив прийти до висновку, що порушення гемодинаміки, відзначені після внутрікоронарного введення АКС, в значній мірі схожі з гемодинамічними зрушеннями, які настають при експериментальній коронарній недостатності і трактуються як кардіогенний шок [3, 21, 27, 29].

У контрольній групі тварин після внутрікоронарного введення нормальної кролячої сироватки спостерігались лише дуже незначні зміни гемодинаміки, які позначались у деякому зниженні серцевого виштовху. Електрокардіографічних та гістологічних змін, що свідчать про патологію серця, не відзначено.

Порівняння даних основних та контрольних дослідів приводить до висновку, що причиною пошкодження серцевого м'яза є присутність протисерцевих антитіл в антиміокардіальній цитотоксичній сироватці.

Фіксується переважно у гомологічних органах, цитотоксини в результаті реакції антиген — антитіло викликають активацію тканинних

протеолітичних ферментів з денатурацією власних білків організму та альтерацією клітинних елементів. Пошкоджуюча дія протисерцевих антитіл може проявлятися в пригніченні ферментативних процесів, пригнобленні тканинного дихання [11, 12].

В результаті реакції антиген — антитіло виділяється значна кількість біологічно активних речовин (гістамін, серотонін, ацетилхолін тощо) [1], кожна з яких за своєю дією на організм і, зокрема, на серцево-судинну систему, надзвичайно складна та різноманітна.

Проте, якими б механізмами не була обумовлена пошкоджуюча дія протисерцевих антитіл, одержані дані дають підстави для висновку, що антикардіальні антитіла здатні викликати значні ушкодження серцевого м'яза, які супроводжуються ослабленням роботи серця, зміною графіки ЕКГ та виникненням в міокарді некрозів.

Висновки

1. Дистрофічні пошкодження серцевого м'яза та порушення гемодинаміки у собак можна викликати одноразовим введенням антикардіальної цитотоксичної сироватки.

2. Внутрікоронарне введення 1—2 мл антикардіальної сироватки приводить до ушкодження серцевого м'яза переважно в області передньо- чи задньобокової стінки лівого шлуночка. Для нього характерні масивні крововиливи та наявність численних некротичних осередків.

3. Електрокардіографічні зрушення у собак після внутрікоронарного введення АКС типові для гострого періоду інфаркту міокарда і свідчать про пошкодження міокарда у басейні перфузованої судини.

4. Ушкодження серцевого м'яза, яке розвивається після введення АКС, супроводжується значними порушеннями гемодинаміки, що схожі з тими, які виникають при кардіогенному шоку. Для них характерне зменшення серцевого виштовху та системного артеріального тиску, незначні зміни загального периферичного опору судин, зменшення роботи серця та частоти серцевих скорочень.

Література

1. Адо А. Д.— Общая аллергология, М., 1970.
2. Антоненко В. Т.— Цитотоксины в соврем. мед., К., 1966, 3, 162.
3. Виноградов А. В.— Острая недостат. кровообр. при инфаркте миокарда, Л., 1965.
4. Гордиенко Е. А.— К вопросу об иммунол. сдвигах при ишемич. болезни сердца и ее осложн. Автореф. дисс., Л., 1969.
5. Горев Н. Н., Повжитков М. М., Король С. А., Сагач В. Ф., Зайченко А. П.— Кардиология, 1973, 13, 2, 11.
6. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А., Повжитков М. М.— Физиол. журн. СССР, 1967, 53, 350.
7. Докучкин А. В.— Кардио- и гемодинамика при острой сердеч. недостат. и вспомогат. кровообр. Автореф. дисс., М., 1969.
8. Кишев М. Г.— Патол. физиол. и экспер. тер., 1963, 5, 34.
9. Левкова Н. А.— Архив патол., 1959, 21, 1, 10.
10. Мясников А. Л., Чазов Е. И., Шхвацабая И. К., Кипшидзе Н. Н.— Экспер. некрозы миокарда, М., 1963.
11. Николаев А. И.— Вестн. АМН СССР, 1967, 2, 15.
12. Овчинников И. В.— Биохим. основы цитотокс. действия противосерд. антител. Автореф. дисс., Ташкент, 1972.
13. Повжитков М. М., Голов Д. О.— Физиол. журн. АН УРСР, 1965, 11, 4, 548.
14. Савенков П. М., Кацман Р. Ф., Лебедева Н. Б., Цысина М. Л.— Кардиология, 1972, 12, 7, 26.
15. Сагач В. Ф.— В сб.: VIII конф. молодых ученых Ин-та физиол. АН УССР, К., 1972, 43.
16. Супоницкая Ф. М.— Цитотоксины в соврем. мед., К., 1967, 4, 169.

17. Терехова-Уварова Н. А.—Пробл. аллергол., М., 1971, 215.
18. Хаятин В. М.—Сосудодвигат. рефлексy, М., 1964.
19. Юренев П. Н., Семенович Н. И.—Клиника и терапия аллергич. пораж. сердца и сосудов, М., 1972.
20. Aaronson D. et al.—Int. Arch. Allergy, 1969, 36, 6, 523.
21. Aggress C.—Geriatrics, 1966, 11, 194.
22. Ascanio G. et al.—Amer. J. Physiol., 1965, 209, 6, 1081.
23. Bauer H. et al.—Amer. Heart J., 1972, 83, 5, 612.
24. Costantin J.—Amer. J. Cardiol., 1963, 11, 205.
25. Ehrenfeld E. et al.—Lancet, 1961, 1, 1138.
26. Gery J. et al.—Lancet, 1960, 1, 471.
27. Gusman S. et al.—Circulat. Res. 1962, 10, 5, 746.
28. Heine W. et al.—Amer. J. Cardiol., 1966, 17, 798.
29. Kolatat T. et al.—Amer. J. Physiol., 1967, 213, 1, 71.
30. Lluch S. et al.—Circulation, 1969, 39, 2, 205.
31. Recordati G. et al.—Experimentia, 1971, 27, 12, 1423.

Надійшла до редакції
30.X 1973 р.

MODELLING OF DYSTROPHIC DAMAGES IN DOG MYOCARDIUM

V. F. Sagach

*Department of Experimental Cardiology, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Changes in the main parameters of hemodynamics, ECG and morphological structure of the myocardium with administration of anticardial cytotoxic serum (ACS) directly into the system of the descending or circumflex branch of the left coronary artery were studied in the experiments with dogs. It is shown that a single intracoronary administration of 1—2 ml of ACS evokes considerable disturbances in hemodynamics, ECG and morphological structure of the heart in the animals. The hemodynamic shifts were manifested in a sharp decrease in the cardiac output, systemic AP, cardiac work. The cardiac rate decreased. The changes in total peripheral resistance were inconsiderable. The changes in ECG evidenced for development of the myocardium transmural damage in the area of the anterodorsolateral wall of the heart left ventricle.