

УДК 616.132.2—008.64:616.127—008.9—091—092.9

Н. Н. Орлова, Р. А. Фролькис, А. С. Гавриш

ФУНКЦИЯ СЕРДЦА И ЕЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ВЫРАЖЕННОМ НАРУШЕНИИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Исследования последствий недостаточности кровоснабжения миокарда сосредоточены главным образом на крайнем их проявлении — инфаркте миокарда и не освещают многих аспектов развития коронарной недостаточности.

Несомненный интерес представляет комплексное изучение нарушений функционального состояния миокарда с одновременным учетом особенностей его структурно-метаболического обеспечения при различных заранее заданных степенях нарушения коронарного кровообращения.

Мы изучали сдвиги в сократительной функции, метаболизме и структуре миокарда при значительном, но еще не полном снижении его кровоснабжения.

Методика исследований

Коронарную недостаточность воспроизводили на 15 беспородных собаках в условиях катетеризации и 30 мин аутоперфузии огибающей ветви левой коронарной артерии в ограниченном на 90 % (по сравнению с исходным) объеме, без торакотомии [3]. Сократительную функцию миокарда оценивали при непрерывной регистрации внутрижелудочкового давления и скорости его нарастания с последующим расчетом ряда производных показателей (индексы сократимости) [8, 10]. Общую гемодинамику исследовали с помощью метода терморазведения. Сразу после прекращения регистрации физиологических параметров ткань миокарда брали для биохимических исследований. Определяли содержание компонентов адениловой системы — АТФ, АДФ, АМФ [9] неорганического фосфора [4], активность ферментов обмена аденозина-5'-нуклеотидазы, аденозиндеаминазы [2], АТФазную активность актомиозина [6].

Для исследования структуры миокарда применен следующий комплекс гистологических и гистохимических методик: окраска гематоксилином-эозином, азаном, железным гематоксилином по Гейденгайну, Ван Гизону, Г. Селье, по Браше, суданом черным В, срезов из замороженной ткани: суданом III+IV, по Мак Манус (PAS реакция с предварительной обработкой амилазой и без нее). Определяли активность лактат-, сукцинат-, малат-, изоцитрат-, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ, НАД-, НАДФ-диоксидаз, цитохромоксидазы.

Образцы ткани из различных участков миокарда фиксировали в 1 % растворе OSO_4 и заключали в эпон-аралдит. Ультратомирование производили на LKB-8800, просмотр срезов — на микроскопе УЭМБ-100 К.

Результаты исследований и их обсуждение

Ограничение кровотока в бассейне огибающей ветви левой коронарной артерии на 90 % от исходного уровня длительностью 30 мин сопровождалось развитием ЭКГ признаков коронарной недостаточности. В основной массе наблюдений это выражалось депрессией интервала ST. Сумма смещений указанного интервала от изолинии по результатам 15 грудных отведений достигала $44,8 \pm 8,5$ мм ($p < 0,001$).

На фоне описанных проточных развивалось замедление ритма ($-23,6 \pm 3,0$ %, $p < 0,001$), а также ($-20,9 \pm 2,8$ %, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Неоднородными ритма.

Наряду с брадикардией наблюдался и тахикардический ритм. Минутный объем в большинстве исследований снижался.

Изменения показателей сокращения за 90 % ограниченного кровотока

Исследуемые показатели

Систолическое давление в левом желудочке

$dp/dt_{\max}$

$p - dp/dt_{\max}$

$dp/dt_{\max}$

I_p

$dp/dt_{\max}$

ИТ

$V_{CE\ 10}$

$V_{CE\ 40}$

$V_{CE\ 50}$

Примечание. Изменения

Отмеченные изменения динамики сочетались с расстройством ритма в миокарде. Их величина — дистония элементов ритма, тропических, стенозирование коронарных артерий, эндотелиоциты, повышение проницаемости капилляров, что достигало максимума.

Установлено также уменьшение объема левого желудочка, что подтверждается исследованиями показателей.

Описанные изменения свидетельствуют о нарушении процесса расслабления и сокращения внутрижелудочкового давления, что приводит к снижению этой реакции до нормы.

