

УДК 616.1:616.127—008:616.13—004.6—092

Н. П. Строганова, С. С. Шаваран

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

В литературе имеются указания на то, что в процессе развития экспериментального атеросклероза возникают выраженные изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы [1, 2, 5]. Вместе с тем вопрос о сократительной функции миокарда при экспериментальных гиперхолестеринемии и атеросклерозе представляется малоизученным — имеются лишь единичные работы, посвященные исследованию изменений сократительной функции миокарда при экспериментальной гиперхолестеринемии [9] и возрастных особенностях этих изменений при экспериментальном атеросклерозе [8].

Мы изучали состояние сократительной функции миокарда левого желудочка сердца на ранних этапах воспроизведения экспериментальной гиперхолестеринемии.

Методика исследований

Эксперименты проведены на 44 кроликах репродуктивного возраста (8—12 мес), преимущественно самцах, массой 2—3 кг.

Экспериментальную гиперхолестеринемию воспроизводили по методу Н. Н. Аничкова посредством введения *per os* 50 % эмульсии холестерина в подсолнечном масле в количестве 0,3 г/кг в течение 30 дней. Содержание веществ в крови, в определенной степени отражающее состояние обмена липидов и белков в организме и имеющее значение для развития атеросклероза, определяли до начала эксперимента и через 30 дней содержания животных на атерогенном рационе. Исследовали содержание в сыворотке крови холестерина [10], суммарной фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности (β - и β -фракции) турбидиметрическим методом [11] в модификации [4], триглицеридов [7], фосфолипидов [15]. Вычисляли коэффициенты холестерина/фосфолипиды и холестерин/триглицериды.

В острых опытах под нембуталовым (0,025 г/кг) или уретановым (0,75 г/кг) наркозом исследовали основные показатели системной гемодинамики и сократительной функции миокарда в норме (20 кроликов) и при экспериментальной гиперхолестеринемии (24 кролика). Среднее артериальное давление в дуге аорты и давление в полости левого желудочка ($AD_{ср}$ и $ЛЖД$ в кПа) измеряли электроманометрически (ЕМТ-35) с помощью зондирования (зонды, заполненные гепарином, вводили через левую общую сонную артерию в полость левого желудочка и через правую общую сонную артерию в дугу аорты). Синхронную регистрацию $AD_{ср}$, $ЛЖД$ и его первой производной (dp/dt в кПа в с), ЭКГ во II стандартном отведении производили на чернильно-струйном самописце «Миннограф-81» со скоростью 5 и 500 мм/с. Во всех сериях опытов использована одна и та же катетерно-манометрическая система с постоянной частотной характеристикой и одинаковая степень фильтрации сигнала $ЛЖД$ при его регистрации и дифференцировании. В части опытов (39) определяли минутный объем кровообращения (МОК в мл/мин) методом термодилуции, общее периферическое сопротивление рассчитывали по формуле Франка—Пуазейля (ОПС в кПа·с/мл).

Сократительную активность миокарда левого желудочка сердца оценивали по показателям, отражающим соотношение между напряжением, развиваемым миокардом, физиологической мерой которого в известных пределах служит систолическое давление в полости левого желудочка, и скоростью сокращения [14]. В качестве индексов сократимости использовали dp/dt_{max} — максимальную скорость повышения давления в полости левого желудочка (кПа/с), $t-dp/dt_{max}$ — время, в течение которого достигается максимальная dp/dt (с), $P-dp/dt_{max}$ — давление, при котором регистрирует-

ся максимальная dp/dt (кПа), mu — давление (индекс Верагути) общему давлению в полости левого желудочка. Коэффициент $K=32$ [12, 13].

Результаты

В соответствии с данными атерогенной диеты (введение в рацион животного смеси, содержащей холестерин и фосфолипиды и триглицериды) наблюдалось развитие гиперхолестеринемии и повышением, выявляемым в крови, содержания фосфолипидов и триглицеридов (табл. 1).

Неоднородность показателей у кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией делить две группы экспериментальных животных, у которых

Изменение показателей гемодинамики и сократительной функции миокарда при введении в рацион животного смеси, содержащей холестерин и фосфолипиды и триглицериды

Исследуемые показатели	
Холестерин	
Триглицериды	
Фосфолипиды	
Липопротеиды	1
Коэффициент холестерина/триглицериды	
Коэффициент холестерина/фосфолипиды	
Основные показатели гемодинамики и сократительной функции миокарда при введении в рацион животного смеси, содержащей холестерин и фосфолипиды и триглицериды	
Показатели гемодинамики	инт
$AD_{ср}$, кПа	1
ЧСС, уд/мин	2
$ЛЖД$, кПа	1
МОК, мл/мин	1
УО, мл	
ОПС, кПа·с/мл	64
Достоверность различий показателей	
* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.	

