

ISSN 0201-8489

Физиологический журнал

Том 32
1986

1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. Серков
(главный редактор)
В. А. Березовский
Н. В. Братусь
М. И. Гуревич
Б. Е. Есипенко
А. Г. Задорожный
(ответственный секретарь)
Н. Н. Зайко
Н. В. Ильевич
П. Г. Костюк
А. А. Мойбенко
(зам. главного редактора)
В. В. Фролькис
В. А. Черкес
З. А. Сорокина

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Н. Серков
Г. М. Бутенко
Ф. П. Ведяев
Н. Н. Горев
З. С. Донцова
В. Н. Казаков
А. В. Квасницкий
К. В. Кованов
В. П. Комиссаренко
А. О. Навакатикян
В. Н. Никитин
Е. Н. Панасюк
В. С. Райцес
П. И. Сябро
Г. И. Федорович
Г. А. Хасабов
А. И. Хомазюк

Научный редактор *Ф. Н. Серков*
Ответственный секретарь редакции *Г. С. Сокирко*

Адрес редакции: 252024 Киев 24, ул. Богомольца, 4
тел. 91 20 84

Редактор *В. В. Войтенко*
Художественный редактор *Т. М. Немеровская*
Технический редактор *С. В. Дивуля*
Корректоры *Н. С. Тонконог, М. Н. Кацун*

Сдано в набор 28.10.85. Подп. в печ. 24.12.85. БФ 01167. Формат 70×108/16. Выс. печ.
Усл. печ. л. 11,2. Усл. кр.-отт. 11,7. Уч.-изд. л. 12,97. Тираж 1000 экз. Заказ 5-774.

Киевская книжная типография научной книги. 252004, Киев 4, ул. Репина, 4

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал ● Основан в 1955 г. ● Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 32, № 1, январь—февраль, 1986

Киев Наукова думка



Наша страна переживает важный момент своей истории. Повсеместно развернута подготовка к XXVII съезду КПСС, идет широкое, подлинно всенародное обсуждение политических документов огромной теоретической и практической значимости. Советские люди словом и делом подтверждают свою активную поддержку стратегической линии партии.

На апрельском (1985 г.) Пленуме ЦК КПСС и на совещании в ЦК по вопросам научно-технического прогресса приняты исторические решения об ускорении социально-экономического развития страны и достижениях на этой основе качественно нового состояния нашего общества. На необходимость срочной реализации этих решений указывается в проекте новой редакции Программы КПСС и проекте Основных направлений экономического и социального развития СССР на 1986—1990 годы и на период до 2000 года. В документах важная роль отводится науке как мощной производительной силе.

Наша физиологическая наука также призвана внести свой вклад в решение намеченных партией и правительством задач. В научно-исследовательских институтах и кафедрах физиологии университетов, медицинских, сельскохозяйственных и педагогических институтов УССР сосредоточен огромный потенциал, способный решать крупные научные проблемы в области физиологии человека и животных. В XI пятилетке физиологи республики активно участвовали в разработке ряда союзных и республиканских научных программ («Мозг», «Ионный канал», «Продление жизни», профилактика, диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы и др.). При выполнении заданий этих программ получены ценные результаты исследований физиологии нервной системы, ионных и молекулярных механизмов клеточной возбудимости, патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, механизмов основных изменений в организме при старении и других актуальных вопросов физиологии человека и животных. Результаты многих исследований нашли применение в медицине и народном хозяйстве. Некоторые из них удостоены Государственных премий СССР и УССР за 1983 и 1984 годы. Работа «Каналы кальциевой проницаемости мембраны нервной клетки» внесена в 1983 г. в Государственный реестр открытий за № 276.

Реализация решений партии и правительства по ускорению социально-экономического развития страны, всемерной интенсификации и повышению эффективности производства выдвигает перед физиологами СССР задачу перестройки своей работы с целью ее подъема на новый, более продуктивный уровень. При этом необходимо обеспечить проведение поисковых, фундаментальных и прикладных исследований, а также быстрое внедрение полученных результатов в практику народного хозяйства. Поэтому научная деятельность физиологов республики в предстоящий период будет сосредоточена на дальнейшем изучении физиологии нервной системы, кровообращения, дыхания, пищеварения и других систем животного организма. Несмотря на значительные успехи в изучении функционирования этих систем, многие механизмы их работы в норме и патологии остаются невыясненными и нуждаются в дальнейших исследованиях.

В планах научной деятельности на XII пятилетку необходимо предусмотреть расширение исследований по физиологии и психофизиологии человека, потребность в которых выдвигается условиями, связанными с научно-техническим прогрессом. Особое внимание следует уделить изучению влияния разных неблагоприятных факторов и экстремальных условий на жизнедеятельность человека. Результаты этих исследований могут найти широкое применение в медицине и различных отраслях народного хозяйства.

Долг физиологов Украины путем повышения теоретического уровня научных исследований и своевременного внедрения достижений физиологической науки в практику принять активное участие в общенародном деле ускорения социально-экономического развития нашей страны.

Е. И. Чазов, М. Л. Семеновский, В. Н. Смирнов,
В. И. Шумаков, В. А. Сакс, В. Г. Шаров, Г. М. Могилевский,
В. В. Северин, А. В. Асмоловский, Л. А. Махотина

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОКРЕАТИНА (НЕОТОНА) ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ МИОКАРДА

Данные об успешном применении в условиях эксперимента с целью быстрой остановки сердца первого кардиоплегического раствора, изготовленного на основе цитрата калия, были опубликованы в 1955 г. [21]. Однако применять кардиоплегические растворы в клинике стали гораздо позже [18]. В настоящее время разные кардиоплегические растворы в сочетании с гипотермией широко используются для эффективной защиты миокарда при операциях на сердце.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в результате применения химической кардиopleгии, еще существует риск возникновения осложнений, связанных с ишемическими повреждениями остановленного сердца и эффектами реперфузии, которые выявляются после снятия зажима с аорты [20]. Поэтому поиск наиболее приемлемого состава кардиоплегических растворов идет во всех ведущих клиниках мира. В хирургической практике применяют большое разнообразие кардиоплегических растворов, подразделяемых на следующие две большие группы: первая — кристаллоидные, приготовленные на чисто химической основе, и вторая — кровяные, приготовленные на основе крови. Кровяные растворы по некоторым данным имеют свои преимущества перед кристаллоидными [19].

В настоящем сообщении представлены материалы, посвященные опыту работы с кровяными кардиоплегическими растворами в обычной модификации и с добавлением нового кардиопротекторного агента фосфокреатина при протезировании клапанов сердца. Выбор фосфокреатина в качестве добавки основывается на положительных результатах выполненных ранее экспериментальных исследований, посвященных его защитному влиянию на ишемизированный миокард [12—15, 22] и полной безвредности этого препарата для человека, доказанной результатами длительного его применения [6, 10, 15]. Введение принципиально нового лекарственного вещества в кардиоплегические растворы обусловлено также тем, что практически все варианты улучшения их солевого состава уже исчерпаны [9], а применение добавок в виде препаратов-антагонистов Са или стабилизаторов мембран не привели к резкому улучшению качества противоишемической защиты сердца.

Методика

Клинический материал. В клинике выполнено 29 различных операций при приобретенных пороках сердца. Для замены клапанов в любой позиции использовали шаровые протезы, у двух больных применяли биопротезы, у трех — митральный клапан с наклонным диском. Характер оперативного вмешательства и клапанного поражения представлены в табл. 1.

По тяжести состояния III (по Нью-Йоркской классификации) функциональный класс отмечен у семи больных, IV — у 22 больных. Кальциноз клапанов выявлен у семи больных, мерцательная аритмия — у 15 больных (до операции). Повторное оперативное вмешательство выполнено у двух больных. Возраст пациентов составлял от 20 до 51 г. (в среднем — 36 лет). У 22 больных пороки сердца имели ревматическую этиологию; у семи — были результатом инфекционного эндокардита. Операции у больных последней группы производили по жизненным показаниям во время активной фазы процесса с прогрессированием недостаточности кровообращения или на фоне неконтролируемой инфекции. Все операции производились в условиях умеренной гипотермии ($26-28^{\circ}\text{C}$) с

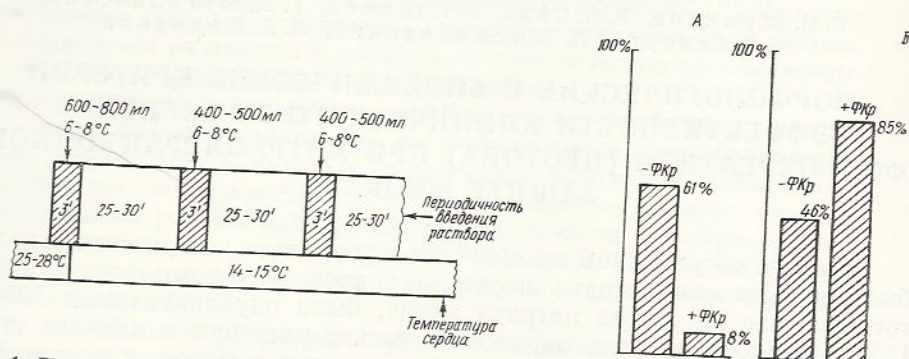


Рис. 1. Протокол кардиоплегической защиты сердца, использованной при операциях по поводу протезирования клапанов. Указаны время введения, объем и температура кардиоплегического раствора, регистрируемая температура сердца.

Рис. 2. Уменьшение частоты случаев применения принудительной дефибрилляции сердца (А) и увеличение частоты восстановления синусового ритма (Б) при использовании фосфокреатина (ФКр) в составе кардиоплегического раствора. По вертикали: А — частота применения дефибрилляции; Б — частота восстановления синусового ритма через 30 мин после снятия зажима с аорты.

использованием аппарата «Jamdgo» при объемной скорости перфузии л/мин·м² 2,1—2,4. Длительность пережатия аорты колебалась в пределах 42—138 мин (в среднем 79 мин). Защита миокарда осуществлялась с помощью фармакохолодовой кардиopleгии на основе крови с применением наружного охлаждения сердца. Кардиоплегический раствор готовили непосредственно перед операцией (состав растворов указан в табл. 2), оксиге-

Таблица 1. Пороки сердца и виды операций

Порок	Число пациентов	Вид операций
Аортальный	7	Протезирование аортального клапана
Митральный	10	Протезирование митрального клапана
Митрально-аортальный	4	Протезирование митрального и аортального клапанов
	2	Протезирование аортального клапана и митральная комиссуротомия
Митрально-трикуспидальный	1	Протезирование митрального и трикуспидального клапанов
	2	Протезирование митрального клапана с аннулопластикой трикуспидального клапана
Тривальвулярный	2	Протезирование митрального и аортального клапанов с пластикой трикуспидального клапана
Аневризма восходящего отдела аорты	1	Протезирование аортального клапана восходящего отдела аорты с реимплантацией устьев коронарных артерий

нировали, охлаждали до 6—8 °С в кардиоплегической приставке «Sarnas» и вводили раздельно по 600—800 мл в коронарные артерии или в корень аорты сразу же после ее пережатия, а затем каждые 25—30 мин по 400—500 мл под давлением 40—50 мм рт. ст. (53,32 гПа — 66,65 гПа) (рис. 1). Температуру различных отделов миокарда измеряли иглой термистера раздельно со стороны эпикарда и эндокарда, она колебалась от 14 до 20 °С. Во время операции производили запись ЭКГ в стандартных отведениях, после операции регистрировали левопредсердное и левожелудочковое давление. В 16 наблюдениях в качестве фармакологической добавки кардиоплегического раствора использовали фосфокреатин (неотон, фирмы «Schiapparelli», Италия), конечная концентрация которого составляла 8—10 ммоль/л. При этом электролитный состав, осмолярность и pH сохранялись на прежнем уровне (табл. 2).

Больных (16 человек, см. табл. 1) первой группы оперировали с применением кровяного кардиоплегического раствора в стандартном исполнении с добавлением фосфокреатина. При оперировании больных (13 человек, см. табл. 2) второй (контрольной группы) в кровяной кардиоплегический раствор фосфокреатин не добавляли. По характеру патологии, тяжести состояния и продолжительности внутрисердечного этапа операции больные этих групп не отличались между собой.

Т а б л и ц а 2. Состав использованных кардиоплегических растворов * (указаны конечные концентрации)

Компонент раствора	Группа больных	
	первая (с фосфокреатином)	вторая (без фосфокреатина)
K ⁺ , ммоль/л	20—25	20—25
Na ⁺ , ммоль/л	50	—
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,75—1,0	0,75—1,0
Ht, %	10—12	10—12
Hb, %	3,5—4	3,5—4
pH	7,9—8,0	7,9—8,0
Осмолярность, мосм	340—360	340—360
Na ₂ ФКр, мМ	8—10	—

* Растворы готовили смешиванием 1 л кристаллоидного раствора соответствующего состава с 500 мл крови с добавлением 5000 ед. гепарина

Биохимическо-морфологический анализ. Кусочки миокарда для биохимического и электронно-микроскопического исследований иссекали с помощью специальных ножниц из передней стенки правого желудочка (субэпикардиальной области) непосредственно перед наложением зажима на аорту, после первой пlegии, непосредственно перед снятием и через 30 мин после снятия зажима с аорты — т. е. после восстановления сердечной деятельности. Иссеченные кусочки в течение 2—3 с замораживали в жидком азоте с помощью щипцов Воленбергера и (для определения в ткани креатина, АТФ и фосфокреатина) обрабатывали по стандартным методам, описанным ранее [1, 2]. Образцы миокарда для электронно-микроскопического исследования отмывали от крови в охлажденном на льду изотоническом оксигенированном растворе хлористого калия, фиксировали 3,5 %-ным глутаровым альдегидом, приготовленным на фосфатном буфере (0,1 М; pH 7,4), постфиксировали 1 %-ным раствором осмиевой кислоты, приготовленным на фосфатном буфере (0,1 М; pH 7,4), обезжизивали в растворе спирта возрастающей концентрации и погружали в смесь эпон — арамидит. Часть этих же кусочков миокарда фиксировали коллоидным лантаном для определения ранних дефектов в сарколеммах кардиомиоцитов [5]. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме OM-U3 (Австрия) и изучали с помощью электронных микроскопов EM-100B и JEM-100CX (Япония).

Результаты

Клинические наблюдения. Оценивая адекватность защиты миокарда, в указанных группах больных принимали во внимание характер восстановления сердечной деятельности после возобновления коронарного кровотока, скорость стабилизации гемодинамики, ЭКГ, а также

необходимость применения инотропных препаратов и антиаритмических средств.

У больных контрольной группы и группы, оперированных с применением фосфокреатина, различия обнаруживались на стадии восстановления сердечной деятельности непосредственно после снятия зажима с аорты. Так, для восстановления сердечной деятельности у больных контрольной группы однократная или повторная дефибрилляция потребовалась в 8 случаях из 13, в группе с использованием неотона — в одном из 16. Наглядно эти наблюдения суммированы на рис. 2, А. У большинства больных восстановление сердечной деятельности проходило через нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (полная поперечная блокада, блокада ножек пучка Гиса, узловой ритм и т. д.). Однако в серии с неотоном явления нарушений проводимости быстро купировались. Кроме того, у больных этой группы значительно чаще восстанавливался синусовый ритм (рис. 2, Б), что наблюдалось даже в случаях с дооперационной мерцательной аритмией и кардиомегалией (восстановление отмечено у 5 больных из 9 с мерцательной аритмией). У группы больных, оперированных с использованием неотона, средняя продолжительность периода стабилизации кровообращения и электрокардиограммы после снятия зажима с аорты была существенно короче и составляла в среднем 16 мин по сравнению с контрольной группой, где это время в среднем составляло 27 мин. Кроме того, для поддержания гемодинамики у половины больных второй группы применяли микродозы катехоламинов. На этапе восстановления сердечной деятельности в первой группе (с применением неотона) этого не требовалось.

