

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

Н. П. Стroganova, 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 гиперхолестеринемиях 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 липопротенов низкой и очень низкой плотности (β - и пре β -фракции) турбидиметрическим методом [11] в модификации [4], триглицеридов [7], фосфолипидов [15]. Вычисляли коэффициенты холестерина/фосфолипиды и холестерина/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 (АД_{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 АД_{ср}, ЛЖД и его первой производной (dp/dt в кПа в с), ЭКГ во II стандартном отведении производили на чернильноструйном самописце «Минграф-81» со скоростью 5 и 500 мм/с. Во всех сериях опытов использована одна и та же катетеро-манометрическая система с постоянной частотой характеристики и одинаковая степень фильтрации сигнала ЛЖД при его регистрации и дифференцировании. В части опытов (39) определяли минутный объем кровообращения (МОК в мл/мин) методом термодиллюции, общее периферическое сопротивление рассчитывали по формуле Франка — Пузейля (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 скорость 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), му давлению (индекс Верагут общему давлению в полости л фициента К=32 [12, 13].

Результаты

В соответствии с данной атерогенной диете (введенной провождалось развитием атеросклероза, пемии и повышением, выявленными фосфолипидов и триглицеридов (табл. 1).

Неоднородность пока у кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией делить две группы экспериментальные животные, у которых

Изменение показателей в зависимости от возраста при введении гиперхолестеринемии

Исследуемые показатели	1
Холестерин	
Триглицериды	
Фосфолипиды	
Липопротеиды	
Коэффициент холестерина/триглицериды	
Коэффициент холестерина/фосфолипиды	

Основные показатели в зависимости от экспериментальной гиперхолестеринемии

Показатели гемодинамики	1
АД _{ср} , кПа	
ЧСС, уд/мин	2
ЛЖД, кПа	1
МОК, мл/мин	1
УО, мл	
ОПС, кПа·с/мл	64

Достоверность различий оценена методом t -теста:
 $*p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

ся максимальная dp/dt (кПа), отношение dp/dt_{\max} к соответствующему изометрическому давлению (индекс Верагута, V_w , в с⁻¹) [16] и максимальное отношение dp/dt к общему давлению в полости левого желудочка (V_{pm} , в с⁻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 гиперлипидемии и повышением, выраженным в несколько меньшей степени, уровня фосфолипидов и триглицеридов в сыворотке крови, что приводило к увеличению коэффициентов холестерин/фосфолипиды и холестерин/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±9,03	310,0±32,0	<0,001
Триглицериды	31,31±9,34	55,48±13,26	<0,01
Фосфолипиды	66,31±6,37	141,32±16,65	<0,001
Липопротеиды	138,38±16,22	318,83±76,24	=0,02
Коэффициент холестерин/триглицериды	2,1±0,48	5,59±0,93	<0,001
Коэффициент холестерин/фосфолипиды	0,88±0,18	2,19±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 АДср $n=17$	с повышенным уровнем АДср $n=7$	
АДср, кПа	13,06±0,38	13,27±1,05	18,32±0,92*
ЧСС, уд/мин	257,0±5,4	279,0±9,9**	280,0±4,6*
ЛЖД, кПа	15,99±0,3	15,94±1,45	21,74±0,88*
МОК, мл/мин	131,8±5,6	148,9±22,8	171,6±29,0
УО, мл	0,52±0,03	0,53±0,05	0,67±0,11
ОПС, кПА·с/мл	642,4±30,6	577,5±30,1	755,5±97,7

Достоверность различий оценивается по сравнению с интактными животными:

* $p<0,01$, ** $p<0,05$.

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 введение 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 АДср n=17	с повышенным уровнем АДср n=7
dp/dt_{max} , кПа·с/мл	282,3±23,96	325,8±12,65	512,1±58,7*
$t-dp/dt_{max}$, с	0,03±0,005	0,037±0,004	0,030±0,014
$P-dp/dt_{max}$, кПа	8,59±1,21	7,34±1,05	9,9±1,97
V_w , с ⁻¹	39,9±2,9	42,0±5,5	41,6±3,9
V_{pm} , с ⁻¹	3,2±0,09	2,3±0,07**	2,89±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

