

В. И. Капелько, Н. А. Новикова

ХРОНОИНОТРОПНАЯ САМОРЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЦА ПРИ ГИПОПЕРФУЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ

Зависимость силы сокращений от их частоты является одним из основных механизмов саморегуляции функции сердечной мышцы. Для миокарда большинства млекопитающих и человека при возрастании частоты характерно усиление сокращений, обусловленное увеличением входа ионов кальция в клетки. Нарушение энергообразования при глубокой гипоксии, метаболической блокаде или длительной ишемии приводит к извращению феномена — превращению положительного инотропного эффекта в отрицательный и развитию контрактуры. В этих условиях трудно выделить последовательность и механизм нарушения сокращения и расслабления.

Мы изучали динамику активации этих процессов при возрастании частоты в условиях умеренного нарушения энергообразования, вызванного гипоперфузией или метаболической блокадой.

Методика исследований

Изолированные сердца морских свинок перфузировали через аорту раствором Кребса с повышенным содержанием глюкозы (22 ммоль) при 24 °C и гидростатическом давлении 80 см вод. ст. Для снижения спонтанной частоты выполняли атрио-вентрикулярную блокаду, частоту сокращений желудочков контролировали в пределах 0,7—2,0 Гц стимулятором S44 фирмы Grass. На приборе 2200 фирмы Gould Brush регистрировали униполярную электрограмму от субэпикардального слоя верхушки и давление в латексном баллончике постоянного объема, фиксированном в полости левого желудочка. В изоволюмических условиях давление в баллончике и его первая производная, получаемая с помощью дифференциатора, отражают напряжение волокон желудочка и скорость его изменения.

Результаты исследований

В первой части работы в стационарных условиях было проведено 38 опытов, которые в зависимости от величины коронарного протока (КП) были разделены на три группы: с относительно высоким протоком — $10,8 \pm 0,4$ мл/г/мин (14 опытов), средним КП — $7,2 \pm 0,2$ (14 опытов) и низким КП — $3,8 \pm 0,2$ мл/г/мин (10 опытов). Исходная интенсивность сократительной функции (ИСФ), вычисляемая как произведение частоты сокращений на развиваемое давление, отнесенное к единице веса сердца, соответствовала величине КП. В опытах, с высоким КП наблюдалась наиболее высокая ИСФ — 64 ± 5 Торр/г/с (Торр = мм рт. ст.), она была достоверно меньше в опытах со средним и низким КП — 52 ± 2 и 30 ± 4 Торр/г/с соответственно. Эта разница становилась еще большей при высокой частоте: 146 ± 7 , 114 ± 6 и 70 ± 7 Торр/г/с.

Таким образом, абсолютный прирост ИСФ, определяющий степень увеличения энергоскопа, возрастал пропорционально увеличению частоты, но относительный прирост оказался во всех группах примерно одинаковым и составлял 2,2—2,3 раза. Аналогичная картина наблюдалась и при сравнении максимальной скорости развития давления — показателя, динамика которого близко соответствует динамике концентрации Ca^{++} в миоплазме.

Показателями расслабления в наших опытах служила величина конечного диастолического давления (КДД), которая в изоволюмических условиях характеризует степень расслабления, а также индекс расслабления, представляющий отношение максимальной скорости снижения давления при расслаблении к величине максимально развиваемого давления. Ранее было показано, что этот индекс изменяется пропорционально инотропным воздействиям на процесс расслабления и по-видимому может характеризовать константу скорости размыкания актомиозиновых связей в миофибриллах. Выяснилось, что динамика обоих показателей практически не зависела от величины КП.

Примерно в 40 % всех опытов прироста ST на ЭКГ. Оно чаще в зависимости от степени смещения ST возрастало, чем прирост ST, вызванный меньшим приростом максимума ST. В опытах без смещения ST. Мерой скорости сокращения служит индекс ИСФ (0,96). Таким образом, наличие инотропного эффекта сопровождается уменьшением положительного инотропного эффекта.