Из 29 оперированных больных в клинике по причине, не связанной с защитой миокарда, на 12-й день после операции, умер один пациент, больной септическим эндокардитом с поражением митрального и аортального клапанов на фоне резко выраженной недостаточности кровообращения. Операцию проводили неотложно по витальным показаниям. При аутопсии был обнаружен пионефроз, что обусловило развитие почечной недостаточности.

Морфологические наблюдения. В дополнение к достаточно благоприятной клинической картине, выявленной при использовании неотона при кардиоплегии, с целью более объективной оценки его действия были проведены морфологический и биохимический анализы ткани, взятой из правого желудочка сердца у оперированных больных.

Электронно-микроскопические исследования контрольного миокарда, взятого перед наложением зажима на аорту, показали очень большое разнообразие изменений ультраструктуры кардиомиоцитов как пластического, так и альтеративного характера. Эти изменения сильно варьировали не только в зависимости от состояния пациента, но и вследствие выраженной мозаики изменений в пределах одного и того же миокарда. Это обстоятельство сделало весьма проблематичным использование для выявления эффекта фосфокреатина так называемого полуколичественного метода оценки электронограмм, предложенного и продемонстрированного на экспериментальном материале [23]. Ряд авторов для оценки эффективности кардиоплегии в условиях клиники использовали оценочные тесты состояния ультраструктуры митохондрий, не принимая во внимание клетку как таковую [8, 11]. Последующее изучение настоящего материала убедительно показало, что и такой подход не приносил достоверной информации в условиях нашего исследования. Митохондрии могли претерпевать совершенно различные изменения в процессе интраоперационной ишемии и выраженность таких изменений зачастую не соответствовала ни тяжести состояния больного, ни результатам биохимического анализа и, по-видимому, определялась лишь исходным состоянием данной конкретной клетки, а в условиях значительных изменений уже в контрольном материале было практически невозможно по одним митохондриям объективно оценить эффективность того или иного кардиоплегического раствора.

Таким образом, в идеале был необходим такой однозначный оценочный тест ультраструктурного повреждения кардиомиоцита, который бы в меньшей мере зависел от исходного состояния клетки и четко бы реагировал на качество кардиоплегии. В настоящем исследовании предпринята попытка в качестве такого теста применить визуализацию ранних дефектов в сарколемме с помощью коллоидного лантана. Ранее было показано, что на стадии обратимых ишемических повреждений сократительных кардиомиоцитов их плазмолемма остается непроницаемой для частиц коллоидного лантана диаметром 2 нм, а эти частицы проникают в ишемизированные клетки лишь при реперфузии или реинкубации [4], когда создаются условия для перегрузки клеток кальцием [16]. Следовательно, сохранность сарколеммы в условиях интраоперационной ишемии при периодических инфузиях будет целиком зависеть от качества кардиоплегического раствора.

Исследование контрольного миокарда, взятого перед пережатием аорты и зафиксированного с коллоидным лантаном, показало, что в 11 случаях из 25 частицы коллоида проникали через поврежденную плазмолемму в саркоплазму многих сократительных клеток, локализуясь в основном на внешней поверхности мембраны митохондрий (рис. 3, б). В остальных случаях практически весь коллоидный лантан оседал лишь в межклеточном пространстве (рис. 3, а). Генерализованное повреждение плазмолеммы кардиомиоцитов наблюдалось лишь у больных с наиболее тяжелой формой заболевания, что соответствует полученным ранее результатам электронно-микроскопического анализа миокарда в зависимости от тяжести поражения в условиях эксперимента [4, 5].

На высоте развития ишемии, т. е. в образцах, взятых непосредственно перед снятием зажима с аорты, ультраструктура кардиомиоцитов при рутинной обработке материала почти не отличалась от ультраструктуры клеток контрольного материала, и это не зависело от применяемого кардиоплегического раствора или меры тяжести поражения контрольного миокарда. В то же время применение метода с использованием коллоидного лантана позволило выявить некоторые различия, связанные с модификацией кардиоплегического раствора. Так, в группе больных, оперированных с применением кардиоплегии с фосфокреатином при генерализованном поражении сарколемм клеток, в контрольном материале коллоидный лантан на высоте ишемии проникал лишь в те сократительные кардиомиоциты, где наблюдалась резко выраженная везикуляция и фрагментация элементов саркоплазматического ретикулума (СПР), в то время как сарколеммы малоизмененных клеток становились непроницаемыми для коллоидных частиц (рис. 3, г). При применении стандартного кардиоплегического раствора и при тех же исходных характеристиках ультраструктуры миокарда генерализованное повреждение сарколемм на высоте ишемии сохранялось (рис. 3, в).

Эффект применяемой нами модификации кардиоплегического раствора на основе крови с добавлением неотона наиболее заметен через 30 мин после снятия зажима с аорты. Добавление фосфокреатина в кардиоплегический раствор почти полностью предотвращало повреждение плазмолемм кардиомиоцитов в ранние сроки после снятия зажима с аорты (рис. 3, е), в то время как при стандартной кардиоплегии динамика изменений пограничных мембран кардиомиоцитов почти всегда была направлена в сторону ухудшения (рис. 3, д).

Для большей объективизации данных морфологического исследования у шести больных (по три больных из каждой группы), у которых уже в контрольном материале наблюдалось генерализованное повреждение мембран кардиомиоцитов, был подсчитан процент клеток, содержащих в своей саркоплазме коллоидный лантан. При подсчете принимали во внимание только те клетки, которые не имели явно выраженных необратимых ишемических ультраструктурных сдвигов, таких, например, как электронно-плотные включения в матриксе митохондрий

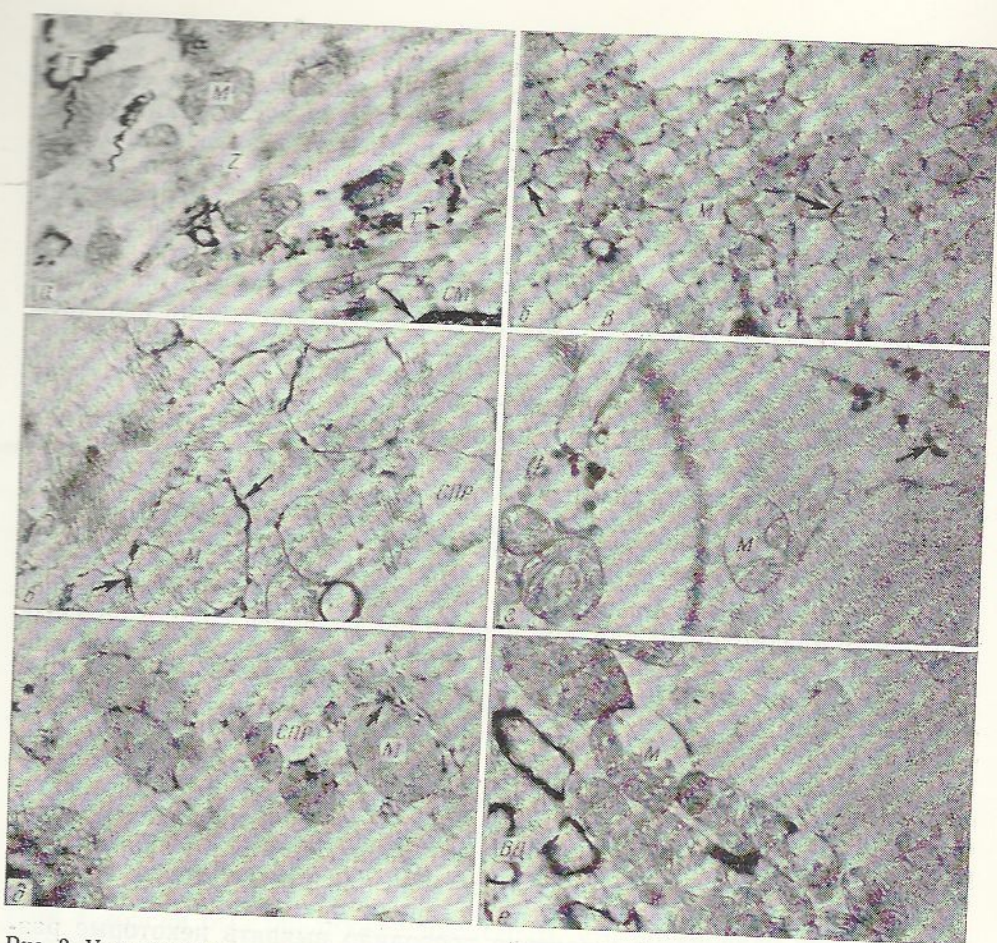


Рис. 3. Ультраструктура сократительных кардиомиоцитов во время оперативного вмешательства по поводу протезирования клапанов сердца. Фиксация коллоидным лантаном. а) Кардиомиоцит больного до пережатия аорты. Митохондрии (М) изменены незначительно, отмечается лишь легкое их набухание, клетка почти лишена гранул гликогена. Внутриклеточный отек отсутствует, о чем свидетельствует практически прямой контур сарколеммы (СМ) даже при неполностью релаксированных саркомерах. Электронно-прозрачные пространства между параллельными саркомерами являются не следствием внутриклеточного отека, а указывают лишь на отсутствие здесь цитогранул. Коллоидный лантан не проникает через сарколемму клетки, локализуясь с ее наружной стороны. Коллоидный лантан в межклеточном пространстве (стрелка) и в просвете Т-трубочек (Т) (изогнутая стрелка) Z-Z — полоска. $\times 15\,000$. б) Кардиомиоцит другого больного до пережатия аорты. Видна резкая гиперплазия митохондрий с одновременной атрофией сократительного аппарата (С) клетки. Среди скоплений митохондрий встречаются вакуоли (В) неизвестного происхождения. Сарколемма клетки повреждена, о чем свидетельствует проникание коллоидного лантана в саркоплазму. Митохондрии встречаются перед снятием зажима с аорты. Кардиолегия без добавления фосфокреатина. Митохондрии, резко набухшие, почти лишены матрикса, непосредственно под сарколеммой видны вакуоли, которые, по-видимому, могут быть образованы из терминальных цистерн саркоплазматического ретикула (СРР). В клетке отсутствуют признаки необратимого повреждения — электронно-плотных включений в матриксе митохондрий нет, отсутствуют и признаки необратимого пересечения миофибрилл. Тем не менее плазмолемма клетки уже имеет определенные структурные дефекты — коллоидные частицы гидроксида лантана проникают в саркоплазму и скапливаются на внешней мембране митохондрий (стрелка). $\times 20\,000$. в) Типичные кардиомиоциты больного непосредственно перед снятием зажима аорты. Кардиолегия с добавлением фосфокреатина. Плазмолемма клеток сохраняет свою структурную целостность — частицы коллоида заполняют лишь межклеточное пространство и проникают в кавеолы (стрелка), просвет которых непосредственно связан с внеклеточным содержимым. $\times 10\,000$. д) Типичный кардиомиоцит больного через 30 мин после снятия зажима с аорты. Кардиолегия без добавления фосфокреатина. Митохондрии имеют практически нормальное строение, саркоплазма содержит достаточное количество гранул гликогена. Изредка наблюдаются вакуоли, которые могут быть образованы из элементов СРР. Несмотря на хорошую сохранность внутренних органелл, отмечается образование в плазмолемме дефектов, достаточных для проникания через нее частиц коллоидного лантана размером 2 нм, которые видны в саркоплазме на границе с митохондриями (стрелка). $\times 20\,000$. е) — эндотелиоцит. е) Типичный кардиомиоцит больного через 30 мин после снятия зажима с аорты. Кардиолегия с добавлением фосфокреатина. Отмечается набухание и даже везикуляция некоторых митохондрий. Несмотря на это, сарколемма сохраняет свою структурную целостность — весь коллоидный лантан локализован в межклеточных щелях и просвете вставочного диска (ВД). $\times 18\,000$.

[16]. Оказалось, что при генерализованном повреждении сарколемм в контрольном миокарде коллоидный лантан проникает в саркоплазматический матрикс 60—80 % клеток (рис. 4). На высоте ишемии при применении стандартного кровяного кардиоплегического раствора на-

блюдается незначительная тенденция к восстановлению структуры сарколеммы некоторых клеток (10—20 %). Через 30 мин после восстановления коронарного кровотока число клеток с поврежденной сарколеммой восстанавливалось до исходного значения. При применении неотона число кардиомиоцитов с признаками повреждения сарколеммы на высоте

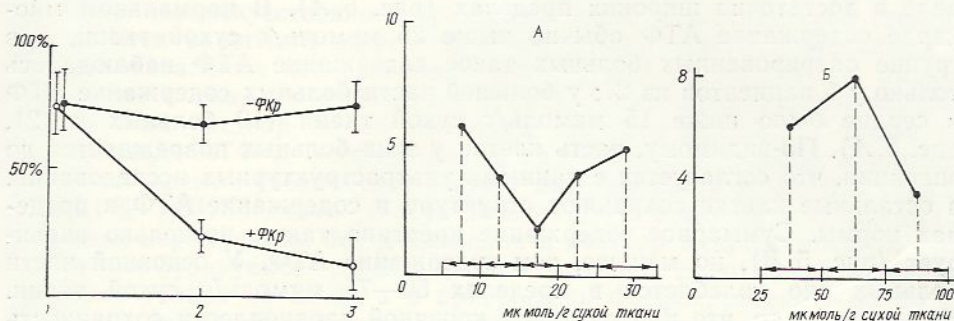


Рис. 4. Суммарный результат морфологического наблюдения биопсийного материала, взятого из сердца оперированных больных в разные моменты времени операции.

Для каждого больного при фиксации биопсийного материала с коллоидным лантаном фиксировали случаи проникновения лантана в сократительные кардиомиоциты, не имеющие признаков необратимых ультраструктурных повреждений. По горизонтали: 1 — материал, взятый перед наложением зажима на аорту; 2 — перед снятием зажима с аорты; 3 — через 30 мин после снятия зажима с аорты. По вертикали: процент клеток, содержащих в саркоплазме коллоидный лантан. Черные кружочки — кардиоплегия без неотона; белые — с неотоном. Каждая точка соответствует данным трех больных, у каждого из которых для подсчета было выбрано 100 случайных клеток.

Рис. 5. Содержание в ткани сердца АТФ (А) и суммарного креатина (Б) у больных до пережатия аорты.

По вертикали: количество больных, у которых тканевое содержание метаболитов находилось в пределах, указанных стрелками. По горизонтали — А — 21, Б — 17 больных.

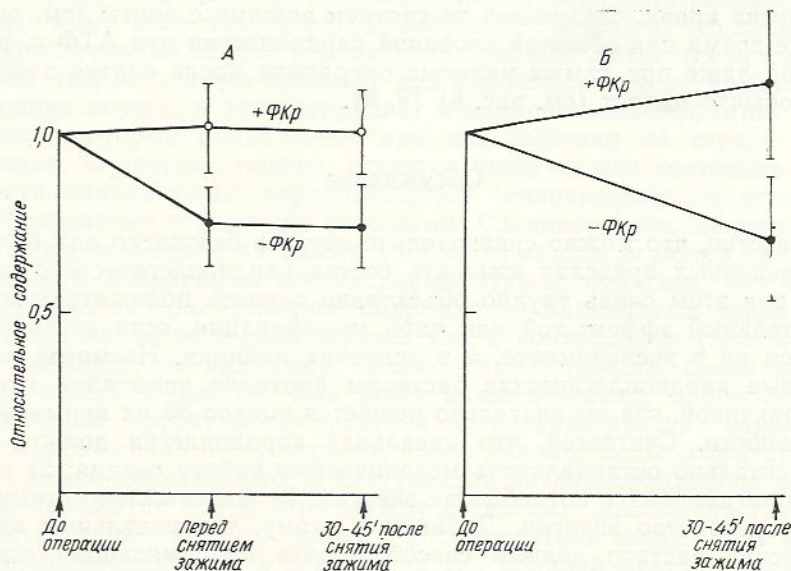


Рис. 6. Сохранение тканевого содержания АТФ (А) и фосфокреатина (Б) в условиях кардиopleгии с применением фосфокреатина.

Тканевое содержание рассматривали до пережатия аорты. Исходное состояние АТФ до операции указано на рис. 5. Исходное содержание фосфокреатина колебалось в пределах 7—40 мкмоль/г сухой ткани.