Сократительная функция миокарда

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

Во второй подгруппе эннонаправленные изменения с одной стороны, наблюдают рочением $t-dp/dt_{max}$ и увеличением индекса Верагута оказывает тенденцию к снижению. Оце группе животных, следуя $P-dp/dt_{max}$ отражают компоненты его сократительной активности рабочей нагрузки на соотношение исследуемых париального давления, указывающие сердца как целого, не может соответствующих изменений. Ранее [6] нами было проведено миокарда при реноваскуле, показано выраженное повышение процессе стабилизации артерий разнонаправленные изменения экспериментальной артериальной гиперхолестеринемии, сочетающим высказать предположение гиперхолестеринемии (как в нормального давления, так и в условиях достаточная для поддержки сердца (обеспечение неизмененного воображения) сократительная она, по-видимому, на фоне сократительного элемента миокарда.

Причиной снижения сократительных элементов миокарда является гиперхолестеринемией. Можно предположить, что после начала введения гиперхолестерина повреждение интрамуральных лимфатических сосудистых стенок количества Шик-положительных харидов, пролиферацией клеток измененная интима служит барьером, необходимых для нормального кровообращения, что является гипоксией. Гипоксическое повреждение гиперхолестеринемии подтверждается. Другим возможным механизмом гиперхолестеринемии, связанный с миоцитами, дестабилизациями поверхности активного вещества, к нарушению сократительной функции и утилизации ионов

определялись в пределах количеств животных (17 кроликов), указанных показателей значительных величин. В литературе артериального давления в де развития экспериментально-тическом материале не обнаружено артериального давления в атеросклероза, однако, отмечено артериального давления с колебанием 2,5 мес введения холестерина. Проведен с учетом уровня артерии из приведенных в табл. 2 тенденция к повышению МОК, изменением ритма сердечных сокращений недостоверным повышением в второй подгруппы можно отнести к повышению ОПС.

Активность миокарда в гиперхолестеринемии, суммированы в табл. 2, отражают зависимость направ-

Сократительная функция миокарда

индекса (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 неизмененных 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 барьера 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 миоцитах, дестабилизация клеточных мембран под действием поверхностью активного вещества — холестерина, способного приводить к нарушению сократительной способности клетки по типу разобщения сокращения и утилизации ионов кальция [3].

и параметров, используемых для оценки миокарда, от уровня артериального

величины индекса Верагута. Однако отсутствие изменения величины $t - dp/dt_{max}$ и снижение величины V_{pm} отмечено статистически достоверно.

Повреждение миокарда не обнаружено изменения в полости левого желудочка находится используемый

Таблица 3

Индексы миокарда, левого желудочка и гиперхолестеринемии

Условия животных

Экспериментальная гиперхолестеринемии

Нормальным уровнем АДср
n=17

с повышенным уровнем АДср n=7

512,1±58,7*

0,030±0,014

9,9±1,97

41,6±3,9

2,89±0,04***

Ниже с интактными животными

и параметров, используемых для оценки миокарда, от уровня артериального

величины индекса Верагута. Однако отсутствие изменения величины $t - dp/dt_{max}$ и снижение величины V_{pm} отмечено статистически достоверно.

Повреждение миокарда не обнаружено изменения в полости левого желудочка находится используемый

N. P. Stroganova, S. S. Shavarany

CONTRACTILE FUNCTION OF THE HEART LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM UNDER EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Summary

The heart contractile function in rabbits with experimental hypercholesterolemia was found to depend on the blood pressure level. Changes in $t \cdot dp/dt_{max}$, $P \cdot dp/dt_{max}$ and V_{pm} indices testify to a certain decrease of the contractile function in rabbits with experimental hypercholesterolemia and normal blood pressure. In rabbits with experimental hypercholesterolemia and high blood pressure a lower value of V_{pm} reflects a decrease in the contractile state of the myocardium, the changes in dp/dt_{max} , $t \cdot dp/dt_{max}$, $P \cdot dp/dt_{max}$ reflect the positive inotropic effect of high blood pressure level on the function of the heart.