Результаты исследований представлены в табл. 2, из которой видно, что при 90 % сокращении отмечалось уменьшение содержания адениннуклеотидов. В зоне исследования умеренно — на 10 % снижались более высокие компоненты, а прирост содержания адениннуклеотидов. Это сопровождалось

На фоне описанных признаков коронарной недостаточности у животных развивалось закономерное снижение артериального давления ($-23,6 \pm 3,0 \%$, $p < 0,001$), систолического давления в левом желудочке ($-20,9 \pm 2,8 \%$, $p < 0,001$), внешней работы сердца ($-29,8 \pm 10,9 \%$, $p < 0,05$). Неоднородными оказались изменения частоты сердечного ритма.

Наряду с брадикардией в части исследований учащался сердечный ритм. Минутный объем сердца изменялся также неоднородно, хотя в большинстве исследований проявлялась тенденция к его уменьшению.

Таблица 1

Изменения показателей сократительной функции сердца через 30 мин после 90 % ограничения коронарного кровотока

Исследуемые показатели	$M \pm m$	p
Систолическое давление в левом желудочке	$-20,9 \pm 2,8$	$< 0,001$
$dp/dt_{\max}$	$-25,0 \pm 3,8$	$< 0,001$
$p-dp/dt_{\max}$	$-23,2 \pm 3,9$	$< 0,001$
$dp/dt_{\max}$	$-0,98$	$> 0,5$
I_p	$+0,13$	$> 0,5$
IT	$+0,13$	$> 0,5$
$V_{CE\ 10}$	$-20,2 \pm 4,9$	$< 0,01$
$V_{CE\ 40}$	$-15,0 \pm 3,9$	$< 0,01$
$V_{CE\ 50}$	$-17,8 \pm 4,9$	$< 0,01$

Примечание. Изменения приведены в процентах.

Отмеченные изменения центральной гемодинамики и кардиогемодинамики сочетались с распространенными нарушениями микроциркуляции в миокарде. Их ведущими морфологическими проявлениями были — дистония элементов микроциркуляторного русла, агрегация эритроцитов, стенозирование просвета микрососудов деформированными эндотелиоцитами, повышение проницаемости стенок кровеносных капилляров, что достигало максимальной выраженности в очаге ишемии.

Установлено также умеренное ухудшение сократительной функции левого желудочка, что проявлялось достоверным снижением большинства исследуемых показателей (табл. 1).

Описанные изменения сократительной функции сочетались с нарушением процесса расслабления — уменьшалась максимальная скорость снижения внутрижелудочкового давления. В левом желудочке выраженность этой реакции достигала 38 % ($p < 0,001$).

Результаты исследований энергообмена в миокарде приведены в табл. 2, из которой видно, что ограничение коронарного кровотока на 90 % сопровождалось отчетливыми сдвигами в обмене и содержании адениннуклеотидов. В зоне ишемии общий адениннуклеотидный пул снижался умеренно — на 12 %, вместе с тем, составляющие его компоненты менялись более значительно. Так, убыль АТФ составляла 40 %, а прирост содержания АДФ и АМФ — 300 и 200 % соответственно. Это сопровождалось ростом потенциала фосфорилирования

с, А. С. Гавриш

ДЦА ЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ АРУШЕНИИ ОБРАЩЕНИЯ

ности кровоснабжения мио-
а крайнем их проявлении —
аспектов развития коронар-

комплексное изучение нару-
ода с одновременным учетом
ого обеспечения при различ-
ния коронарного кровообра-

й функции, метаболизме и
о еще не полном снижении

аний

на 15 беспородных собаках в ус-
бающей ветви левой коронарной
исходным) объеме, без торакотомии
при непрерывной регистрации внут-
ия с последующим расчетом ряда
[8, 10]. Общую гемодинамику ис-
азу после прекращения регистра-
рали для биохимических исследо-
вой системы — АТФ, АДФ, АМФ
нгов обмена аденозина-5'-нуклео-
ость актомиозина [6].