развития ишемии снижалось до 20—30 % исходного, а через 30 мин после снятия зажима с аорты у двух больных из трех кардиомиоциты с проницаемой для коллоидного лантана сарколеммой в исследованном материале не встречались, а у одного — их число не превышало 40 % (рис. 4).

Биохимические наблюдения. Биохимический анализ биопсийного материала, взятого из правого желудочка, также показал некоторое преимущество кардиоплегического раствора на основе крови с добавлением неотона перед раствором в стандартном исполнении.

Нужно отметить, что тканевое содержание АТФ в миокарде оказалось весьма различным у разных больных уже до операции и варьировало в достаточно широких пределах (рис. 5, А). В нормальном миокарде содержание АТФ обычно выше 25 мкмоль/г сухой ткани, а в группе оперированных больных такое содержание АТФ наблюдалось только у 5 пациентов из 21; у большей части больных содержание АТФ в сердце было ниже 15 мкмоль/г сухой ткани (10 больных из 21, рис. 5, А). По-видимому, часть клеток у этих больных повреждается до операции, что согласуется с данными ультраструктурных исследований, а остальные клетки сохраняют структуру и содержание АТФ в пределах нормы. Суммарное содержание креатина также несколько варьирует (рис. 5, В), но меньше, чем содержание АТФ. У основной части больных оно колеблется в пределах 50—75 мкмоль/г сухой ткани. Несмотря на то, что при рутинной кровяной кардиоплегии сохранность пула высокоэнергетических фосфатов в течение всего срока интраоперационной ишемии сравнительно высока и без специальных добавок (рис. 6), что показано ранее и другими авторами [8], применение фосфокреатина в качестве добавки способствует еще лучшему сохранению АТФ в клетках. Этот эффект ясно выявляется полной сохранностью АТФ и даже некоторым увеличением ее содержания на высоте развития ишемии, в то время как при рутинном кровяном кардиоплегическом растворе прослеживается тенденция к падению содержания миокардиальной АТФ (см. рис. 6). Наиболее четко эффект применения неотона проявляется после снятия зажима с аорты. Кардиоплегия с применением неотона полностью сохраняет или даже увеличивает содержание АТФ и фосфокреатина в миокарде через 30—45 мин после реперфузии крови, следующей за снятием зажима с аорты (см. рис. 6). В то же время при обычной кровяной кардиоплегии пул АТФ и фосфокреатина даже при самых удачных операциях после снятия зажима с аорты обычно падает (см. рис. 6) [8, 9].

Обсуждение

Известно, что можно сравнительно легко и безопасно для больного в определенных пределах изменить состав кардиоплегического раствора, но при этом очень трудно объективно оценить положительный или отрицательный эффект той или иной модификации, если раствор применяется не в эксперименте, а в условиях клиники. Несмотря на это, все новые кардиоплегические растворы проходят испытание клинической практикой, где окончательно решается вопрос об их применимости и полезности. Считается, что идеальная кардиоплегия должна [24]: 1) моментально останавливать механическую работу сердца; 2) максимально ингибировать потребление энергии; 3) максимально стимулировать производство энергии. Добавим к этому, что идеальный кардиоплегический раствор должен способствовать максимальному сохранению ультраструктуры кардиомиоцитов, что зависит в свою очередь от перечисленных первых трех условий, и кроме того, от количественного содержания биологически активных ионов и их распределения по обе стороны как внутриклеточных мембран, так и сарколеммы — плазмолеммы [16].

Результаты наблюдений, морфологического и биохимического исследований биопсии сердца показывают, что фосфокреатин, введенный в состав кардиоплегического раствора положительно влияет на ишемизированный миокард, что выражается в более быстром, по сравнению со стандартной кровяной кардиоплегией, восстановлении кровообращения и нормальной электрической активности сердца после снятия зажима

с аорты, в уменьшении частоты реперфузионной фибрилляции сердца, более полном сохранении макроэргических соединений и в существенном сохранении и улучшении состояния клеточных структур, главным образом, структурной целостности сарколеммы.

Таким образом, описанный в этой работе материал свидетельствует о том, что в клинических условиях при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения в значительной степени реализуется защитный эффект фосфокреатина, зарегистрированный в экспериментальных исследованиях [12—14, 22]. В литературе имеются данные о том, что добавление в однократно применяемый кардиоплегический раствор по 16 мкмоль/л калия и магния, а также по 10 мкмоль/л АТФ и фосфокреатина при 30 мин тотальной нормотермической ишемии увеличивает частоту выживаемости крысиного сердца до 93,1 % [13]. Недавно [22] установлено, что после 40 мин ишемии в условиях нормотермии без добавления в раствор макроэргических фосфатов перфузируемое сердце восстанавливает свою сократительную функцию только на 25 %, а в присутствии фосфокреатина — на 80 %. Показано также, что продукты распада фосфокреатина, креатина и неорганического фосфата не оказывают никакого защитного действия. Объяснение такого эффекта фосфокреатина стало частично возможным в результате серии работ [1—3]. В частности, было показано, что фосфокреатин в кардиомиоците — основной переносчик энергии от мест ее производства в митохондриях к местам ее потребления в миофибриллах, саркоплазматическом ретикулуме, сарколемме и др. [3]. Кроме того, оказалось, что фосфокреатин способен регулировать силу сердечных сокращений, оказывая положительный инотропный эффект на те клетки, у которых концентрация этого вещества снижена [1, 2]. Этот эффект был продемонстрирован на выделенной перфузируемой полоске сердца лягушки, клетки которой полностью проницаемы для фосфокреатина, что позволило сравнительно просто объяснить положительное действие этого вещества на сердце лягушки. Считается, что плазмолемма сократительных клеток сердца теплокровных животных представляет собой непреодолимую преграду для фосфокреатина по крайней мере в условиях нормы, и это затрудняет объяснение тех эффектов фосфокреатина, которые обнаружены при его действии на сердце млекопитающих. С другой стороны, остается неизученным состояние проницаемости плазмолеммы кардиомиоцитов теплокровных по отношению к фосфокреатину в условиях патологии. Следовательно, механизм действия этого препарата на ишемизированное сердце остается предметом дискуссий и дальнейших исследований. Нужно отметить, что обнаруженное нами генерализованное повреждение плазмолеммы сократительных кардиомиоцитов в ряде случаев уже в контрольном (дооперационном) миокарде, по-видимому, может способствовать проникновению фосфокреатина в клетки. Как было нами показано, наиболее яркий протективный эффект фосфокреатина на ультраструктуру сарколеммы наблюдался именно в тех случаях, когда плазмолеммы сократительных клеток имели дефекты еще до наступления интраоперационной ишемии, т. е. до пережатия аорты. Это служит косвенным доказательством того, что часть положительного эффекта фосфокреатина может быть связана с его прониканием внутрь клеток или (по крайней мере) оказывает на более активное его защитное действие на поврежденную плазмолемму. Об этом свидетельствует и повышение в некоторых случаях концентрации в ткани фосфокреатина и АТФ после реперфузии, когда процессы потребления энергии могут превалировать над ее синтезом. При проникании фосфокреатина внутрь клетки он может оказывать свое положительное действие путем поддержания локальных концентраций АТФ около мембраны или цитоплазматического пула АТФ через обратную креатинкиназную реакцию. Мы не исключаем, однако, что фосфокреатин может частично оказывать положительное действие не прониканием внутрь клетки, а связыванием его с какими-то участками на наружной стороне клеточной мембраны, или же воздействием на

процессы, происходящие во внеклеточном пространстве и в капиллярах. Общеизвестно, что, например, нарушения ритма после снятия зажима с аорты во многом связаны с повышенной концентрацией калия в кардиоплегических растворах. Реперфузируемая кровь после снятия зажима с аорты вымывает излишки калия из внеклеточного пространства, но, по-видимому, одновременно со всех участков миокарда [7]. Временная мозаичность концентрации калия может являться прямой причиной аритмии. Недостаточная и неодновременная отмывка излишков калия может быть связана не только с особенностями кровоснабжения различных участков миокарда, но и с образующимися в течение интраоперационной ишемии микротромбами, с повышенной вязкостью крови в условиях гипотермии. Фосфокреатин, как сильно действующий антиагрегант [17], может предупредить подобные осложнения и способствовать быстрому восстановлению нормального сердечного ритма после реперфузии.

Действие фосфокреатина в условиях оперативного вмешательства на сердце больного человека может оказаться сложнее, чем при экспериментах на здоровых животных. Тем не менее, очевидная безвредность фосфокреатина и его явный положительный эффект являются, по-нашему мнению, достаточным поводом для использования этого вещества при кардиоплегии до окончательного выяснения всех механизмов его действия на патологически измененное сердце.

E. I. Chazov, M. L. Semenovskiy, V. N. Smirnov, V. I. Shumakov,
V. A. Saks, V. G. Sharov, G. M. Mogilevsky, V. V. Severin,
A. V. Asmolovskiy, L. A. Makhotina

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CRITERIA OF THE EFFICIENCY OF CLINICAL APPLICATION OF PHOSPHOCREATINE (NEOTON) FOR INTRAOPERATIONAL PROTECTION OF MYOCARDIUM

Protective action of phosphocreatine on ischemic myocardium was tested on patients operated for valve replacement with the use of artificial circulation. 13 patients (the control group) were operated using standard blood cardioplegia. 16 patients (the group under study) were operated using cardioplegic solution on the blood basis with 10 mM phosphocreatine. In the phosphocreatine-treated group restoration of haemodynamics and normal electrical activity was observed more often than in control; fibrillations were practically absent; more frequent sinus rhythm restoration was observed and the use of catecholamines to support haemodynamics was not necessary. Analysis of the biopsy material showed a decreased penetration of lanthanum into cardiomyocytes of phosphocreatine-treated patients, that may be taken to indicate the protection of the sarcolemmal membrane against ischemic damage. Application of phosphocreatine resulted also in complete preservation of the pool of high-energy phosphates in the myocardium. The results of this study show the efficiency of phosphocreatine as an additional cardioplegic agent in intraoperational protection of the ischemic myocardium.

All-Union Cardiological Research Centre, Academy of Medical
Sciences of the USSR, Moscow

1. Розенштраух Л. В., Сакс А. В., Ундровинас А. И. и др. Исследование связи между силой сокращения миокардиальных волокон желудочков сердца лягушки с процессами внутриклеточного транспорта энергии // Физиол. журн. СССР.— 1976.— 62, № 8.— С. 1199—1209.
2. Розенштраух Л. В., Сакс В. А., Юрвичиус И. А., Нестеренко В. В., Ундровинас А. И., Смирнов В. Н. Влияние креатинфосфата на медленный внутри направленный кальциевый ток, потенциал действия и силу сокращения миокарда // Там же.— 1979.— 65, № 3.— С. 405—413.
3. Сакс В. А., Розенштраух Л. В. Современные проблемы энергетики клеток сердечной мышцы // Терапевт. арх.— 1977.— 49, № 1.— С. 120—133.
4. Шаров В. Г., Дженнингс Р. Б., Хокинс Х. К. Сравнительное изучение дефектов проницаемости мембран кардиомиоцитов при глубокой ишемии и при воздействии изопротеренола с помощью коллоидного лантана // Арх. патологии.— 1980.— 42, № 10.— С. 35—43.

5. Шаров В. Г. Использование коллоидного лантана в качестве электронно-микроскопического трейсера // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— № 12.— С. 641—768.
6. Cairella M., Vecchi C. Osservazioni sperimentali e diniche sull' azione farmacologica e terapeutica della fosfocreatine // Clin. Terap.— 1966.—38, N 1.— P. 159—163.
7. Cox J. L., Sabiston P. C. Electrophysiologic consequences of cardioplegia preservation, ischemia and reperfusion // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 405—418.
8. Cunningham J. N., Catinella F. P., Spencer F. C. Blood cardioplegia — experience with prolonged cross-clamping // Ibid.— P. 241—264.
9. A text-book of clinical cardioplegia / Eds. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.—498 p.
10. Favillo S., Iacopetti L., Fradella G. A. et al. Observations on changes in intermittent claudication after the administration of creatine phosphate // Pharmatherapeutica.— 1982.—3, N 1.— P. 221—226.
11. Flameng W., Vander Vusse Ger J., Borgers M. Methods for assessing preservation techniques — invasive methods (Enzymatic, cytochemical) // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 63—80.
12. Hearse D. J. Cardioplegia, the first and the second 25 years: A Summary from the view of a physiologist // Ibid.— P. 465—491.
13. Hearse P. J., Stewart D. A., Braimbridge M. V. Cellular protection during myocardial ischemia // Circulation.— 1976.—54, N 1.— P. 193—202.
14. Hearse D. J., Braimbridge M. V., Junge P. Protection of ischemic myocardium // Cardioplegia.— New York: Raven press, 1981.— P. 59—63.
15. Hurlow R. A., Aukland A., Hardman J., Whittington J. R. Studies of haemodynamic effects of creatine phosphate in man // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1982.—13.— P. 803—806.
16. Jennings R. B., Howkins H. K. Ultrastructured changes of acute myocardial ischemia // Degradative processes in heart and skeletal muscle / Ed. by Wildenthal.— Elsevier: North-Holland Biomed. press, 1980.— P. 295—346.
17. Kinlough R. L., Packham M. A., Reimers H. Y. et al. Mechanisms of platelet shape change, aggregation and release induced by collagen, thrombin or A23187 // J. Lab. Clin. Med.— 1977.—90.— P. 707—719.
18. Kirsch U., Rodewald G., Kalmer P. Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1975.—70.— P. 995—999.
19. Levine F. H. Blood of crystalloid cardioplegia. An overview // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman, S. Levitsky.— New York: Future Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 277—284.
20. Marrin Ch. A. S., Spotnitz H. M., Bregman D. Myocardial preservation // Curr. Probl. Surg.— 1981.—18, N 8.— P. 478—578.
21. Melrose D. G., Dryer B., Bentall H. H., Baker J. B. E. Elective cardiac arrest // Lancet.— 1955.—2, N 21.— P. 21—24.
22. Robinson L. A., Braimbridge M. V., Hearse D. J. Creatine phosphate: an additive myocardial protective agent in cardioplegia // J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.— 1984.—87, N 2.— P. 190—200.
23. Schaper J. Methods for assessing preservation techniques. Noninvasive Methods // A textbook of clinical cardioplegia / Ed. by R. M. Engelman and S. Levitsky.— New York: Futura Publ. Co., Mount Kisco, 1982.— P. 33—42.
24. Tyers G. F. O. Cardioplegic additives: A critical review.— Ibid.— P. 139—156.

Всесоюз. кардиол. науч. центр АМН СССР;
Ин-т трансплантологии и искусств. органов МЗ СССР, Москва

Поступила 08.07.85

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТАГОНИСТОВ Ca^{2+} НА КОРОНАРНЫЕ СОСУДЫ И МИОКАРД

Ионы Ca^{2+} , как известно, играют определяющую роль в процессах электрохимического сопряжения сосудов миокарда и гладких мышц, в формировании потенциалов действия и регуляции спонтанной периодической активности специализированных клеток сердечной мышцы. Однако избыточное накопление ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах может вести к развитию нарушения функции сердца.

В связи с этим в клинической практике для лечения некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы все большее применение находят препараты, ингибирующие трансмембранный ток Ca^{2+} и известные как антагонисты кальция, — нифедипин (коринфар, адалат, кордипин), верапамил (изоптин, финаптин), фендилин (сензит), дилтеазем и т. д. [1, 2, 4, 6, 14].

В экспериментах на животных в результате применения микроэлектродной техники, регистрации электрограммы пучка Гиса, реперфузии миокарда выявлены существенные отличия электрофизиологических и антиаритмических свойств разных антагонистов Ca^{2+} [10, 12, 15]. При использовании радиоактивно меченого нитрендипина или нимодипина (препараты из группы нифедипина) было отмечено их тормозящее влияние на высокоаффинные специфические связи в микросомах, сарколемме миофибрилл и коронарной артерии, тогда как изоптин только частично ингибировал эти связи, а дилтеазем оказывал на них стимулирующий эффект [7, 8, 13].