ся максимальная dp/dt (кПа), отношение $dp/dt_{\max}$ к соответствующему изометрическому давлению (индекс Верагута, V_w , в c^{-1}) [16] и максимальное отношение dp/dt к общему давлению в полости левого желудочка (V_{pm} , в c^{-1}) с использованием коэффициента $K=32$ [12, 13].

Результаты исследований и их обсуждение

В соответствии с данными литературы, содержание животных на атерогенной диете (введение избыточного количества холестерина) сопровождалось развитием значительной гиперхолестеринемии и гиперлипемии и повышением, выраженным в несколько меньшей степени, уровня фосфолипидов и триглицеридов в сыворотке крови, что приводило к увеличению коэффициентов холестерина/фосфолипиды и холестерина/триглицериды (табл. 1).

Неоднородность показателей системной гемодинамики, выявленная у кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией, позволила выделить две группы экспериментальных животных. Первую подгруппу составили животные, у которых уровни среднего артериального давления

Таблица 1

Изменение показателей липидного обмена у кроликов репродуктивного возраста при введении 0,3 г/кг холестерина в течение 30 дней

Исследуемые показатели	Группы животных		
	интактные $n=25$	с экспериментальной гиперхолестеринемией $n=25$	p
Холестерин	$54,81 \pm 9,03$	$310,0 \pm 32,0$	$<0,001$
Триглицериды	$31,31 \pm 9,34$	$55,48 \pm 13,26$	$<0,01$
Фосфолипиды	$66,31 \pm 6,37$	$141,32 \pm 16,65$	$<0,001$
Липопротеиды	$138,38 \pm 16,22$	$318,83 \pm 76,24$	$=0,02$
Коэффициент холестерина/триглицериды	$2,1 \pm 0,48$	$5,59 \pm 0,93$	$<0,001$
Коэффициент холестерина/фосфолипиды	$0,88 \pm 0,18$	$2,19 \pm 0,58$	$<0,05$

Таблица 2

Основные показатели системной гемодинамики у животных с экспериментальной гиперхолестеринемией

Показатели гемодинамики	Группы животных		
	интактные $n=20$	с экспериментальной гиперхолестеринемией	
		с нормальным уровнем АД _{ср} $n=17$	с повышенным уровнем АД _{ср} $n=7$
АД _{ср} , кПа	$13,06 \pm 0,38$	$13,27 \pm 1,05$	$18,32 \pm 0,92^*$
ЧСС, уд/мин	$257,0 \pm 5,4$	$279,0 \pm 9,9^{**}$	$280,0 \pm 4,6^*$
ЛЖД, кПа	$15,99 \pm 0,3$	$15,94 \pm 1,45$	$21,74 \pm 0,88^*$
МОК, мл/мин	$131,8 \pm 5,6$	$148,9 \pm 22,8$	$171,6 \pm 29,0$
УО, мл	$0,52 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,11$
ОПС, кПа·с/мл	$642,4 \pm 30,6$	$577,5 \pm 30,1$	$755,5 \pm 97,7$

Достоверность различий оценивается по сравнению с интактными животными: $*p < 0,01$, $^{**}p < 0,05$.

Шаваран

ДИЯ МИОКАРДА А СЕРДЦА ПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

то, что в процессе развития эк-
от выраженные изменения фун-
той системы [1, 2, 5]. Вместе
миокарда при эксперименталь-
е представляется малоизучен-
посвященные исследованию
арда при экспериментальной
особенностях этих изменений

ой функции миокарда левого
произведения эксперименталь-

заний

одуктивного возраста (8—12 мес),

производили по методу Н. Н. Анич-
олестерина в подсолнечном масле в
веществ в крови, в определенной
елков в организме и имеющее зна-
начала эксперимента и через 30
е. Исследовали содержание в сы-
ни липопротеидов низкой и очень
рическим методом [11] в модифи-
Вычисляли коэффициенты холесте-

г/кг) или уретановым (0,75 г/кг)
ий гемодинамики и сократительной
экспериментальной гиперхолестери-
е в дуге аорты и давление в по-
измеряли электроманометрически
ненные гепарином, вводили через
желудочка и через правую общую
истрацию АД_{ср}, ЛЖД и его пер-
I стандартном отведении произ-
р-81» со скоростью 5 и 500 мм/с.
е катетерно-манометрическая сис-
наковая степень фильтрации сиг-
ни. В части опытов (39) опреде-
мин) методом термодилуции, об-
ую формуле Франка — Пуазейля

желудочка сердца оценивали по
яжением, развиваемым миокар-
еделах служит систолическое дав-
ращения [14]. В качестве индек-
ную скорость повышения давле-
— время, в течение которого до-
ление, при котором регистрирует-

и давления в полости левого желудочка определялись в пределах колебаний этих показателей в группе интактных животных (17 кроликов), вторую — животные, у которых величина указанных показателей значительно превышала верхнюю границу контрольных величин. В литературе имеются указания на изменение уровня артериального давления в сторону его повышения у животных в ходе развития экспериментального атеросклероза [5]. На большом фактическом материале не обнаружено [2] существенных сдвигов в уровне артериального давления в процессе развития экспериментального атеросклероза, однако, отмечено появление некоторой лабильности артериального давления с колебаниями в сторону повышения в первые 1—2,5 мес введения холестерина.