ен следующий комплекс гистоло-
жвильном-эозином, азаном, желез-
Г. Селье, по Браше, суданом чер-
+IV, по Мак Манус (PAS реак-
нее). Определяли активность лак-
атдегидрогеназ, НАД-, НАДФ-ди-

да фиксировали в 1 % растворе
ание производили на LKB-8800,

х обсуждение

бающей ветви левой коро-
вня длительностью 30 мин
коронарной недостаточно-
ажалось депрессией интер-
ервала от изолинии по ре-
 $44,8 \pm 8,5$ мм ($p < 0,001$).

$\frac{\text{АДФ} \cdot \text{Ф}_n}{\text{АТФ}}$ — важнейшего внутриклеточного регулятора энергообразования. Изучение дальнейшего пути распада АМФ показало, что ограничение кровоснабжения миокарда приводило к активации дефосфорилирования этого компонента с образованием аденозина. Одновременно нарастали каталитические свойства аденозиндезаминазы, что создавало условия для повышенного распада аденозина.

Важным показателем энергетического статуса сердца является активность его АТФаз, определяющих конечный этап энергообмена —



Дискинетические явления в кардиомиоците из неишемизированного участка стенки левого желудочка сердца: несовпадение миофибриллярных дисков, деформация саркомеров, расширение, искривление и расщепление z-линий.

Ув. 16 500.

утилизацию энергии клетками. Как видно из данных таблицы, АТФазная активность актомиозина в зоне ишемии была угнетена и составила 38 % исходного уровня.

Сопоставление индексов, характеризующих сократительную функцию сердца, в частности, $dp/dt_{\max}$ с уровнем АТФазной активности в каждом эксперименте, показало существование между ними отчетливой положительной корреляции ($r = +0,72$). Более низкой активности АТФазы соответствовало наибольшее снижение $dp/dt_{\max}$.

В миокарде левого желудочка вне зоны ишемии выявлена во многом сходная с последней направленность сдвигов. При умеренном снижении концентрации АТФ существенно нарастал уровень АДФ

Функция сердца

и АМФ. Одновременно здесь на включение механизма адположительная коррелятивна тивности актомиозина и изме

При исследовании ультр кратительных и энергообразу контрактивного аппарата п кажением их дисков, искрив или релаксацией миофибрил лированных поверхностей во ления дезинтеграции мембра сунок). Гистохимически пов за с мелкогнездным истоще тактных отделах миокарда н ность ключевых дегидрогена отличалась разнонаправленн повышалась. Эти сдвиги, ка ичностью.

Некоторые показатели энергетическ ограниче

Условия опы- та	Статистические пока- затели	Аденозинукл аде	
		АТФ	АДФ
Адекватная перфузия	M	5,00	0,1
	$\pm m$	0,21	0,1
Ограничение кровотока на 90 %, зона ишемии	M	3,04	1,1
	$\pm m$	0,15	0,1
	p	<0,001	<0,001
Миокард лево- го желудочка вне зоны ише- мии	M	3,3	1,1
	$\pm m$	0,4	0,1
	p	<0,001	<0,001

Таким образом, в резу- что уменьшение объема пе артерии на 90 % уже в те к появлению признаков ии смещением интервала ST и вышением указанного инте карда приводила к умере сердца.

Эти сдвиги сопровожд ления, о чем свидетельств дования окислительно-восс копление продуктов распа Рост потенциала фосфорн фактором включения мног

регулятора энергообразова-
и АМФ показало, что ограни-
ло к активации дефосфорили-
ем аденозина. Одновременно
индезаминазы, что создавало
ина.

статуса сердца является ак-
ечный этап энергообмена —



ишемизированного участка стенки
миокарда: дезорганизация сарко-
мер, деформация з-линий.

из данных таблицы, АТФаз-
и была угнетена и составила

ющих сократительную функ-
и АТФазной активности в
и между ними отчетливой
Более низкой активности
и $dp/dt_{\max}$.

и зоны ишемии выявлена
и сдвигов. При умерен-
и нарастал уровень АДФ

и АМФ. Одновременно здесь отмечалось угнетение АТФазы актомиози-
на, включение механизма аденозинообразования. Здесь также выявлена
положительная коррелятивная связь между изменением АТФазной ак-
тивности актомиозина и изменением $dp/dt_{\max}$ ($r = +0,75$).