Все это позволило считать, что указанные антагонисты Ca^{2+} различаются характером и механизмом действия на клеточную мембрану миоцитов. Однако в литературе вопрос о фармакологических особенностях влияния антагонистов Ca^{2+} на гемодинамику слабо освещен. В единичных исследованиях гемодинамических эффектов антагонистов Ca^{2+} в эксперименте на животных показаны различия способности увеличивать коронарный кровоток, перераспределять миокардиальный кровоток и понижать сократимость полосок миокарда [13, 19]. В то же время отсутствуют данные о непосредственном влиянии коринфара, изоптина и сензита на функцию артериальных и венных сосудов сердца, силу и частоту сердечных сокращений, потребление кислорода миокардом. Сравнительная оценка этих показателей, определяющих механизм антиангинального действия указанных веществ, может способствовать уточнению особенностей формирования лечебного эффекта исследуемых препаратов.

Цель настоящего исследования — получение сравнительной характеристики влияния антагонистов Ca^{2+} (коринфара, изоптина и сензита) на резистивную и емкостную функции коронарных сосудов, хронотропную и инотропную функции сердца, потребление миокардом кислорода.

Методика

Опыты проводили на сердце кошки (44 животных), коронарные сосуды которого перфузировали кровью кошки-донора через аортальную канюлю с помощью насоса постоянной производительности [5].

Об изменении сопротивления кровотоку в коронарных артериях судили по сдвигам в них перфузионного давления (ПД). Для регистрации изменений емкости коронарного русла использовали принцип аккумулятографии, предусматривающий измерение венозного оттока (ВО) из органа при перфузии его сосудистого русла в режиме постоянного расхода. Оттекающую кровь отводили в измерительную систему через вставленные в левый и правый желудочки полиэтиленовые катетеры с боковыми отверстиями. Концы катетеров располагали на 4—5 см ниже уровня сердца, что позволило избежать меха-

ническую задержку крови в полостях сердца. Систолическое изометрическое напряжение миокарда (СИМ) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали изометрическим тензодатчиком, подшиваемым к передней стенке левого желудочка. С помощью двух стеклянных проточных кювет с укрепленными на них датчиками оксигеографа (036 М) и аналоговой вычислительной машины (МН-7) определяли артериальную разницу содержания O_2 в коронарной крови (A/V_{O_2}), по которой судили об изменениях потребления O_2 миокардом. Запись изучаемых параметров производили на чернилопишущем приборе Н-327/5.

Антагонисты Ca^{2+} — коринфар (0,1; 1 и 10 мкг, 15 опытов), изоптин (1; 10 и 100 мкг, 12 опытов) и сензит (10; 100 и 1000 мкг, 17 опытов) — вводили одновременно в приводящую магистраль перфузионного насоса в 0,1 мл физиологического раствора (меньшие дозы препаратов не оказывали, как правило, влияния на изучаемые параметры). В опытах использовали раствор изоптина (фирма «Лек», СФРЮ), раствор коринфара (фирма «Гермед», ГДР) и сензита (фирма «Гедион Рихтер», ВНР). Последние два готовили из субстанции, которую растворяли в 15 %-ном растворе этилового спирта. Раствор коринфара готовили в темной комнате непосредственно перед введением. Полученные данные обрабатывали статистически с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Коринфар во всех примененных дозах вызывал достоверное снижение перфузионного давления в коронарных сосудах, т. е. оказывал коронародилататорный эффект (табл. 1, рис. 1, А). Снижение сопротивления в коронарных сосудах после коринфара в дозе 1 мкг было достоверно больше, чем при дозе 0,1 мкг ($P < 0,02$), но несколько меньше, чем при дозе 10 мкг ($P > 0,1$). Значение снижения перфузионного давления в коронарных сосудах существенно отличалось в различных опытах после введения каждой из указанных доз препарата. Так, после введения коринфара в дозе 0,1 мкг снижение перфузионного давления составило от 6 (в двух из 15 опытов) до —34,6 %; после 1 мкг — от —4,2 до —46,6 % и после 10 мкг — от —8,5 до —66,9 %. Причем, если после введения 1 мкг коринфара во всех опытах наблюдалось увеличение коронародилатации по сравнению с реакцией на 0,1 мкг, то после применения его в дозе 10 мкг в трех опытах из 15 значение снижения перфузионного давления не отличалось от такового в реакции на введение 1 мкг.

Латентный период изменения перфузионного давления при введении нарастающих доз коринфара практически был одинаков. Время же достижения максимума (от конца латентного периода до максимума реакции) и длительность реакции при этом возрастали; различие между изменением показателей на I и II дозы достоверны (табл. 2).

Под влиянием коринфара наблюдалось различное изменение характера и объема оттока венозной крови из коронарного русла (см. табл. 1, рис. 1, Б). В семи опытах из 15 препарат не оказал эффекта. В трех других опытах зарегистрировано некоторое снижение оттока (в мл) на $-0,25 \pm 0,07$ ($P > 0,05$), $-0,30 \pm 0,058$ ($P < 0,05$) и $-0,883 \pm 0,22$ ($P > 0,05$) соответственно для доз 0,1; 1 и 10 мкг и в пяти опытах наблюдалось (в мл) его увеличение: после дозы 0,1 мкг — на $0,36 \pm 0,152$, 10 мкг — на $0,74 \pm 0,443$ и 10 мкг — на $0,433 \pm 0,18$ ($P > 0,05$). В среднем по данным всех опытов отклонение значений венозного оттока при внутрикоронарном введении коринфара было невелико (рис. 1, Б). При анализе полученного материала обращено внимание на то, что снижение венозного оттока наблюдалось, как правило, в опытах с низким исходным перфузионным давлением. Начало изменения венозного оттока во всех опытах отмечалось позже снижения перфузионного давления (см. табл. 2).

В этих же опытах наблюдалось снижение систолического изометрического напряжения миокарда (см. табл. 1; рис. 2, А); с увеличением дозы коринфара отрицательный инотропный эффект достоверно возрастал. Снижение сократимости миокарда возникало позже изменения перфузионного давления.

В дозе 1 и 10 мкг препарат вызывал отрицательный хронотропный эффект (рис. 2, Б). При введении коринфара в дозе 0,1 мкг изменение частоты сердечных сокращений не наблюдалось, после введения 1 мкг урежение ритма сердца происходило в пяти из 11 экспериментов, после введения 10 мкг — во всех 11 опытах.

Коринфар вызывал достоверное доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом (см. табл. 1; рис. 2, В). Латентный пе-

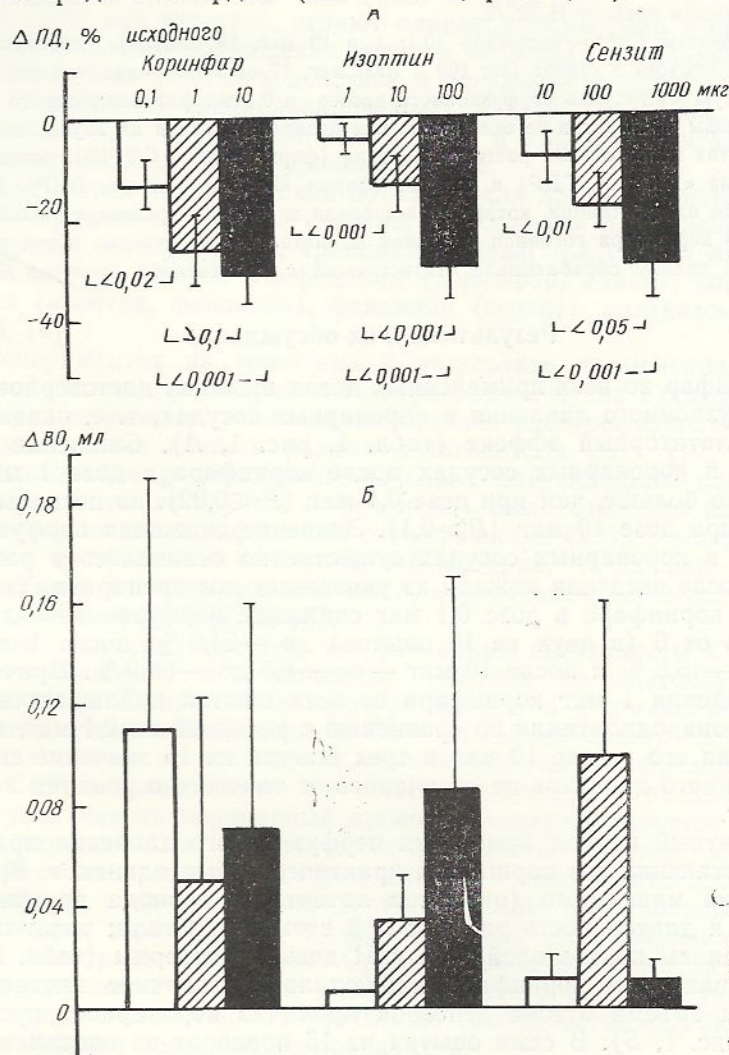


Рис. 1. Изменение значений сопротивления и емкости сосудов сердца при действии возрастающих доз антагонистов Ca^{2+} .

А: цифры сверху — дозы препаратов в мкг, по вертикали — уменьшение перфузионного давления (ПД); цифры под столбиками — достоверность различий. Б: по вертикали — увеличение венозного оттока (В0).

риод реакции A/V_{O_2} в ответ на коринфар не отличался при введении возрастающих доз, тогда как время достижения максимума и длительность реакции достоверно увеличивались с каждой дозой (см. табл. 2).

Изоптин вызывал доза-зависимое снижение перфузионного давления, причем различие по значениям показателя реакции между дозами достоверно (см. табл. 1, рис. 1, А). Степень снижения перфузионного давления в коронарных сосудах при этом существенно отличалась в различных опытах при введении каждой из доз. Так, после введения в коронарное русло 1 мкг изоптина снижение сопротивления в коронарных сосудах составляло от 0 (в трех из 12 опытов) до 12,0 %, после введения 10 мкг — от -3,0 до -21 % и после 100 мкг — от -6,6 до -60,0 %.

Т а б л и ц а 1. Изменение сопротивления и емкости коронарных сосудов, деятельности сердца и потребления кислорода миокардом при внутрикоронарном введении коринфара, изоптина и сензита (нарастающие дозы, мкг)

Показатель	Коринфар		
	0,1	1	10
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	96,9 $\pm$ 6,41 —13,2 $\pm$ 2,65 $P<0,001$	95,0 $\pm$ 5,96 —26,0 $\pm$ 4,03 $P<0,001$	98,0 $\pm$ 5,6 —35,8 $\pm$ 4,6 $P<0,001$
ВО дм.л	0,112 $\pm$ 0,105	0,05 $\pm$ 0,07	0,07 $\pm$ 0,09
СИНМ $\Delta\%$	—17,71 $\pm$ 2,45 $P<0,001$	—33,57 $\pm$ 1,5 $P<0,001$	—59,81 $\pm$ 2,7 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	127,6 $\pm$ 3,1 —	126,54 $\pm$ 3,6 —2,22 $\pm$ 0,77 $P<0,05$	131,7 $\pm$ 3,9 —8,77 $\pm$ 2,06 $P<0,02$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—7,91 $\pm$ 1,6 $P<0,001$	—16,91 $\pm$ 2,4 $P<0,001$	—34,91 $\pm$ 3,7 $P<0,001$

Показатель	Изоптин		
	1	10	100
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	109,1 $\pm$ 9,47 —4,17 $\pm$ 2,28 $P<0,01$	108,8 $\pm$ 8,4 —13,3 $\pm$ 1,9 $P<0,001$	115,3 $\pm$ 8,2 —39,6 $\pm$ 5,3 $P<0,001$
ВО дм.л	—	0,033 $\pm$ 0,018	0,085 $\pm$ 0,091
СИНМ $\Delta\%$	—3,98 $\pm$ 1,43 $P<0,02$	—15,0 $\pm$ 2,95 $P<0,001$	—55,81 $\pm$ 4,07 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	138,54 $\pm$ 3,07 —	134,9 $\pm$ 3,25 —2,62 $\pm$ 1,07 $P<0,05$	124,4 $\pm$ 10,07 —17,48 $\pm$ 3,03 $P<0,01$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—7,2 $\pm$ 0,9 $P<0,05$	—8,22 $\pm$ 1,3 $P<0,001$	—30,68 $\pm$ 2,9 $P<0,001$

Показатель	Сензит		
	10	100	1000
ПД мм. рт. ст. $\Delta\%$	105,8 $\pm$ 8,2 —8,48 $\pm$ 1,8 $P<0,001$	108,6 $\pm$ 7,9 —17,8 $\pm$ 3,0 $P<0,001$	110,3 $\pm$ 8 —29,8 $\pm$ 4 $P<0,001$
ВО дм.л	0,01 $\pm$ 0,017	0,101 $\pm$ 0,058	0,011 $\pm$ 0,019
СИНМ $\Delta\%$	—11,7 $\pm$ 1,6 $P<0,001$	—20,0 $\pm$ 2,9 $P<0,001$	—40,77 $\pm$ 4,33 $P<0,001$
ЧСС уд / мин $\Delta\%$	131,5 $\pm$ 4,5 —1,12 $\pm$ 0,58 $P>0,05$	128,7 $\pm$ 4,18 —2,36 $\pm$ 0,84 $P<0,02$	127,0 $\pm$ 4,94 —11,53 $\pm$ 1,27 $P<0,001$
A/B _{O₂} $\Delta\%$	—4,5 $\pm$ 0,82 $P<0,001$	—9,5 $\pm$ 1,06 $P<0,001$	—20,3 $\pm$ 3,2 $P<0,001$

Примечание. Приведены средние значения изучаемых показателей (со средней ошибкой); $\Delta\%$ — разница максимальных изменений в % к исходному; P — достоверность различий

Т а б л и ц а 2. Временные характеристики реакций перфузионного давления (ПД), венозного оттока (ВО) и артерио-венозной разницы по кислороду (A/VO_2) на антагонисты Ca^{++} , с

Препарат	I доза						II доза					
	ПД			ВО			A/VO_2			ПД		
	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР
Коринфар	$3,66 \pm 0,69$	$17,2 \pm 1,5$	$253,3 \pm 68,18$	$10,2 \pm 0,53$	$29,6 \pm 14,09$	$13,6 \pm 1,1$	$25,0 \pm 2,5$	$155,0 \pm 31,3$	$3,4 \pm 0,6$	$22,0 \pm 1,4$	$342,1 \pm 132,4$	
Изоптин	$5,6 \pm 0,7$	$14,0 \pm 1,6$	$100,6 \pm 33,2$	—	—	$14,66 \pm 1,77$	$30,0 \pm 5,13$	$128,5 \pm 23,5$	$4,55 \pm 0,77$	$17,22 \pm 0,92$	$177,5 \pm 36,5$	
Сензит	$5,0 \pm 0,8$	$14,5 \pm 1,4$	$158,6 \pm 38,0$	$9,6 \pm 0,65$	$30,3 \pm 10,2$	$8,5 \pm 1,1$	$29,8 \pm 12,3$	$163,0 \pm 66,0$	$5,2 \pm 0,83$	$15,1 \pm 1,26$	$149,2 \pm 18,1$	
Препарат	II доза						III доза					
	ВО			A/VO_2			ПД			ВО		
	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР	ЛП	Тм	ДР
Коринфар	$7,5 \pm 0,7$	$29,5 \pm 4,5$	$18,2 \pm 3,0$	$43,75 \pm 8,06$	$208,7 \pm 42,4$	$4,3 \pm 0,7$	$28,8 \pm 3,7$	$510,5 \pm 49,8$	$8,2 \pm 0,48$	$74,3 \pm 40,3$	$9,9 \pm 2,2$	$64,6 \pm 13,6$
Изоптин	$12,5 \pm 1,2$	$34,1 \pm 6,3$	$21,8 \pm 3,2$	$43,2 \pm 9,1$	$128,3 \pm 21,6$	$3,5 \pm 0,59$	$22,7 \pm 1,5$	$311,5 \pm 39,6$	$13,8 \pm 2,1$	$61,4 \pm 19,7$	$18,7 \pm 3,3$	$52,5 \pm 5,1$
Сензит	$12,1 \pm 1,1$	$40,4 \pm 23,8$	$22,5 \pm 4,1$	$32,1 \pm 4,5$	$192,8 \pm 52,5$	$4,5 \pm 0,58$	$20,5 \pm 1,8$	$253,0 \pm 32,8$	$8,1 \pm 1,8$	$59,1 \pm 32,1$	$17,1 \pm 3,3$	$57,1 \pm 13,1$

Примечание. ЛП (латентный период); Тм (время достижения максимума реакции); ДР (длительность реакции)

Во всех опытах с увеличением дозы препарата наблюдалось нарастание коронародилатации.