Дальнейший анализ данных, полученных в опытах на кроликах с экспериментальной гиперхолестеринемией, проведен с учетом уровня артериального давления (табл. 2). Как видно из приведенных в табл. 2 данных, у животных отмечена некоторая тенденция к повышению МОК, что обусловлено преимущественно учащением ритма сердечных сокращений, сочетающимся со статистически недостоверным повышением ударного объема (УО, в мл). У животных второй подгруппы можно отметить также некоторую тенденцию к повышению ОПС.

Данные, характеризующие сократительную активность миокарда в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии, суммированы в табл. 3, анализ которой позволяет отметить определенную зависимость направ-

Таблица 3

Основные показатели сократительной функции миокарда, левого желудочка сердца у животных с экспериментальной гиперхолестеринемией

Исследуемые показатели	Группы животных		
	интактные $n=20$	с экспериментальной гиперхолестеринемией	
		с нормальным уровнем АД _{ср} $n=17$	с повышенным уровнем АД _{ср} $n=7$
$dp/dt_{\max}$, кПа·с/мл	$282,3 \pm 23,96$	$325,8 \pm 12,65$	$512,1 \pm 58,7^*$
$t-dp/dt_{\max}$, с	$0,03 \pm 0,005$	$0,037 \pm 0,004$	$0,030 \pm 0,014$
$P-dp/dt_{\max}$, кПа	$8,59 \pm 1,21$	$7,34 \pm 1,05$	$9,9 \pm 1,97$
V_w , с ⁻¹	$39,9 \pm 2,9$	$42,0 \pm 5,5$	$41,6 \pm 3,9$
V_{pm} , с ⁻¹	$3,2 \pm 0,09$	$2,3 \pm 0,07^{**}$	$2,89 \pm 0,04^{***}$

Достоверность различий оценивается по сравнению с интактными животными
* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $0,1 > p > 0,05$.

ленности и степени выраженности изменений параметров, используемых для оценки сократительной активности миокарда, от уровня артериального давления.

В первой группе животных изменений величины индекса Верагута и максимальной dp/dt не выявлено. Однако отсутствие изменения $dp/dt_{\max}$ сочетается с некоторым удлинением $t-dp/dt_{\max}$ и снижением $P-dp/dt_{\max}$. В этой подгруппе животных отмечено статистически достоверное уменьшение V_{pm} .

Следует отметить, что в этой серии опытов не обнаружено изменений величины конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, в обратной зависимости от которой находится используемый

индекс (V_{pm}), в связи с чем изменений сократительной функции отмеченных в этой подгруппе рое снижение $P-dp/dt_{\max}$ и лагать, что уже на ранних холестеринемии проявляется количества холестерина.

Во второй подгруппе энонаправленные изменения с одной стороны, наблюдает рочением $t-dp/dt_{\max}$ и увели индекса Верагута оказывает тенденцию к снижению. Опе группе животных, следуе $P-dp/dt_{\max}$ отражают комп от его сократительной актив вий рабочей нагрузки на соо увеличение исследуемых пар риального давления, указыв сердца как целого, не може соответствующих изменений Ранее [6] нами было провед сти миокарда при реноваску показано выраженное повыи процессе стабилизации артер разнонаправленные измене риментальной артериальной гиперхолестеринемии, сочета нам высказать предположени гиперхолестеринемии (как в ного давления, так и в услов ся достаточная для поддерж сердца (обеспечение неизмен вообращения) сократительна ется она, по-видимому, на фо сократительного элемента ми

Причиной снижения сок элементов миокарда является гиперхолестеринемией. Можн мес. после начала введения повреждение интрамуральных льтрации сосудистой стенки количества Шик-положительн харидов, пролиферацией клет измененная интима служит б лорода, необходимых для нор ствием чего является гипокси Гипоксическое повреждение гиперхолестеринемии подтвер Другим возможным механиз тальной гиперхолестеринемии шений в миоците, дестабилиз поверхностно активного вещес к нарушению сократительной сокращения и утилизации ион

определялись в пределах колебаний животных (17 кроликов), указанных показателей значительных величин. В литературе артериального давления в де развития экспериментальном материале не обнаружено артериального давления в атеросклероза, однако, отмечено артериального давления с колебаниями в 2,5 мес введения холестерина. В опытах на кроликах с артериальной гипертензией, проведен с учетом уровня артериального давления из приведенных в табл. 2 тенденция к повышению МОК, ритма сердечных сокращений и достоверным повышением ритма второй подгруппы можно отметить тенденцию к повышению ОПС.