В восьми опытах с введением в миокард 2,4-дихлорфенилэфира в дозах, вызывающих увеличение ИСФ, максимальное снижение ИСФ, максимальное снижение индекса расслабления, КДД, индекс ST хорошо коррелировал с частотой сокращений в опытах. ИСФ была снижена примерно на 50 %, положительный инотропный эффект не наблюдался. Индекс расслабления был ниже, чем в контрольных опытах, где ингибирование процесса сокращения.

Обсуждение

В работе установлено, что прирост ИСФ заметно снижают скорость и степень смещения ST, но не препятствуют приросту ST при умеренной недостаточности кровообращения. Интенсивность сокращений не отражает максимального инотропного эффекта, имеет по-видимому превентивный характер, уменьшения интенсивности сокращения. Этому способствует увеличение длительности и величины сокращения.

Механизм снижения ИСФ прироста ST на ЭКГ. Наши данные недостаточно ясны. Наши данные в нем может играть изменение энергии инотропного эффекта прироста ST на ЭКГ. Известна корреляция между частотой сокращений и энергетическими процессами, участвующими в нарушении энергетического обмена, увеличения концентрации NADH в сердце. Эти изменения в миокарде, более глубокие в миокарде, позволяют рассматривать сдвиг ST на ЭКГ как критерий недостаточности энергетического обмена.

Известно, что повышение энергии потенциала действия вследствие увеличения потенциала покоя. Такие изменения потенциала покоя, обусловленные ингибиторами и обусловленные ингибиторами в миокарде, в пространстве вследствие увеличения внеклеточного K^+ ионов, клетки Na^+ и Ca^{++} и тем самым частоте, а также степени их прироста. Если это предположение справедливо, то можно рассматривать как проявление при нарушении энергообразования.

икова

ЛЯЦИЯ СЕРДЦА ЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ

ляется одним из основных механизмов для миокарда большинства млекопитающих. Характерно усиление сокращений, метки. Нарушение энергообразования или длительной ишемии при положительного инотропного эффекта в этих условиях трудно выделить расслабления.

в при возрастании частоты в вызванного гипоперфузией или

ий

ровали через аорту раствором (24 °C и гидростатическая частота выполняли атрио-ов контролировали в пределах 2200 фирмы Gould Brush кокардиального слоя верхушки, фиксированном в полости ле-е в баллончике и его первая а, отражают напряжение во-

ий

было проведено 38 опытов, ко- (КП) были разделены на три ил/г/мин (14 опытов), средним г/мин (10 опытов). Исходная яемая как произведение частот-динице веса сердца, соответст-лась наиболее высокая ИСФ— меньше в опытах со средним Эта разница становилась еще г/г/с.

деляющий степень увеличения асноты, но относительный при-составлял 2,2—2,3 раза. Ана-альной скорости развития дав-твует динамике концентрации

тила величина конечнодиасто-условиях характеризует сте-тавляющий отношение макси-к величине максимально раз-индекс изменяется пропорцио-ия и по-видимому может ха-иновых связей в миофибрил-ически не зависела от величии-

Примерно в 40 % всех опытов увеличение частоты сочеталось со смещением сегмента ST на ЭКГ. Оно чаще наблюдалось в опытах с низким КП, и в каждом опыте степень смещения ST возрастала пропорционально приросту ИСФ. Эти опыты отличались меньшим приростом максимальной скорости развития давления по сравнению с опытами без смещения ST. Между степенью смещения ST и разницей в степени прироста скорости сокращения существовала высокая положительная корреляция ($r=0,96$). Таким образом, наличие сдвига ST в ходе увеличения частоты сочеталось с уменьшением положительного инотропного эффекта.