Латентный период снижения перфузионного давления после введения нарастающих доз изоптина был практически одинаков. Время достижения максимума реакции и ее длительность нарастали с увеличением дозы (см. табл. 2). Снижение перфузионного давления после изоптина несколько быстрее достигало максимальной выраженности, сравнительно с коринфаром, а длительность реакции в ответ на изоптин была короче, чем в ответ на коринфар (табл. 2).

Изоптин в дозе 1 мкг не изменял отток венозной крови из коронарного русла (см. табл. 1. рис. 1, Б). При дозе 10 мкг в 3 из 12 опы-

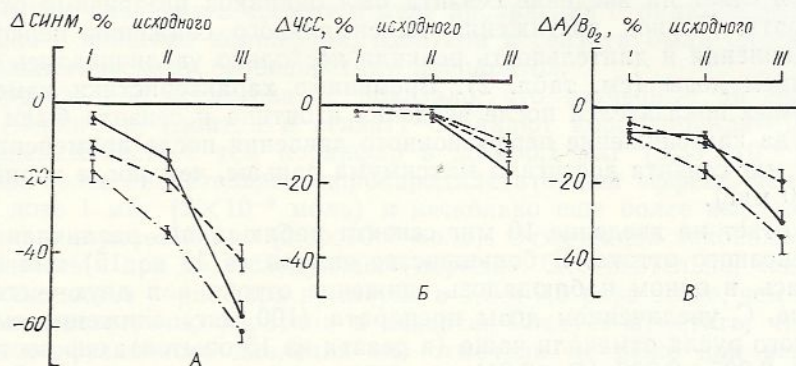


Рис. 2. Снижение силы (А), частоты сердечных сокращений (Б) и потребления кислорода миокардом (В) при действии возрастающих доз антагонистов Ca^{2+} .

По горизонтали — дозы (в мкг) препаратов (I, II, III) соответственно для коринфара (штрих-пунктирная линия) 0,1, 1, 10; изоптина (сплошная линия) 1,0, 10, 100; сензита (штриховая линия) 10, 100, 1000.

тов наблюдалось некоторое увеличение оттока (на $0,133 \pm 0,033$; $P > 0,05$), в остальных 9 опытах этот показатель не изменялся. После введения 100 мкг изоптина наблюдались различные изменения венозного оттока: снижение его (в мл) в четырех опытах на $0,45 \pm 0,12$ ($P < 0,05$), увеличение в шести — на $0,258 \pm 0,058$ ($P < 0,01$) в остальных двух опытах — не изменился. В среднем по всем опытам отклонение значений венозного оттока оказалось небольшим (см. табл. 1). Увеличение емкости венозного русла, как правило, наблюдалось в опытах с низким исходным перфузионным давлением. Снижение перфузионного давления во всех опытах регистрировалось раньше изменения венозного оттока (см. табл. 2).

Изоптин в этих же опытах вызывал отрицательный инотропный эффект, который носил доза-зависимый характер. По сравнению с действием коринфара введение первых двух доз изоптина вызывало меньшее снижение силы сердечных сокращений. Причем, если после первой дозы коринфара (0,1 мкг) снижение сократимости миокарда регистрировалось во всех опытах, то после изоптина (1 мкг) — только в шести из 12. Обратная зависимость между этими препаратами наблюдалась в изменении частоты сердечных сокращений. При введении препаратов в наибольшей из примененных доз изоптин более существенно урежал частоту сердечных сокращений, чем коринфар. Снижение силы и частоты сердечных сокращений возникало позже, чем уменьшение перфузионного давления в коронарных сосудах.

Препарат вызывал доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом. Причем изоптин в первых двух дозах (1 и 10 мкг) менее существенно, чем коринфар (0,1 и 1 мкг) уменьшал потребление кислорода миокардом (см. табл. 1, рис. 2, Б). При введении наименьшей дозы коринфара изменение показателя наблюдалось в 10 из 11 опытов, тогда как после изоптина — в пяти из 10. Латентный период снижения A/V_{O_2} при введении изоптина не изменялся при разных дозах препарата, тогда как время достижения максимума и длительность реакции

были достоверно больше при введении 100 мкг препарата, чем 1 мкг (см. табл. 2).

Снижение перфузионного давления в коронарных сосудах после введения сензита носило доза-зависимый эффект, причем различие значений показателя реакции между дозами достоверно (см. табл. 1, рис. 1, А). Изменение перфузионного давления, вызываемое сензитом, существенно отличалось в различных опытах при введении каждой из доз. Так, уменьшение перфузионного давления после введения 10 мкг препарата составляло от 0 (в трех из 17 опытов) до $-27,7\%$, после 100 мкг — от 0 (в двух из 17 опытов) до $-46,8\%$ и после 1000 мкг — от $-4,2$ до $66,2\%$. Латентный период изменения перфузионного давления в ответ на введение сензита был одинаков независимо от дозы препарата. Период достижения максимального снижения перфузионного давления и длительность реакции несколько увеличивались с возрастанием дозы (см. табл. 2). Временные характеристики изменения изучаемых показателей после введения изоптина и сензита были близки, тогда как снижение перфузионного давления после применения 100 и 1000 мкг сензита достигало максимума раньше, чем после коринфара (1 и 10 мкг).

В ответ на введение 10 мкг сензита наблюдалась различная реакция венозного оттока. В большинстве опытов (в 12 из 15) она не изменилась, в одном наблюдалось снижение оттока и в двух — его увеличение. С увеличением дозы препарата (100 мкг) снижение емкости венозного русла отмечали чаще (в девяти из 15 опытов); оно составило (в мл) $0,205 \pm 0,038$ ($P < 0,01$); в среднем по всем опытам этой серии изменение венозного оттока было небольшим (см. табл. 1, рис. 1, Б). В дозе 1000 мкг сензит уменьшал венозный отток в пяти опытах (на $-0,39 \pm 0,138$; $P < 0,05$), увеличивал в семи (на $0,314 \pm 0,056$; $P < 0,002$) и в трех — не оказал эффекта. В среднем по всем опытам изменение венозного оттока при внутрикоронарном введении сензита было невелико (см. рис. 1, Б). Снижение венозного оттока после применения сензита (1000) мкг имело место в опытах с исходным низким перфузионным давлением. Снижение перфузионного давления предшествовало во всех опытах изменению оттока венозной крови из коронарного русла (см. табл. 2).

Сензит вызывал доза-зависимый отрицательный инотропный эффект (см. табл. 1, рис. 2, А). Изменению силы и частоты сердечных сокращений во всех опытах предшествовало снижение перфузионного давления в коронарных сосудах. Сензит, подобно коринфару, но в отличие от изоптина, во всех опытах проявил отрицательный инотропный эффект. Вместе с тем выраженность снижения сократимости миокарда после введения сензита в первой дозе (10 мкг) была несколько меньше, чем после введения 0,1 мкг коринфара и достоверно меньше после введения доз следующего порядка: коринфар — 1 и 10 мкг, сензит — 100 и 1000 мкг. Напротив, сензит в дозах 10 и 100 мкг более значительно, чем изоптин (соответственно 1 и 10 мкг) снижал сократительную способность сердечной мышцы.

Сензит в дозе 10 мкг в трех опытах из 12 вызывал урежение ритма сердца, тогда как другие антагонисты в наименьших дозах не проявили указанного действия. После 100 мкг сензита снижение частоты сокращений сердца наблюдалось в шести опытах, после 1000 — во всех опытах. Указанный эффект в последнем случае был достоверно выше, чем эффект двух предыдущих доз ($P < 0,001$).

Сензит оказал достоверное доза-зависимое снижение потребления кислорода миокардом (см. табл. 1, рис. 2, В). Временные характеристики снижения A/V_{O_2} при введении сензита имели тенденцию к увеличению при возрастании дозы препарата (см. табл. 2).

Как следует из табл. 1, исходный уровень перфузионного давления в опытах был практически одинаков перед введением каждой из доз коринфара, изоптина и сензита, поэтому наблюдаемые отличия в изме-

нении сопротивления коронарных сосудов не были, очевидно, обусловлены различием их исходного тонуса.

В опытах с небольшим снижением перфузионного давления в ответ на меньшую из примененных доз коринфара (0,1 мкг), изоптина (1 мкг) и сензита (10 мкг) после введения следующих больших доз эффект нарастал, но в значительно меньшей мере, чем в тех опытах, где первоначальная доза вызвала выраженную коронародилатацию. Следовательно, как мера коронародилатации на первую дозу, так и ее увеличение с возрастанием дозы имели индивидуальный характер.

Исходная частота сердечных сокращений перед введением каждой дозы изученных препаратов существенно не отличалась. Следовательно, выявленные различия в частоте и мере проявления отрицательного хронотропного действия коринфара, изоптина и сензита были определены фармакологическими особенностями препаратов.

Проведенное исследование показало, что изученные антагонисты Ca^{2+} (коринфар, изоптин и сензит) обладают коронародилататорным действием. Вместе с тем коринфар в дозе 0,1 мкг ($0,35 \times 10^{-9}$ моль) проявил более значительный коронародилататорный эффект, чем изоптин в дозе 1 мкг (2×10^{-9} моль) и несколько еще более выраженный, чем сензит в дозе 10 мкг ($2,8 \times 10^{-9}$ моль). Отмеченная закономерность сохранилась и при дозе следующего порядка. Следовательно, «внутренняя активность» коринфара примерно в 5,7 и 9,9 раза выше, чем активность соответственно изоптина и сензита. Следует отметить, что снижение перфузионного давления мы отмечали не реже при введении наименьшей дозы коринфара (0,1 мкг), чем при введении сензита (10 мкг) и изоптина (1 мкг). Полученные данные указывают на то, что коринфар обладает более существенным коронародилататорным эффектом, по сравнению с изоптином. Об этом свидетельствует и тот факт, что снижение перфузионного давления в сосудах сердца в ответ на 1 мкг коринфара достоверно не отличались от реакции на 10 мкг. Напротив, коронародилатация на изоптин и сензит достоверно нарастала с каждым последующим увеличением дозы. Возможно коринфар уже в средней дозе исчерпывал резерв коронарных артерий к дилатации вследствие выраженного сосудорасширяющего эффекта, и поэтому дальнейшее повышение дозы препарата не оказывало дополнительное коронародилататорное действие.

Установленное преимущество коринфара перед изоптином и сензитом в способности расширять коронарные артерии согласуется с результатами экспериментальных и клинических наблюдений. Так, коринфар, по сравнению с изоптином, более значительно дилатировал изолированные коронарные артерии [9], эффективней пергекселина снимал коронарораспasmus, вызванный эргоновином у больных стенокардией Принцметалла [16].

Расширение коронарных артерий в ответ на введение изученных антагонистов Ca^{2+} сопровождалось отрицательным ино- и хронотропным эффектом, т. е. происходило на фоне снижения метаболических коронародилататорных влияний. Последнее, как известно, способствует увеличению тонуса коронарных артерий. Снижение перфузионного давления в сосудах сердца наблюдалось в опытах с введением коринфара, изоптина и сензита в дозах, не вызывающих урежения сердечного ритма. Во всех опытах уменьшение перфузионного давления предшествовало изменению силы сердечных сокращений и потреблению кислорода миокардом. Следовательно, зарегистрированное коронародилататорное действие изученных антагонистов Ca^{2+} обусловлено их прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов сердца. Полученные данные согласуются с результатами опытов, в которых антагонисты Ca^{2+} расширяли суженную под действием калия изолированную коронарную артерию [11, 17, 18].

Следует заметить, что наблюдаемое увеличение кровоснабжения миокарда и снижения работы сердца под влиянием коринфара, изоптина и сензита являются наиболее благоприятным сочетанием для до-

стижения лечебного эффекта у больных с коронарной недостаточностью.

Изучаемые препараты оказывали различное по характеру влияние на венозный отток (табл. 3). При введении препаратов в наименьшей дозе изменения венозного оттока реже возникали после сензита (10 мкг), чем после коринфара (0,1 мкг) и не наблюдались после изоптина (1 мкг). Введение сензита (100 мкг) сопровождалось увеличением венозного оттока, тогда как изоптин (10 мкг) значительно реже изменял венозный отток.

Таблица 3. Направленность изменения венозного оттока из коронарного русла при действии антагонистов Ca^{2+} (n)

Изменение венозного оттока	Доза								
	коринфара			изоптина			сензита		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Отсутствие реакции	7	7	7	12	9	2	12	6	3
Увеличение оттока	5	5	5	0	3	6	2	9	7
Снижение оттока	3	3	3	0	0	4	1	1	5

Таким образом, коринфар, изоптин и сензит в отличие от их одностороннего влияния на коронарные артерии, оказали различное влияние на отток венозной крови из сосудистого русла сердца. Изученные антагонисты Ca^{2+} отличаются по способности влиять на венозный отток из сосудов сердца.

В условиях проведенных опытов на сдвиги венозного оттока из коронарного русла под влиянием антагонистов Ca^{2+} могли оказывать влияние ряд активных и пассивных изменений: дилатация сосудов в артериальном русле, брадикардия и уменьшение силы сердечных сокращений, активная реакция гладких мышц венозных сосудов и сдвиги фильтрационно-абсорбционного процесса. Отмеченные случаи уменьшения венозного оттока под влиянием примененных препаратов могут быть объяснены как расширением артерий и артериол, так и замедлением работы сердца и уменьшением экстравакулярной компрессии. В равной мере не исключается возможность активного дилатирования под влиянием антагонистов Ca^{2+} гладких мышц вен. Несмотря на возможность участия этих механизмов, в 33,5 % опытов (см. табл. 3) наблюдалось увеличение венозного оттока, т. е. выброс крови из венозных сосудов сердца [3]. Лежащий в основе этого эффекта механизм был столь выраженным, что превалировал над описанными выше и ведущими к уменьшению венозного оттока механизмами. Можно предполагать, что в основе повышения венозного оттока лежало либо усиление тонуса вен, либо увеличение фильтрации жидкости в сосудистое русло в результате изменения отношения пре- и посткапиллярного сопротивления, либо оба механизма вместе. Эти исследования должны быть продолжены, но имеются основания считать, что одним из ведущих факторов в осуществлении увеличения венозного оттока из миокарда под влиянием антагонистов Ca^{2+} является усиление фильтрационных процессов в тканях, о чем в литературе высказаны предположения [21].

Проведенное исследование выявило определенные различия в отрицательном инотропном и хронотропном действии коринфара, изоптина и сензита. Так, коринфар в первых двух дозах (0,1 и 1 мкг) более значительно снижал сократимость миокарда, по сравнению с изоптином (1 и 10 мкг); в максимальных дозах (коринфар — 10 мкг, изоптин 100 мкг) отрицательный инотропный эффект препаратов достоверно не различался. При введении 0,1 мкг коринфара и 10 мкг изоптина наблюдалась равная коронародилатация, близкое (по значениям) снижение силы сердечных сокращений и потребления кислорода миокардом, но изоптин при этом, в отличие от коринфара, проявил отрицательный хронотропный эффект. С другой стороны, при введении препаратов

в максимальной дозе наблюдалось близкое по выраженности снижение перфузионного давления, силы сердечных сокращений, потребления кислорода миокардом, но изоптин достоверно более выражено урежал частоту ритма сердца. Коринфар и сензит в наименьшей дозе (соответственно 0,1 и 10 мкг) оказали почти равный отрицательный инотропный эффект. Однако в остальных дозах снижение сократительной функции миокарда было более значительно после введения коринфара ($P < 0,05-0,01$). Сензит в отличие от изоптина и коринфара уже в наименьшей дозе проявлял отрицательный хронотропный эффект.