При исследовании ультраструктуры констатированы изменения со-
кратительных и энергообразующих систем кардиомиоцитов. Нарушения
контракционного аппарата проявлялись деформацией саркомеров и ис-
кажением их дисков, искривлением z-линий, избыточным сокращением
или релаксацией миофибрилл, неравномерным расхождением интерка-
лированных поверхностей вставочных дисков, чему сопутствовали яв-
ления дезинтеграции мембран митохондрий и элементов СПР (см. ри-
сунок). Гистохимически повсеместно наблюдалась активация гликоли-
за с мелкогнездным истощением гликогенового резерва в условно ин-
тактных отделах миокарда и крупноочаговым — в зоне ишемии. Актив-
ность ключевых дегидрогеназ цикла Кребса и пентозофосфатного пути
отличалась разнонаправленностью — первых снижалась, последних —
повышалась. Эти сдвиги, как и активация гликолиза, отличалась моза-
ичностью.

Таблица 2

Некоторые показатели энергетических процессов в миокарде через 30 мин после 90 %
ограничения коронарного кровотока

Условия опы- та	Статистические пока- затели	Аденинуклеотиды (мкмоль аденина/г)				Неорганический фос- фор (мкмоль P/г)		Б-глицерофосфат (мг % P/г)	Аденозиндезаминаза (мг % N/ч)	АТФаза актомиозина (мкг P/мг белка/ч)
		АТФ	АДФ	АМФ	Суммарное содержание	АДФ:НФ	АТФ			
Адекватная перфузия	M	5,00	0,50	0,21	5,71	12,3	6,15	206,9	153,5	58,57
	$\pm m$	0,21	0,24	0,04		0,42		5,4	7,2	4,8
Ограничение кровотока на 90 %, зона ишемии	M	3,04	1,58	0,45	5,07	11,9	18,9	323,0	267,0	22,67
	$\pm m$	0,15	0,11	0,08		3,4		17,0	13,7	2,1
	p	<0,001	<0,001	<0,02		>0,05		<0,001	<0,001	<0,001
Миокард лево- го желудочка вне зоны ише- мии	M	3,3	1,40	0,42	5,12	10,3	14,4	262,0	157,0	21,52
	$\pm m$	0,4	0,18	0,09		1,6		13,7	7,5	1,1
	p	<0,001	<0,001	<0,05		<0,05		<0,001		<0,001

Таким образом, в результате настоящих исследований установлено,
что уменьшение объема перфузии огибающей ветви левой коронарной
артерии на 90 % уже в течение первых 30 мин наблюдения приводило
к появлению признаков ишемии миокарда, проявляющейся в основном
смещением интервала ST вниз от изолинии и менее закономерным по-
вышением указанного интервала. Неадекватность кровоснабжения мио-
карда приводила к умеренному снижению сократительной функции
сердца.

Эти сдвиги сопровождались угнетением процессов аэробного окис-
ления, о чем свидетельствовали данные гистохимического исследова-
ния окислительно-восстановительных ферментов митохондрий, на-
копление продуктов распада АТФ, умеренная убыль его в миокарде.
Рост потенциала фосфорилирования в этих условиях явился основным
фактором включения многих важных компенсаторных реакций — анаэ-

робного гликолиза, аденозинообразования. Наряду с этим отмечались значительные нарушения в главном звене утилизации энергии — АТФ-азной активности актомиозина, торможение которой в условиях данного эксперимента, возможно, связано с недостатком субстрата реакции — АТФ и накоплением АДФ, ингибирующим, по современным представлениям, этот фермент [1]. Высокая коррелятивная связь между изменениями АТФазы актомиозина и максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления свидетельствует о значении обнаруженных изменений актомиозина в нарушении сократительных свойств миокарда [5, 7]. Следует отметить, что электронномикроскопические исследования также позволили выявить отчетливые изменения контр-актильного аппарата, которые могли обусловить угнетение его функции. Таким образом, умеренное снижение сократительной функции миокарда в начальном периоде выраженного (на 90 %) ограничения обширного участка левого желудочка обусловлено определенным комплексом метаболических и ультраструктурных изменений, сочетающихся с активацией некоторых компенсаторных реакций миокардиального обмена.