В восьми опытах с введением в перфузат ингибитора окислительного фосфорилирования в митохондриях — 2,4-динитрофенола (ДНФ) было установлено, что при исходной частоте увеличение дозы ингибитора от 0,01 до 0,1 ммоль вызывает дозозависимое снижение ИСФ, максимальной скорости сокращения, но определенное увеличение индекса расслабления, КДД, а также величины сдвига ST на ЭКГ. Степень смещения ST хорошо коррелировала со степенью снижения ИСФ ($r=0,90$). При увеличении частоты сокращений в опытах с введением малых доз ДНФ ($2-4 \cdot 10^{-5}$ моль) ИСФ была снижена примерно одинаково при низкой и высокой частоте, так что положительный инотропный эффект оставался прежним. Более высокие дозы ДНФ устраняли его. Индекс расслабления во всех опытах был выше, а КДД при высокой частоте — ниже, чем в контрольных опытах. Следовательно, при метаболической блокаде ингибирование процесса сокращения сочетается с активацией процесса расслабления.

Обсуждение результатов исследований

В работе установлено, что гипоперфузия или умеренная метаболическая блокада заметно снижают скорость и силу сокращения сердца при исходной частоте сокращений, но не препятствуют приросту этих показателей при увеличении частоты. Значит, при умеренной недостаточности энергообразования снижение исходной силы сокращений не отражает максимальных возможностей системы энергообразования. Оно имеет по-видимому превентивный характер, снижая метаболический запрос посредством уменьшения интенсивности главного потребителя энергии в клетках — процесса сокращения. Этому способствует и активация расслабления, благодаря которой уменьшается длительность и величина активного состояния миофибрилл.

Механизм снижения ИСФ на ранних стадиях нарушения энергообразования пока недостаточно ясен. Наши данные позволяют предположить, что определенную роль в нем может играть изменение электрической активности клеток. Развитие отрицательного инотропного эффекта при низкой частоте или меньший положительный инотропный эффект при возрастании частоты хорошо коррелировали со степенью смещения ST на ЭКГ. Известна корреляция степени сдвига ST и других показателей, свидетельствующих о нарушении энергообразования в клетках — локального снижения напряжения кислорода, увеличения напряжения CO_2 , концентрации лактата и флюоресценции NADH в сердце. Эти изменения сильнее выражены в глубоких, субэндокардиальных слоях желудочка, более чувствительных к дефициту кислорода. Такие данные позволяют рассматривать сдвиг ST в глубоких слоях желудочка как один из ранних критериев недостаточности энергообразования.

Известно, что повышение сегмента ST соответствует снижению уровня фазы плато потенциала действия вследствие ускоренной реполяризации клеток, а также уменьшению потенциала покоя. Такие сдвиги характерны для ишемии, гипоксии, метаболических ингибиторов и обусловлены главным образом накоплением K^+ во внеклеточном пространстве вследствие увеличенного выхода K^+ из клеток. Вызываемые накоплением внеклеточного K^+ изменения потенциала должны уменьшать поступление в клетки Na^+ и Ca^{++} и тем самым снижать скорость и силу сокращения при исходной частоте, а также степень их прироста под влиянием увеличения частоты.

Если это предположение справедливо, то сдвиг сегмента ST следует по-видимому рассматривать как проявление защитного механизма, предохраняющего клетки при нарушении энергообразования от истощения макроэргических фосфатов посред-

ством ограничения доступа Ca^{++} в клетки. С таким представлением согласуется значительное увеличение ишемической контрактуры при реперфузии сердца, сочетающейся с быстрым вымыванием внеклеточного K^+ . Устранение такого защитного механизма в условиях длительной гипоксии с сохраненным КП должно вызывать более высокую контрактуру и более тяжелые повреждения внутриклеточных структур вследствие глубокого истощения запасов КФ и АТФ, чем ишемия такой же длительности.

Лаборатория физиологии миокарда
Всесоюзного кардиологического
научного центра

Поступила в редакцию
29.IV 1980 г.