Из изложенного следует, что изученные антагонисты Ca^{2+} проявляют доза-зависимый отрицательный инотропный эффект. Причем, отрицательное инотропное действие коринфара, изоптина и сензита проявляется в меньших дозах, чем отрицательный хронотропный эффект. Коринфар обладает большим отрицательным инотропным действием, чем изоптин и сензит, а изоптин и сензит — большим отрицательным хронотропным эффектом.

Отрицательный ино- и хронотропный эффекты изученных препаратов обусловлены их способностью ингибировать ток ионов Ca^{2+} , идущий в миофибриллы и клетки проводящей системы, который играет определяющую роль в развитии сокращения мышечной клетки и образовании потенциала действия в клетках синусового и атриовентрикулярного узла [20].

Наблюдаемые различия в снижении потребления кислорода миокардом при введении исследуемых антагонистов Ca^{2+} , совпадали с особенностями изменения силы и частоты сердечных сокращений. Следовательно, снижение потребления кислорода миокардом было обусловлено изменением функции сердца.

Имеются данные [20], свидетельствующие о том, что поступление Ca^{2+} в клетку регулируется трансмембранной разностью потенциалов и влиянием катехоламинов на кальций-транспортные каналы. Возможно, различные антагонисты Ca^{2+} оказывают неодинаковое влияние на системы, обеспечивающие ток Ca^{2+} и эти отличия определяют особенности их гемодинамического действия. С другой стороны, показано, что изоптин препятствует поступлению Ca^{2+} в клетку, а дилтазем, помимо ингибирования входа Ca^{2+} , стимулирует выход его из клетки; коринфар обладает наибольшей аффинной способностью связываться с рецепторами [13]. Итак, антагонисты Ca^{2+} отличаются между собой по механизму влияния на кальций-транспортные системы, обеспечивающие поступление Ca^{2+} в клетку и его выход.

Таким образом, несмотря на принадлежность к одному классу препаратов, коринфар, изоптин и сензит существенно отличаются между собой по влиянию на коронарное кровообращение и мышцу сердца.

B. I. Tkachenko, S. Z. Kostko, T. G. Stepanova, B. L. Shilkrut

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECT OF CERTAIN Ca^{2+} ANTAGONISTS ON THE CORONARY VESSELS AND MYOCARDIUM

Acute experiments on cats under conditions of perfusion by a constant blood volume show that Ca^{2+} antagonists—corinfar, isoptin and senzit—induce a dose-dependent decrease of the perfusion pressure in the coronary vessels, corinfar having a more pronounced coronarodilatatory action. The induced coronarodilatation is specified by a direct relaxing action of the preparations on the smooth muscle of the vessel. The Ca^{2+} antagonists provoke a variation in the venous outflow: it increases in a greater part and decreases in smaller. The preparations exert a negative dose-dependent chronotropic and inotropic effect, the latter manifests in the doses which do not influence the rate of the cardiac rhythm. Corinfar manifests a more expressed inhibitory action on the myocardium as compared to isoptin and senzit, while the latter possess a considerable negative chronotropic effect. The above preparations decrease the oxygen demand of the myocardium.

Research Institute of Experimental Medicine,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Leningrad

1. Каценович Р. А., Костко С. З., Арифджанова У. А. и др. Изменение толерантности к физической нагрузке у больных со стенокардией при раздельном и сочетанном применении обзидана, коринфара и изоптина // Кардиология.—1984.—24, № 6.—С. 69—73.
2. Костко С. З., Тригулова Р. Х., Аскаров Ш. А. и др. Влияние различных антагонистов Са⁺⁺ на толерантность к нагрузке и гемодинамику больных ИБС // Материалы II съезда кардиологов Литвы.—Каунас, 1984.—С. 31—32.
3. Овсянников В. И. Регуляторные механизмы венозных сосудов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—1978.—45 с.
4. Смоленский В. С., Абиндер А. А., Каменкер С. М. Антагонисты кальция в лечении больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Клин. медицина.—1985.—2, 63.—С. 17—27.
5. Ткаченко Б. И., Дворецкий Д. П., Овсянников В. И. и др. Регионарные и системные вазомоторные реакции.—Л.: Наука, 1971.—295 с.
6. Чума Л. А. Исследование влияния антагонистов Са⁺⁺ на гемодинамику больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... мед. наук.—Ташкент, 1985.—18 с.
7. Belemann P., Ferru D., Lubbecke F. et al. ³H nitrendipine, a potent calcium antagonist, binds with high affinity to cardiac membranes // Arzneimittelforsch.—1981.—31, N 12.—P. 2064—2067.
8. Ehler F. J., Roeske W. R., Itoga E. et al. The binding of ³H nitrendipine to receptors for calcium channel antagonist in the heart, cerebral cortex, and ileum of rats // Life Sci.—1982.—30, N 12.—P. 2191—2202.
9. Fleckenstein A. Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle // Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.—1977.—17, N 1.—P. 149—166.
10. Henry P. D. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem // Amer. J. Cardiol.—1980.—46, N 6.—P. 1047—1058.
11. Imai S., Kitagawa T. A comparison of the differential effects of nitroglycerin, nifedipine, and papaverine on contractures induced in vascular and intestinal smooth muscle by potassium and lanthanum // Jap. J. Pharmacol.—1981.—31, N 1.—P. 193—199.
12. Lathrop D. A., Valle-Aguilera J. R., Millard R. W. et al. Comparative electrophysiological and coronary hemodynamic effects of diltiazem, nisoldipine, and verapamil on myocardial tissue // Amer. J. Cardiol.—1982.—49, N 4.—P. 613—620.
13. Millard R. W., Grupp G., Grupp I. L. et al. Chronotropic, inotropic, and vasodilators actions of diltiazem, nifedipine and verapamil // Circ. Res.—1983.—52, Suppl. 1, P. 29—39.
14. Pepine C. J., Conti C. R. Calcium blockers in coronary heart disease // Mod. Concepts Cardiovascular Dis.—1981.—50, N 11.—P. 61—66.
15. Ribeiro L. G., Brandon T. A., Debauche T. L. et al. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion // Amer. J. Cardiol.—1981.—48, N 1.—P. 69—74.
16. Theroux P., Waters D. D., Attaki G. S. et al. Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina // Circulation.—1979.—60, N 3.—P. 504—509.
17. Vanhoutte P. M. Calcium-entry blockers and vascular smooth muscle // Ibid.—1981.—65, Suppl. 1.—P. 11—19.
18. VanNuielen J. M., Vanhoutte P. M. Selectivity of calcium antagonism and serotonin antagonism with respect to venous and arterial tissues // Angiology.—1981.—32, N 3.—P. 476—484.
19. Warltier D. S., Hardman H. F. Transmural gradient of coronary blood flow following dihydropyridine calcium antagonist and other vasodilator drugs // Basic Res. Cardiol.—1983.—78, N 6.—P. 644—653.
20. Zsoter T. T., Church J. G. Calcium antagonists. Pharmacodynamic effects and mechanism of action // Drugs.—1983.—25, N 2.—P. 93—112.
21. Terry R. W. Nifedipine therapy in angina pectoris: evaluation of safety and side effects // Amer. Heart J.—1982.—104, N 3.—P. 618—689.

Ин-т эксперим. медицины АМН СССР, Ленинград

Поступила 08.07.85

УДК 616.12.008.318—092:616.127—008.939.15+616.12—008.318—085.272.2.014.425

В. В. Фролькис, Р. А. Фролькис, Г. Я. Дубур,
Ю. В. Хмелевский, В. Г. Шевчук, С. Ф. Головченко, Л. С. Мхитарян,
Г. С. Воронков, В. А. Циомик, И. В. Лысенко, Н. Б. Поберезкина

АНТИОКСИДАНТЫ КАК АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Возникновение аритмий связано с изменением клеточных миокардинальных мембран, их электрических свойств, транспорта ионов. Вот почему антиаритмический эффект присущ мембраноактивным соедине-

ниям, обладающим стабилизирующим влиянием на мембраны. К таким соединениям, мы полагаем, можно отнести синтетические и природные антиоксиданты, влияющие на состояние липидно-белкового бислоя мембран.

Цель работы — изучение антиаритмического действия препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, на примере четырех моделей аритмий, вызванных вазопрессинном, строфантином, адреналином и хлоридом кальция.

Препарат 1 представляет собой натриевую соль 2,6-диаметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидроникотиновой кислоты — водорастворимое четырехзамещенное производное 1,4-дигидропиридина, обладающее низкой токсичностью: LD_{50} при внутривенном введении составляет 3400 мг/кг [8]. Препарат 2 — натриевая соль 2-6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-бискарбонилуксусной кислоты LD_{50} — 3200 мг/кг. Препарат 3 — дибунол (бутилированный гидрокситолуол) — 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол; LD_{50} — 3000 мг/кг. Препарат 4 — α -токоферол (витамин Е) — 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хромон — природный антиоксидант, встроенный в липидную фазу мембран. Все препараты — сильные антиоксиданты, которые влияют главным образом на стадии инициации и продолжения цепей перекисления липидов; «гасят» активный радикал $RO\cdot$; предупреждают развитие свободнорадикальных реакций с разветвленными цепями [7, 10]. Производные 1,4-дигидропиридина, как известно, являются также блокаторами кальциевых каналов [23].

Методика

Опыты проведены на 380 белых крысах-самцах массой 300—400 г и 52 кроликах-самцах массой 2,5—3 кг, наркотизированных этаминалом натрия (30 мг/кг массы, внутривенно). Вазопрессинную аритмию воспроизводили внутривенным введением 0,1—1,0 Е/кг гормона, строфантиновую — введением 0,2 мг/кг строфантина, адреналиновую — введением 50 мкг/кг адреналина, хлоркальциевую — введением 10 %-ного раствора $CaCl_2$ в дозе 30—150 мг/кг. Постоянство введения препаратов обеспечивалось насосом с расходом жидкости 0,01 мл/с.

Производные 1,4-дигидропиридина, 100 мг/кг дибунола, 50 мг/кг α -токоферола вводили за 60 мин до моделирования аритмий. В контрольных опытах вводили физиологический раствор.

Системное артериальное давление, давление в полости левого желудочка сердца, его первую производную регистрировали с помощью полиграфа РМ-86 фирмы «Нихон Конден» (Япония). Максимальную скорость укорочения волокон миокарда определяли по описанной ранее [16] методике, минутный объем крови — тормодилуционным методом [5, 15]. Нарушение ритма сердца фиксировали на электрокардиографе «Элкар-6» в трех стандартных и двух грудных (V_1 и V_5) отведениях, при скорости движения бумажной ленты 100 мм/с и усилении, при котором 1 мВ соответствовал 20 мм. ЭД₅₀ (размер дозы, вызывающей 50 % эффекта, принятого за стандарт) определяли экспресс-методом [11].

В опытах с введением аритмогенных средств и испытываемых препаратов выделяли мембраны миокарда — сарколеммы [19], митохондрий [18] и саркоплазматического ретикулума [17]. Биохимические исследования включали определение в мембранах активности K^+ , Na^+ -АТФазы [6], Ca^{2+} -АТФазы [22], креатинфосфокиназы (КФК) [4], связывание и поглощение $^{45}Ca^{2+}$ методом миллипор-фильтрации [21]. Исследовали также содержание фосфолипидов [27], процентное соотношение отдельных их фракций, активность мембраносвязанной фосфолипазы [2], уровень продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида [12], содержание свободных жирных кислот [14]. В миокарде определяли компоненты антиоксидантных систем — содержание сульфгидрильных групп [25], активность глутатионредуктазы в постмитохондриальной фракции ткани миокарда [13]. Содержание белка определяли по известному методу [20]. Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики.

Введение вазопрессина (1 Е/кг) вызывает выраженные проявления коронарной недостаточности — на ЭКГ обнаруживается увеличение зубца *T* вплоть до появления гигантского шпильеобразного зубца, смещение интервала *S—T* вверх по отношению к изолинии либо сглаживание зубца *T* и снижение интервала *S—T* ниже изолинии. Одновременно снижается сократительная функция миокарда, падает ударный и минутный объем крови, нарастает общее периферическое сопротивление сосудов. Развивается аритмия в виде нарушения функций автоматизма (синусовая брадикардия и аритмия, миграция водителя ритма), проводимости (артиовентрикулярная блокада) и возбудимости (экстрасистолия одиночная или по типу бигеминии, тригеминии, групповых экстрасистол). Так, нарушение проводимости наблюдалось в 71,4 %, экстрасистолии возникали в 57 % случаев. Важно подчеркнуть, что существуют естественные ситуации, когда вазопрессин в крови достигает концентраций, вызывающих реакцию сердечно-сосудистой системы [26].

Таблица 1. Влияние производных 1,4-дигидропиридина на нарушение функций проводимости и возбудимости сердца, вызванных вазопрессином у крыс

Условие опыта	Атриовентрикулярная блокада (II—III степень)		Экстрасистолия	
	Частота выявления, %	Продолжительность, с	Частота выявления, %	Продолжительность, с
Физиологический раствор (0,2 мл внутривенно)	0	0	0	0
Вазопрессин (1 Е/кг)	71,4	50,0±2,2	57,0	31,0±6,7
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата 1	16,1	15,0±0,1	33,3	5,0±0,1
Вазопрессин после 3-дневного введения препарата 2	30,3	10,0±0,1	33,3	6,0±1,2

Предварительное введение препаратов дигидропиридинового ряда однократно внутривенно за 1 ч до воспроизведения вазопрессиновой аритмии или в течение трех дней внутрибрюшинно не только резко уменьшало частоту возникновения аритмии при введении вазопрессина, но и существенно сокращало ее продолжительность (табл. 1).

Исследовательские препараты ослабляли патогенное влияние вазопрессина на кардио- и гемодинамику у кроликов. Так, если вазопрессин в дозе 0,2 Е/кг до введения препарата снижал внутрижелудочковое давление на 15 %, dp/dt_{max} — на 32,9 %, V_{max} — на 20,2 %, ударный объем крови — на 20,6 %, минутный объем крови — на 44,4 %, то после предварительного введения препарата 1 (10 мг/кг, внутривенно) эти сдвиги составляли соответственно 4,0, 16,0, 15,9, 1,7, 27,1 и 33,3 %.

При моделировании хлоркальциевой аритмии (100 мг/кг кальция хлорида) у 69 % крыс развивалась фибрилляция желудочков сердца, приводившая в 50 % случаев к гибели от остановки сердца. Введение препарата 1 в зависимости от дозы ослабляло или предупреждало развитие аритмии. Так, на фоне препарата (10 мг/100 г массы, внутривенно) хлоркальциевая фибрилляция сердца развивалась только у 40 % животных, длительность ее резко уменьшалась, гибель животных сокращалась до 6 %. При увеличении дозы препарата до 12,9 мг/100 г частота фибрилляций сокращалась до 17 %, гибель животных не наблюдалась. Введение препарата из расчета 15 или 20 мг/100 г массы полностью предотвращало развитие фибрилляций.

При моделировании у кроликов строфантиновой аритмии (0,2 мг/кг, внутривенно) развивалась атриовентрикулярная блокада, и все животные гибли. Предварительное введение 20 мг/кг препарата 1 ослабляло развитие строфантиновой аритмии и полностью предотвращало гибель животных от остановки сердца.

По нашим данным, препарат 1 — более эффективное антиаритмическое средство, чем хинидин. Как видно из табл. 2, ЭД₅₀ (размер дозы, вызывающей 50 % эффекта, принятого за стандарт) у хинидина и препарата 1 примерно одинаковый. Вместе с тем токсичность (ЛД₅₀) у препарата 1 значительно ниже, чем у хинидина. Это приводит к тому, что антиаритмический индекс (отношение ЛД₅₀ к ЭД₅₀) значительно выше у препарата 1.