Laboratory of Experimental Cardiology, Ukrainian Institute of Cardiology, Kiev

Список литературы

1. Андреев С. В., Чечулин Ю. С. Очерки по реактивности сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина, 1965. 256 с.
 2. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В. и др. Экспериментальный атеросклероз и возраст. М.: Медицина, 1972. 208 с.
 3. Коднер А. С., Орлов В. В. Физиологические свойства гладкой мускулатуры сосудов при экспериментальном атеросклерозе.— Кардиология, 1978, № 4, с. 123—127.
 4. Ледвина М. Определение β -липопротеидов сыворотки крови турбидиметрическим методом.— Лаб. дело, 1960, № 3, с. 13—17.
 5. Ментова В. Н., Самойлова З. Т. Динамика развития сердечно-сосудистых нарушений и изменение липидов крови при воспроизведении экспериментального атеросклероза у собак.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1960, № 4, с. 32—37.
 6. Стroganova Н. П. Сократительная функция миокарда в условиях экспериментальной гипертонии различной гемодинамической структуры.— Физиол. журн., 1979, № 1, с. 23—30.
 7. Ревуцкий Е. Л., Циомик В. А., Соловцева К. М., Бронштейн В. И. Использование при фенотипировании гиперлипопротеидемий микрометода определения содержания триглицеридов крови.— Врачеб. дело, 1975, № 5, с. 51—54.
 8. Черкасский Л. П., Полинская В. И. О возрастных изменениях сократительной функции миокарда левого желудочка сердца при экспериментальном атеросклерозе.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1979, № 3, с. 47—50.
 9. Шуберт Э. Сократительная функция у кроликов с алиментарной гиперхолестеринемией.— В кн.: Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. М., 1976, с. 229—236.
 10. Abell L., Levy B., Brodie B., Kandell F. A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity.— J. Biol. Chem., 1952, 195, N 2, p. 357—362.
 11. Burstein M., Samaille J. Sur une nouvelle methode de dosage des lipoproteines sériques par l'heparin.— C. r. Acad. Sci., 1956, 243, N 9, p. 2185—2197.
 12. Parmley W. The series elasticity of cardiac muscle.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 127, N 2, p. 606—609.
 13. Pollack G. H. Maximum velocity as an index of contractility in cardiac muscle. A critical evaluation.— Circulation Res., 1970, 26, N 1, p. 111—127.
 14. Sonnenblick E. H. Implication of muscle mechanics in the heart.— Fed. Proc., 1962, 21, N 6, p. 975—990.
 15. Svanborg A., Svennerholm I. Plasma total lipid, cholesterol, triglycerides, phospholipides and free fatty acids in healthy Scandinavian population.— Acta med. scand., 1961, 169, N 1, p. 43—58.
 16. Veragut U., Krayenbühl H. P. Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed chest dog.— Cardiologia, 1965, 47, N 11, p. 96—113.

Лаборатория экспериментальной кардиологии Украинского института кардиологии, Киев

Поступила в редакцию
28.XII 1979 г.

УДК 615.217.22.017:612.127.2

Н. С. Акопян, О. Г. Бак

ДЕЙСТВИЕ НА СЕРДЧЕЧНУЮ АКТИВНОСТЬ

Адренергические страты различных адаптивных рядов сопровождаются акции нергических механизмов. Ции β -адренорецепторов обращения, увеличивает улучшается кислородный димость мезэнцефалического. По мнению других исследователей в крови отрицательно реагируют на кислородом, уменьшается тканями, т. е. адренергическими факторами в регуляции.

Адренорецептивные
формации, гипоталамус,
весь многих физиологиче-
торов среды [5, 11, 12, 14].

Мы изучали влияние
веществ на функционально
условиях острой гипоксии

Исследования проведены на язычок, имеющий биполярные электроды склоне ядра (NHP), а отводящие височной и затылочной областей закрепляли в костях любой дыхание, ЭЭГ и реакцию активности прямоугольными импульсами частотой 100—150 Гц. В I сердце из исследуемых препаратов 4000—6000 м, 8500—9000 м, по (5 мин) и при «спуске» в условиях использования сразу два β -адреномедиатора пропранолол, затем и тем пропранолол. Интервал между введением 6—8 мин. При внутривенном введении — 800—1000 мкг, β -адреномедиатора мезатона — 1000—1500 мкг внутримозговом введении изазина — 20—25 мкг, фентоламина — 30 мг проводили в разное время в электрической активности мозгового электрограммы на фоне физиологических базисов мозга.