УДК 616.127—005.8

А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. Ф. Сиротина, Л. А. Грабовский,
Г. И. Марченко, Л. Ф. Попович, И. Е. Буряков

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ СДВИГОВ В МИОКАРДЕ И КОРОНАРНОМ СОСУДИСТОМ РУСЛЕ ПРИ РАЗВИТИИ ОЧАГОВОГО ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА

Анализ современных представлений о механизмах сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует о возможном участии иммунных факторов в развитии патологии сердца и, в частности в патогенезе инфаркта миокарда и его осложнений. Наличие циркулирующих в крови аутоантител при деструктивных процессах в сердце, фиксация их на структурах сердца и проявление их цитотоксического эффекта на клетки сердца животных и человека в культуре в известной мере подкрепляют эти предположения. Вместе с тем необходимы прямые экспериментальные данные о характере и механизмах развития функциональных и структурных нарушений в сердце при воздействии на него иммунных патогенных факторов. В отделе экспериментальной кардиологии разработана модель воспроизведения иммунных повреждений сердца, отличающаяся рядом преимуществ по сравнению с использованными ранее и, в частности возможностью воспроизведения очагового, практически изолированного повреждения сердца, а также проведения сравнительной оценки сдвигов в пораженных и непораженных участках миокарда. В настоящей работе представлены сведения о динамике функциональных и морфологических изменений в коронарном сосудистом русле и сократительном аппарате миокарда, полученных на данной модели иммунного повреждения сердца.

Методика исследований

Эксперименты проведены на собаках под морфинно-хлоралозным наркозом. Очаговое иммунное повреждение сердца воспроизводили посредством введения в одну из ветвей левой коронарной артерии 1—1,5 мл антикардиальной цитотоксической сыворотки со средним титром в РСК 1:800. Регистрировали системное артериальное давление, давление в левом желудочке и его первую производную, ЭКГ; рассчитывали индексы сократимости миокарда, сердечный индекс и объемы крови в сердце. Об изменениях тонуса сосудов судили с помощью метода резистогрфии. Методы приготовления АКС и методы регистрации показателей кардиодинамики детально описаны нами ранее. В динамике развития иммунного повреждения сердца параллельно с функциональными исследованиями проводили гистохимические и морфологические исследования миокарда и коронарного сосудистого русла с помощью методов световой, люминесцентной, поляризационной и электронной микроскопии. Материалы для этих исследований забирали в период максимальных гемодинамических сдвигов, через 1 ч и 24 ч после иммунной травмы сердца.

Результаты

Первичной реакцией сердца русла в месте попадания АКС. После введения АКС наблюдалась выраженный двуфазный повышенный коронарный ток крови. В течение всего времени наблюдения предшествовало развитию коронарного сосудистого сопротивления и сердечного выброса выявлялись.

С помощью иммунофлюоресценции выявлена немедленная фиксация антител к сердцу, куда непосредственно попадают сдвиги — через 3—5 мин после введения АКС с помощью световой и электронной микроскопии выявлено четкое очертание миокарда на его участках «разрывов» и «прорывов» в пространстве, перикапиллярном пространстве, стойкому повышению коронарного сопротивления, морфологическим изменениям АКС выявлялись распространение капилляров и мелких сосудов с значительным расширением зон перикапиллярным отеком, с прерыванием.

Прогрессивно нарастающий коронарный ток крови приводит через сутки к образованию звеньев капиллярной сети.

Электрокардиографические исследования (ЭКГ) свидетельствовали о нарушении ритма в желудочке сердца.

При иммунном воздействии на сердце наблюдались нарушения сократительной функции миокарда, что проявлялось по значительному (на 20—30%) снижению регистрируемого с помощью метода резистогрфии расчетных индексов сократимости миокарда, функциональных кривых левого желудочка. Быстро уменьшалось и систолическое давление, что могло свидетельствовать о нарушении сократительной функции миокарда.

Дополнительные данные о нарушении ритма в желудочке сердца были получены в морфологических исследованиях.

С помощью поляризационной микроскопии выявлены деструктивные изменения миоцитов. Через 5—7 мин после введения АКС в коронарное русло выявлены в дальнейшем чешуйчатого типа деструктивные изменения миоцитов, в значительной мере определялись по изменению соотношения миоцитов, на что указывало изменение соотношения миоцитов, наблюдавшиеся в те же сроки. В дальнейшем выявлялись признаки нарушений ритма и признаков нарушения ионного обмена в миоплазме. Поскольку при фиксации антител на саркомере выявлялись в местах с наиболее вероятными нарушениями ритма можно было полагать, что это