Таблица 2. Антиаритмическая активность препарата 1 и хинидина при вазопрессиновой аритмии у крыс

Исследуемый препарат	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг (острая токсичность)	Антиаритмический индекс (ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀)
Препарат 1	12,4±0,3	740 (527,7±1036,0)	59,6
Хинидин	13,1±0,4	156 (111,4±218,4)	11,9

Таблица 3. Влияние дибунола на развитие фибрилляции и гибель животных при моделировании хлоркальциевой аритмии

Условие опыта	Частота выявления, %	
	фибрилляция сердца	гибель животных
Физиологический раствор (0,2 мл внутривенно)	0	0
Хлористый кальций (10 %-ный раствор, 150 мг/100 г)	83,3	66
Хлористый кальций после введения разных доз дибунола:		
2,0 мг/100 г	66,6	66
3,2 »	66,6	33
6,3 »	13,7	8,2
10,0 »	0	0

В следующей серии опытов изучали влияние дибунола на развитие хлоркальциевой аритмии. Как видно из табл. 3, постепенное увеличение дозы дибунола от 2 до 10 мг/100 г массы выявило, что наиболее выраженное антиаритмическое действие оказывает препарат в дозе 10 мг/100 г массы. Введение этой дозы дибунола в 100 % случаев предупреждало развитие фибрилляции и гибель животных от остановки сердца. Иногда наблюдали резкое уменьшение или полное блокирование возникновения экстрасистол предсердной и атриовентрикулярной природы, миграции водителя ритма, атриовентрикулярной проводимости. Так, если до введения дибунола синусовая аритмия развивалась у 91,6 % животных, миграция ритма — у 50,2 %, экстрасистолия — у 48,7 %, пароксизмальная тахикардия — у 34,7 %, атриовентрикулярная блокада — у 23,1 %, то на фоне дибунола нарушения сердечного ритма составляли 24,8; 21,5; 12,8 и 4,9 % соответственно.

Предварительное введение дибунола приводило к уменьшению частоты развития нарушений ритма сердца и при вазопрессиновой аритмии. Так, если при введении вазопрессина нарушения проводимости наблюдалось у 69 % животных, а развитие экстрасистолии — у 60 %, то после введения дибунола — у 36,2 % и 32,0 % соответственно.

В следующей серии изучали влияние α-токоферола на аритмогенную активность кальция хлорида, вазопрессина, адреналина. Резуль-

таты исследований показали, что пятидневное внутрибрюшинное введение α -токоферола в дозе 50 мг/кг массы ослабляло развитие экспериментальных аритмий, предупреждало гибель животных (табл. 4). Подобную закономерность наблюдали и при внутривенном введении вазопрессина (1 Е/кг) и адреналина (50 мкг/100 г массы).

Таблица 4. Влияние α -токоферола на частоту развития хлоркальциевой аритмии

Вид аритмии	Частота случаев, %	
	хлористый кальций	α -токоферол+хлористый кальций
Синусовая аритмия	75	16,6
Миграция водителя ритма	58,3	16,6
Экстрасистолия	100	41,6
Пароксизмальная аритмия	33,3	0
Атриовентрикулярная блокада	66,6	16,6
Фибрилляция	82,7	19,4

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что исследованные антиоксиданты — производные дигидропиридина, дибунол и α -токоферол ослабляют, а во многих случаях предотвращают возникновение различных аритмий, связанных с нарушением возбудимости и проводимости сердца.

Представляло существенный интерес изучить молекулярные механизмы, через которые реализуется антиаритмогенное влияние этих препаратов.

Исследования показали, что введение аритмогенного вещества — вазопрессина — сопровождается отчетливыми изменениями липидного состава саркоплазматического ретикулума (СР) и сарколеммы (СЛ) кардиоцитов: снижением концентрации фосфолипидов, изменением соотношения их отдельных классов в сторону понижения фосфатидилхолина и нарастания лизофосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, что свидетельствует о повышенном распаде фосфолипидов (табл. 5). В мембранах миокарда увеличивается концентрация свободных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов. Применение производных 1,4-дигидропиридина, как видно из табл. 5, существенно влияет на состав липидов мембран, предупреждая изменения, свойственные эффекту вазопрессина. Так, под влиянием профилактического применения препарата значительно угнетается активность фосфолипазы. Уровень в мембранах СР и СЛ фосфолипидов, их отдельных фрак-

Таблица 5. Влияние препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, на состав и митохондрий (МХ) при

Условие опыта	Статистический показатель	Фосфолипиды, мкмоль/белок, мг	Фосфоли		
			фосфатидилхолин	лизофосфатидилхолин	фосфатидилэтаноламин
Интakтные кролики	<i>M</i>	0,39	60,0	1,5	21,0
	$\pm m$	0,01			
Введение препарата 1	<i>M</i>	0,37	65,0	2,0	20,0
	$\pm m$	0,02			
	<i>P</i>	$>0,05$			
Введение вазопрессина	<i>M</i>	0,25	48,0	4,0	30,0
	$\pm m$	0,01			
	<i>P</i>	$<0,05$			
Введение вазопрессина на фоне препарата 1	<i>M</i>	0,36	60,0	2,0	22,0
	$\pm m$	0,02			
	<i>P</i>	$>0,05$			

ций, содержание жирных кислот и продуктов ПОЛ в этих опытах практически не отличаются от контрольных. Следует отметить, что производное 1,4-дигидропиридина не только связывают продукты ПОЛ, предупреждают их накопление и тормозят распад липидов, но и увеличивают в тканях активность антиоксидантных систем. Так, активность (мкмоль/мг белка/мин) глутатионредуктазы постмитохондриальной фракции миокарда при применении препарата 1 повышалась с $1,05 \pm 0,07$ до $1,4 \pm 0,17$ ($P < 0,01$) в условиях введения адреналина.

При воспроизведении вазопрессиновой аритмии отчетливо изменяются показатели, характеризующие системы транспорта Ca^{2+} : снижается способность мембран СР связывать и поглощать $^{45}\text{Ca}^{2+}$, повышается связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$ митохондриями, угнетается активность главного компонента кальциевого насоса — Ca^{2+} -АТФазы (табл. 6). Выраженные изменения кальциевого насоса СР миокарда под действием вазопрессина приобретают особое значение при сопоставлении их с изменением в этих условиях активности мембранного (М) изофермента КФК, обеспечивающего энергией процесс захвата кальция СР. Активность КФК в мембранах СР снижается в этих условиях более чем на 26 %, что в комплексе с изменением Ca^{2+} -АТФазы и липидной структуры мембраны может объяснить снижение способности СР к транспорту внутриклеточного кальция во внутриретикулярные депо. Угнетается также активность K^+ , Na^+ -АТФазы, что может нарушить систему натрий-кальциевого обмена и привести к повышению внутриклеточной концентрации кальция.

Известно, что клетки синусового узла обладают относительно низким потенциалом покоя, а входящий ионный ток, ответственный за пик потенциала действия в клетках узла, является преимущественно кальциевым [24]. Увеличение содержания кальция в клетке, отмечающееся при действии модуляторов аритмий, может приводить к угнетению потенциала покоя синусового узла и соответственно его способности генерировать импульсы возбуждения.

Применение препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, предотвращает повреждения ион-транспортных систем мембран миокарда, что отчетливо видно из табл. 6. В этих условиях опыта не изменяются Ca^{2+} -АТФаза и КФК ретикулума, K^+ , Na^+ -АТФаза сарколеммы, нормализуется поглощение кальция митохондриями СР. Аналогичные сдвиги вызывал и препарат 2.

Важнейший природный антиоксидант — α -токоферол. При различных патологических состояниях (гипоксии, ишемии) миокарда наблюдается угнетение антиоксидантной системы. Недостаток α -токоферола объясняют его избыточным использованием в антиоксидантных реакциях в связи с активацией при этих состояниях пероксидации

липидов в мембранах саркоплазматического ретикулума (СР), сарколеммы (СЛ) вазопрессиновой аритмии

ЛДН, %		СЖК в СР, мкг/мг белка	Фосфолипаза в СР, мкг НЭЖК мг белка · ч	Накопление МДА (мкмоль/мг белка)		
сфингомиелин	неидентифицированные			СР	СЛ	МХ
8,0	9,5	65,4 7,4	28,0 1,7	9,6 1,8	4,3 0,52	2,36 0,15
7,0	6,0	56,1 10,1 >0,05	30,0 2,2 >0,05	9,6 1,7 >0,05		2,10 0,36 >0,05
6,0	12,0	96,1 8,4 <0,05	52,0 2,15 <0,05	17,4 1,62 <0,05	6,8 0,64 <0,01	3,61 0,11 <0,01
7,0	9,0	68,4 9,3 >0,05	29,0 1,3 >0,05	8,4 2,1 >0,05	4,18 0,44 >0,05	2,52 0,13 >0,05

липидов [9]. α -Токоферол оказался весьма эффективным средством для профилактики ишемических состояний [3].

Применение α -токоферола в условиях адреналиновой аритмии, как видно из табл. 7, способствует нормализации активности глутатионовой антиоксидантной системы: достоверному снижению активности глутатионредуктазы в миокарде, повышению содержания сульфгидрильных групп, что важно для проявления физиологической активности ферментов, содержащих SH-группы, —КФК, сукцинатдегидрогеназы и др.

Таблица 6. Влияние препарата 1, производного 1,4-дигидропиридина, на ион-транспортные системы мембран миокарда при вазопрессиновой аритмии у кроликов

Условие опыта	Статистический показатель	Саркоплазматический ретикулум				Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$ митохондриями, нмоль/мг белка	Сарколемма	
		Ca^{2+} -АТФ-аза, мкмоль F_n /мг белка мин	Связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка	Поглощение $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка	КФК, мкмоль креатина/мг/белка $\times$ мин		K^+ , Na^+ -АТФ-аза, мкмоль F_n /мг белка $\times$ час	Связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$, нмоль/мг белка
Интактные животные	<i>M</i> $\pm m$	0,36 0,01	32,10 5,56	72,80 7,3	1,81 0,03	73,0 10,7	5,15 0,53	10,20 0,69
Введение препарата 1	<i>M</i> $\pm m$ <i>p</i>	0,37 0,06 >0,05	36,8 6,5 >0,05	69,3 4,0 >0,05	1,98 0,06 <0,05	70,5 7,7 >0,05		
Введение вазопрессина	<i>M</i> $\pm m$ <i>p</i>	0,25 0,01 <0,01	12,60 0,09 <0,01	40,80 5,0 <0,01	1,36 0,02 <0,01	99,50 6,60 <0,05	3,34 0,62 <0,01	15,97 1,80 <0,05
Введение вазопрессина на фоне препарата 1	<i>M</i> $\pm m$ <i>p</i>	0,35 0,07 >0,05	24,40 0,01 <0,05	70,20 2,0 >0,05	1,73 0,13 >0,05	74,40 11,20 >0,05	4,94 0,62 >0,05	11,1 1,25 >0,05

Таблица 7. Содержание SH-групп и активность глутатионредуктазы в миокарде при применении α -токоферола на фоне введения в качестве аритмогенного фактора адреналина

Условия опыта	Исследуемые показатели	
	Общее содержание SH-групп, мкмоль/г $\cdot$ мин	Активность глутатионредуктазы, мкмоль/мг $\cdot$ мин
Контроль	16,05 $\pm$ 0,5	3,25 $\pm$ 0,08
Введение гидрохлорида адреналина (0,4 мл 0,1 %-ного раствора)	12,8 $\pm$ 0,8 <i>P</i> < 0,05	5,0 $\pm$ 0,25 <i>P</i> < 0,05
Применение α -токоферола в дозе 25—30 мг/кг массы через 3 ч после введения адреналина	14,45 $\pm$ 0,4 <i>P</i> ₁ < 0,05	4,22 $\pm$ 0,18 <i>P</i> ₁ < 0,05

Примечание. *P* — по сравнению с контролем; *P*₁ — по сравнению с введением адреналина

В условиях повышенной активности ферментов превращения глутатиона, свойственной влиянию адреналина на миокард, как фактора, активирующего ПОЛ, дополнительное введение природного антиоксиданта (α -токоферола) частично заменяет действие глутатионредуктазы, что и приводит к некоторому ее снижению. Такое взаимодействие в условиях патологии играет, по-видимому, положительную роль и является одной из причин наблюдаемого нами при введении витамина Е повышения выживаемости животных, которым в качестве аритмогенного фактора вводили адреналин.

Таким образом, ослабление или предотвращение развития аритмии на фоне антиоксидантов, как показали наши исследования, связано с

тем, что антиоксиданты предупреждают вызываемые аритмогенными веществами изменения состава липидов мембран — содержания холестерина, фосфолипидов, соотношения основных фракций фосфолипидов в мембранах, препятствуют нарушению ион-транспортных систем и ферментов их энергообеспечения — угнетению Ca^{2+} -АТФазы СР, K^{+} , Na^{+} -АТФазы СЛ, КФК в СР; связывания и поглощения кальция СР миокарда. Введение антиоксидантов стабилизирует липиды внутриклеточных мембран, задерживая их лизис и повышая устойчивость к действию фосфолипазы А; ингибирует ПОЛ в мембранах СР и СЛ. В связи с сочетанием антиоксидантных свойств, способности тормозить распад фосфолипидов мембран и препятствовать накоплению продуктов их гидролиза эти препараты поддерживают функциональную активность ферментов и их комплексов в биологических мембранах, а также, возможно, сохраняют структурно-функциональную целостность этих мембран, их барьерные свойства для ионов. Препараты 1 и 2 (производные 1,4-дигидропиридина) обладают также свойствами антагонистов кальция, препятствуя накоплению его в тканях. Высокая антиаритмическая эффективность производных дигидропиридина, очевидно, связана с тем, что они одновременно являются антиоксидантами и блокаторами кальциевых каналов.

Мы полагаем, что дальнейший поиск антиаритмических средств целесообразно вести на пути синтеза веществ, обладающих несколькими биологическими эффектами — сочетанием антиоксидантных свойств с блокадой кальциевых каналов, антиоксидантных и β -адреноблокаторных свойств.

V. V. Frolkis, R. A. Frolkis, G. Ya. Dubur, Yu. V. Khmelevsky,
V. G. Shevchuk, S. F. Golovchenko, L. S. Mkhitaryan, G. S. Voronkov,
V. A. Tsiomik, I. V. Lysenko, N. B. Poberezkina

ANTIOXIDANTS AS ANTIARRHYTHMIC REMEDIES

The experiments on rats and rabbits with the use of four models of arrhythmias induced by vasopressin, epinephrine, strophantin and CaCl_2 have shown that the antioxidants derivatives of 1,4-dihydropyridines (dybunol and α -tocopherol) possess a marked antiarrhythmic effect. The administration of antioxidants decreased the occurrence of extrasystoles, disturbances of atrioventricular conductivity and heart fibrillation. The above drugs prevent changes in the phospholipid composition of membranes, activation of peroxidation, decrease the activity of phospholipases, prevent the decrease of Ca^{2+} -ATPase and binding and uptake of Ca^{2+} by sarcoplasmic reticulum and promote the increase of K^{+} , Na^{+} -ATPase of sarcolemma, creatine phosphokinase of sarcoplasmic reticulum.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev
Institute of Cardiology, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Брокерхоф Р., Джэнсен. Липолитические ферменты: Пер. с англ.— М.: Мир, 1978.— 584.
2. Величко Л. Н., Тимофеев В. П., Шефер И. А. Микрометод денситометрического определения фракций фосфолипидов крови тонкослойной хроматографией на пластинах «Silufol UV-254» // Вопр. мед. химии.— 1980.— № 2.— С. 275—277.
3. Гладчук А. Б., Хмелевский Ю. В. Активность ферментов сыворотки крови крыс с экспериментальным инфарктом миокарда при введении α -токоферола // Укр. биохим. журн.— 1981.— 53, № 4.— С. 102—105.
4. Гринио Л. П., Консисторум А. В. Исследование креатинфосфокиназы в сыворотке крови у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией // Вопр. мед. химии.— 1964.— 10, № 1.— С. 70—73.
5. Гуревич М. И., Бернштейн С. А., Голов Д. А. Определение сердечного выброса методом термодилуции // Физиол. журн. СССР.— 1967.— 55, № 3.— С. 350—354.
6. Даниленко М. П., Ким Э. А., Омарова Р. Д., Есырев О. В. Действие ацетилхолина на Na^{+} , K^{+} -АТФазную активность разных препаратов сарколеммы миокарда // Вопр. мед. химии.— 1983.— № 1.— С. 29—33.
7. Дубур Г. Я., Зилбер Ю. А., Велена А. Х. и др. Многоступенчатое исследование регуляции перекислительных процессов в биологических мембранах антиоксидантами 1,4-дигидропиридинового ряда // Изв. АН ЛатвССР.— 1975.— № 7.— С. 65—68.