Литература

1. Киселев В. Д. Соотношение свойств АТФаз актомиозинов и миофибрилл сердец собак, крыс и лягушек с их физиологическими особенностями. — Кардиология, 1979, № 1, с. 107—113.
2. Нечипоренко З. Ю., Гончаренко О. Г. Дезаминирование АМФ, аденозина и дефосфорилирование АМФ в субклеточных элементах миокарда при экспериментальном стенозе аорты. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1969, 57, № 2, с. 50—52.
3. Орлова Н. Н. Моделирование дозированного ограничения коронарного кровотока. — Кардиология, 1979, № 6, с. 85—87.
4. Фердман Д. Л., Сонин Е. Ф. Практикум з біохімії. Київ: Радянська школа, 1972.
5. Barany M. ATP-ase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. — J. Gen. Physiol., 1967, 50, Suppl 197.
6. Chesky J. A., Rockstein M. Reduced myocardial actomyosine triphosphatase activity in the aging male Fischer rat. — Cardiovascular. Res. 1977, 11, p. 242—246.
7. Katz A. Contractile proteins in normal and failing myocardium. The myocardium failure, infarction. New York, 1974, p. 15—29.
8. Mason O. T. Usefulness and limitation of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in evaluation of myocardial contractility in man. — Am. J. Cardiol., 1969, 23, N 4, p. 516—527.
9. Stransky Z. Determination of adenine nucleotides by paper electrophoresis. — J. Chromatography, 1963, 10, N 4, p. 452—462.
10. Veragut U. P., Krayenbuhl H. P. Estimation and quantification of myocardial contractility on closed-chest dogs. — Cardiologia, 1965, 47, N 2, p. 96—112.

Украинский институт кардиологии,
Киев

Поступила в редакцию
25.III 1980 г.

N. N. Orlova, R. A. Frolkis, A. S. Gavrish

CARDIAC FUNCTION AND ITS STRUCTURAL AND METABOLIC PROVISION AT ACUTE DISTURBANCE OF CORONARY BLOOD CIRCULATION

Summary

Indices of the cardiac function, myocardial ultrastructure and metabolism were studied in acute experiments with dogs using a model of partially dosed 90 % restriction of blood flow in a circumflex branch of the left coronary artery. Irregular changes in general hemodynamics matched a moderate decrease of the cardiac contractile function, which develops against a background of inhibited aerobic oxidation and actomyosin ATPase activity, as well as ultrastructural changes in the contractile apparatus with a simultaneous activation of compensatory reactions of anaerobic glycolysis and adenosine formation.

УДК 612.12—001.36—07:616.127—072.7

А. А. Мойбен
Л. А. Грабовский
И. Г. Бм

ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФАРКТОПОДБОЛЕ

В настоящее время все чаще отмечают иммунно-аллергические изменения при инфаркте миокарда. В эксперименте и в клинике можно наблюдать включение иммунной системы в процесс восстановления сердца. Свидетельствует об этом появление в крови аутоантител и нарастание фиксации антител как на миокарда [1, 4, 10], цитотоксических лимфоцитов на миокарде. В зависимости от тяжести патологического процесса не менее ряд авторов отмечают проявлениями повреждения миокарда. Этого вопроса является предметом настоящего исследования механизмов.

Исходя из этих предположений разработана оригинальная модель иммунного воздействия на миокард. Наряду с внутривенным введением антикардиального фактора при этом зонально проводится разрез сердца с целью развития сердечной недостаточности.

Целью настоящих исследований является сравнительный анализ обменных процессов в миокарде при развитии сердечной недостаточности и определение с помощью различных методов отдельных звеньев патогенеза и возможности коррекции развивающихся изменений.

Эксперименты проведены на собаках, которым вводили наркотик — хлоралозо-уретановым наркотиком. Повреждение сердца воспроизводилось с помощью цитотоксической сыворотки, полученной от иммунизированных надсадочно