Активную активность миокарда в гипертензии, суммированы в табл. 2. Зависимость от уровня АД.

Таблица 3

Активность миокарда, левого желудочка у кроликов с гиперхолестеринемией

Группы животных	
Экспериментальная гиперхолестеринемия	
Нормальным уровнем АД _{ср} n=17	с повышенным уровнем АД _{ср} n=7
18±12,65	512,1±58,7*
37±0,004	0,030±0,014
34±1,05	9,9±1,97
10±5,5	41,6±3,9
3±0,07**	2,89±0,04***

Сравнение с интактными животными

Изменения параметров, используемых для оценки активности миокарда, от уровня артериального давления.

Изменения величины индекса Верагута, однако отсутствие изменений в $t-dp/dt_{\max}$ и снижением ритма отмечено статистически достоверно.

Изменения ритма не обнаружено изменений в полости левого желудочка, находится используемый

индекс (V_{pm}), в связи с чем его изменения можно отнести за счет изменений сократительной функции миокарда. Совокупность изменений, отмеченных в этой подгруппе животных, — удлинение $t-dp/dt_{\max}$, некоторое снижение $P-dp/dt_{\max}$ и достоверное снижение V_{pm} , — позволяет полагать, что уже на ранних стадиях развития экспериментальной гиперхолестеринемии проявляется повреждающее действие избыточного количества холестерина.

Во второй подгруппе экспериментальных животных отмечены разнонаправленные изменения используемых индексов сократимости — с одной стороны, наблюдается увеличение $dp/dt_{\max}$, сочетающееся с укорочением $t-dp/dt_{\max}$ и увеличением $P-dp/dt_{\max}$, с другой — величина индекса Верагута оказывается неизменной, а величина V_{pm} проявляет тенденцию к снижению. Оценивая изменения, выявленные в этой подгруппе животных, следует учитывать, что $dp/dt_{\max}$, $t-dp/dt_{\max}$, $P-dp/dt_{\max}$ отражают комплексную функцию миокарда, зависящую как от его сократительной активности, так и в не меньшей степени от условий рабочей нагрузки на соответствующий отдел сердца. В связи с этим увеличение исследуемых параметров в условиях высокого уровня артериального давления, указывая на усиление сократительной активности сердца как целого, не может расцениваться как прямое свидетельство соответствующих изменений механических свойств сердечной мышцы. Ранее [6] нами было проведено исследование сократительной активности миокарда при реноваскулярной гипертензии у кроликов, в котором показано выраженное повышение как индекса Верагута, так и V_{pm} в процессе стабилизации артериального давления на высоком уровне. Эти разнонаправленные изменения индекса Верагута и V_{pm} при экспериментальной артериальной гипертензии и при экспериментальной гиперхолестеринемии, сочетающейся с высоким уровнем АД, позволяют нам высказать предположение, что, хотя в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии (как в группе с нормальным уровнем артериального давления, так и в условиях его некоторого повышения) сохраняется достаточная для поддержания необходимого уровня деятельности сердца (обеспечение неизменных показателей минутного объема кровообращения) сократительная функция сердца как целого, осуществляется она, по-видимому, на фоне снижения функциональной способности сократительного элемента миокарда.

Причиной снижения сократительной способности сократительных элементов миокарда является поражение мышцы сердца, связанное с гиперхолестеринемией. Можно считать доказанным, что уже через 1 мес. после начала введения 0,25 г/кг и более холестерина отмечается повреждение интрамуральных сосудов сердца, проявляющееся в инфильтрации сосудистой стенки липидами и липопротеидами, увеличении количества ШИК-положительных веществ и всех фракций мукополисахаридов, пролиферацией клеточных элементов интимы [2]. Утолщенная измененная интима служит барьером для питательных веществ и кислорода, необходимых для нормального функционирования органа, следствием чего является гипоксия, выраженная в той или иной степени. Гипоксическое повреждение миокарда в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии подтверждается морфологическими данными [2]. Другим возможным механизмом повреждающего действия экспериментальной гиперхолестеринемии является нарушение ионных взаимоотношений в миоците, дестабилизация клеточных мембран под действием поверхностно активного вещества — холестерина, способного приводить к нарушению сократительной способности клетки по типу разобщения сокращения и утилизации ионов кальция [3].