8. Зидермане А. А., Дубур Г. Я., Зилбер А. М. и др. Противоопухолевое действие производных дигидропиридина и дигидропиримидина // Там же.— 1971.— № 4.— С. 77—81.
9. Меерсон Ф. З., Белкина Л. М., Уловцев А. А. и др. Применение антиоксидантов для предупреждения экспериментального инфаркта миокарда и реоксигенационных нарушений функции сердца // Кардиология.— 1980.— 20, № 10.— С. 81—86.
10. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.— М.: Медицина, 1984.— 69 с.
11. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология.— 1978.— 41, № 4.— С. 497—502.
12. Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 66—68.
13. Beutler E. Glutathione reductase: stimulation in normal subjects by riboflavin supplementation // Science.— 1969.— N 3893.— P. 613—615.
14. Duncombe W. G. The colorimetric determination nonesterified fatty acids in plasma // Clin. chim. acta.— 1964.— 9, N 2.— P. 122—125.
15. Fegler G. Measurement of Cardiac Output in anaesthetized animals by a termodilution method // Quart J. Exp. Physiol.— 1954.— 39, N 2.— P. 153—160.
16. Grunkemir G. L., Burg B. S., Anderson R. P. et al. A simple method for calculating V_{max} // J. Lab. Clin. Med.— 1974.— 84, N 2.— P. 235—240.
17. Harigaya Sh., Schwartz El. Rate of calcium binding and uptake in normal and failing human cardiac muscle membrane vesicles and mitochondria // Circulat. Res.— 1969.— 25, Dec.— P. 781—794.
18. Hogeboom G. H., Schneider W. C. Isolation of intact mitochondria from rat liver: some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // J. Biol. Chem.— 1948.— 172, N 2.— P. 619—633.
19. Lowis P. I., Sulakhe P. V. Isolation of sarcolemmal membranes from cardiac muscle // Int. J. Biochem.— 1976.— 7, N 11.— P. 547—558.
20. Lowry O. H., Rosenbrongn N. J., Farr A. L. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— 193, P. 265—275.
21. Martonosi A., Feretos R. Sarcoplasmic reticulum/ The uptake of Ca by sarcoplasmic reticulum fragments // Ibid.— 1964.— 239, N 2.— P. 648—658.
22. Martonosi A., Feretos R. Sarcoplasmic reticulum: Correlation between adenosine triphosphatase activity and Ca uptace // J. Biol. Chem., 1964.— 239, N 2.— P. 659—668.
23. Nayler W. G. Calcium antagonists: classification and properties // Calcium regul. calcium antagonists: Symp. 182nd Meet, Amer. Chem., Soc.— New York; Washington D. C., 1982.— P. 1—16.
24. Puech P. The electrophysiological bases of cardiac arrhythmias // Triangle.— 1983.— 22, N 1.— P. 11—21.
25. Sedlak I., Lidsay R. M. Estimation of total proteinbounng and nonprotein sulphhydryl groups in tiscue with Elman s reagent // Anal. Biochem.— 1968.— N 25.— P. 192—205.
26. Shelton R. L., Kinney R. M., Robertson G. L. The regulation of vasopressin function in healtt and disease // Rev. Progr. Horm. Res.— 1977.— 33, N 6.— P. 333—385.
27. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromatogr.— 1975.— 114, N 1.— P. 129—141.

Ин-т геронтологии АМН СССР;
Ин-т кардиологии МЗ УССР, Киев

Поступила 22.05.85

УДК 612.12—001.36—07:616.127—072

А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач, И. Е. Буряков, Г. И. Марченко

ЗОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЕЙ, А ТАКЖЕ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В МИОКАРДЕ ПРИ ЕГО ЛОКАЛЬНОМ ИММУННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

В исследованиях, проведенных ранее на модели иммунного повреждения миокарда [4], было показано, что основные патогенетические моменты в развитии наблюдающейся шоковой реакции — снижение сократительной функции сердца и ограничение венозного возврата крови к сердцу вследствие ее депонирования на периферии сосудистого русла [6, 9]. Нарушение сократительной функции миокарда имело зональ-

ный характер и наблюдалось в основном в участке миокарда, подвергнувшись непосредственному воздействию противосердечных антител [5]. Локальное иммунное поражение миокарда сопровождалось также значительными и типичными для зональных поражений сердца изменениями ЭКГ.

С целью подхода к решению вопроса о механизмах нарушения сократительной функции миокарда при локальном иммунном повреждении сердца, мы провели работу по одновременной регистрации механической активности, электрической активности и напряжения кислорода в миокарде.

Методика

Исследования проведены на 19 беспородных собаках массой 17—23 кг в острых экспериментах со вскрытой грудной клеткой при искусственном дыхании под хлоралозно-уретановым наркозом (соответственно 0,05 и 0,3 г на кг массы).

Иммунное повреждение миокарда воспроизводили введением 1 мл раствора иммунного антикардиального γ -глобулина (1 мг/кг) в одну из ветвей левой коронарной артерии. γ -Глобулин был выделен из антикардиальной сыворотки с титром противосердечных антител в РСК 1:320—1:640, которая была получена от кроликов иммунизированных надосадочной фракцией гомогената сердца собаки. Детали метода воспроизведения локального иммунного повреждения сердца описаны [5]. Четкая локальность иммунного воздействия на миокард при введении антикардиальных антител в одну из ветвей левой коронарной артерии [5] позволила провести сравнительные исследования поврежденного участка миокарда — объекта непосредственного действия антикардиального иммуноглобулина и контрольного «интактного» участка левого желудочка сердца в одном и том же эксперименте.

Регистрация сократительной активности миокарда осуществлялась с помощью тензометрических датчиков типа Brody — Walton, фиксированных в бессосудистом участке сердечной мышцы на передней и задне-боковой стенках желудочка.

Для регистрации электрической активности миокарда использовали биполярные присасывающиеся электроды [8]. Активный хлорсеребряный электрод диаметром 1 мм находился под присоской и контактировал с эпикардом. Наружный хлорсеребряный проволочный электрод находился на расстоянии 5 мм от него.

Непрерывная регистрация напряжения кислорода в миокарде осуществлялась с помощью разработанного нами метода импульсной полярографии [1]. В миокард животного вводили рабочий платиновый остеклованный игольчатый микроэлектрод диаметром 150 мкм на глубину 3—4 мм. На электрод подавалось поляризующее напряжение амплитудой 0,55—0,6 В и длительностью 50—100 мс от автоматического устройства, формирующего импульс поляризующего напряжения в заданную фазу сердечного цикла синхронно частоте сокращений сердца. Измерения напряжения производили по силе диффузионного тока в конце поляризующего импульса. Вспомогательный хлорсеребряный электрод ЭВЛ-1-МЧ через водно-солевой мостик приводили в контакт с мышечной тканью грудной клетки.

Помимо указанных выше показателей регистрировали ЭКГ, системное артериальное давление, внутрижелудочковое давление и скорость его изменений (dp/dt), а в части экспериментов индекс сократимости миокарда $\left(\frac{dp/dt_{\max}}{Ip}\right)$ — с помощью автоматизированного вычислительного устройства «Индекс».

Результаты и их обсуждение

Как следует из рис. 1 уже через несколько секунд (в среднем через $14,9 \pm 3,8$) после введения противосердечных антител в огибающую ветвь левой коронарной артерии в задне-боковой стенке левого желудочка сердца — зоне непосредственного действия антител — начинается ослабление силы сокращений сердца, которые через 3 мин после иммунного воздействия почти полностью прекращаются и в период систолы происходит «выбухание» этого участка миокарда. В среднем сила сердечных сокращений пораженного участка миокарда через 1 мин после воздействия падает до 43 % и остается сниженной в течение всего периода наблюдения (таблица). В то же время сократительная

функция интактного участка при иммунном повреждении сердца изменяется незначительно по сравнению с пораженным участком. В первые 3—5 мин после повреждения сократительная активность интактного участка несколько снижалась (или увеличивалась), проявляя некоторую тенденцию к увеличению через 30—45 мин.

Наряду с падением сократительной активности миокарда в участке прямого действия противосердечных антител происходит снижение системного и желудочкового давлений, уменьшение dp/dt_{max} , dp/dt_{min} в левом желудочке и существенное уменьшение индекса сократимости миокарда (см. рис. 1, таблицу).

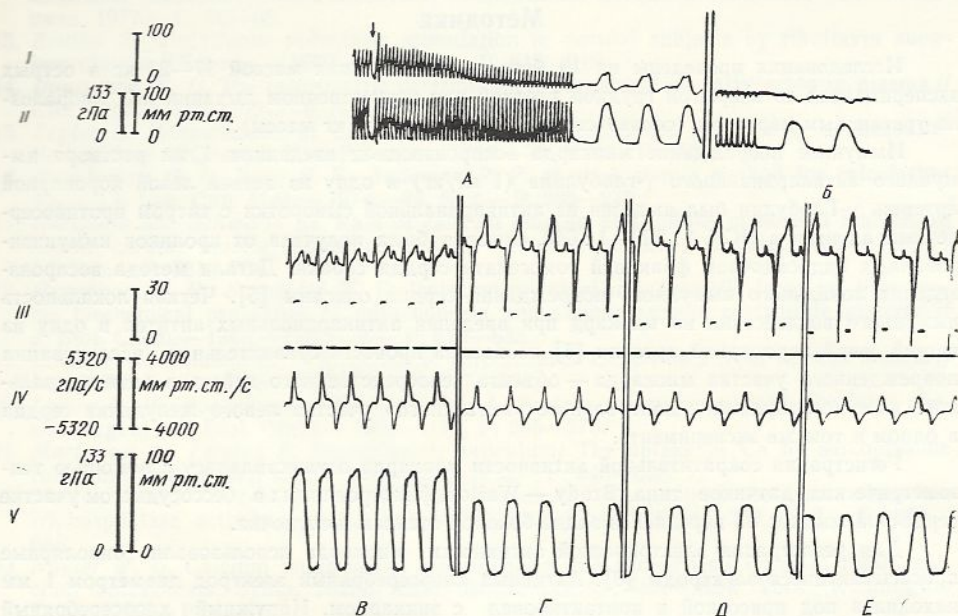


Рис. 1. Изменения кардиодинамики и сократительной функции сердца после иммунного повреждения миокарда:

I — сила систолического напряжения миокарда, зарегистрированная с помощью датчика, фиксированного в пораженном участке левого желудочка, г; II — давление в левом желудочке, мм рт. ст., гПа; III — ЭКГ, III стандартное отведение; IV — рассчитанный автоматический индекс сократимости по Veragut, с-1; V — скорость изменения давления в левом желудочке, мм рт. ст./с, гПа/с; VI — давление в левом желудочке, мм рт. ст., гПа. Стрелка — момент введения противосердечных антител. По оси абсцисс для I и II: A — во время введения, B — через 3 мин после введения; для III—VI: B — контроль, Г — через 5 мин, Д — через 15 мин, Е — через 30 мин после введения противосердечных антител.

Электрическая активность миокарда после иммунного воздействия изменялась уже в первую минуту и сопровождалась сдвигами ЭКГ. Они выражались в существенном подъеме сегмента S — T, уменьшении зубца R, который через 6—15 мин трансформировался в монофазный комплекс QS в I, AVL, V₁-отведениях при поражении передней стенки и во II, III, AVF и V₄—V₆ — при поражении задней стенки левого желудочка сердца (см. рис. 1).

Существенно отличались изменения электрической активности интактного и пораженного участков миокарда (рис. 2). В зоне поражения амплитуда монофазного потенциала действия начинала снижаться в среднем через $(37,2 \pm 5,3)$ с и достоверно падала уже через 2—3 мин, оставаясь сниженной в течение всего периода наблюдения (см. таблицу). В интактном участке миокарда левого желудочка амплитуда монофазного потенциала действия существенно не изменялась. Длительность монофазного потенциала как в пораженном, так и в интактном участках миокарда также достоверно не изменялась.

Результаты исследования локальных изменений механической и электрической активностей миокарда при его иммунном повреждении указывают на то, что эти изменения аналогичны сдвигам развивающимся при возникновении ишемического очага в миокарде. Это справедливо как по отношению к изменениям сократительной активности

[14, 17], так и по отношению к локальным изменениям электрической активности. При использовании присасывающихся электродов [15, 16] уже через 1 мин после пережатия коронарного сосуда отмечено уменьшение амплитуды монофазного потенциала действия, который со временем исчезал. Характер изменений электрической активности, зарегистрированный с помощью присасывающихся электродов при иммунном воздействии, соответствует изменениям, наблюдаемым при использовании микроэлектродов [3], которые выражались в уменьшении амплитуды нулевой фазы ПД на 50 % исходного ее значения (63—76 мВ). Сходство изменений локальной механической и электрической

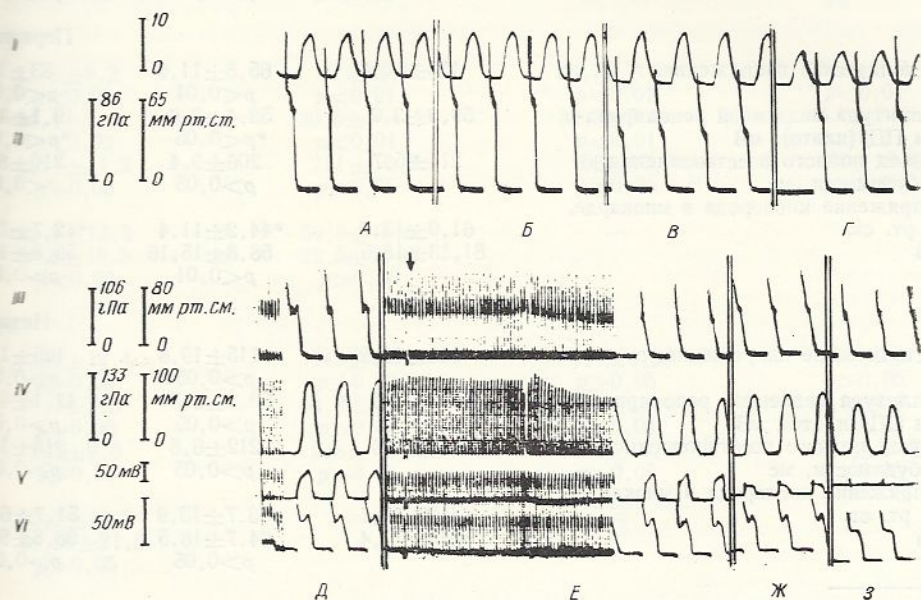


Рис. 2. Изменения электрической, сократительной функции и напряжения кислорода в миокарде после локального иммунного воздействия на сердце:

I — сила систолического напряжения миокарда, зарегистрированная в интактном участке левого желудочка, г; II — напряжение кислорода в интактном участке левого желудочка мм рт. ст., гПа; III — напряжение кислорода в пораженном участке левого желудочка мм рт. ст., гПа; IV — давление в левом желудочке, мм рт. ст., гПа; V — монофазный потенциал действия в пораженном участке левого желудочка, мВ; VI — монофазный потенциал действия в «интактном» участке левого желудочка, мВ. Стрелка момент введения противосердечных антител. По оси абсцисс для I и II: А — контроль, Б — через 1 мин, В — через 5 мин, Г — через 15 мин после введения антител; для III—VI: Д — во время введения, Е — через 5 мин, Ж — через 15 мин после воздействия

активностей миокарда при иммунном и ишемическом его повреждении вызвало особый интерес к изменениям напряжения кислорода в поврежденном участке миокарда.

Непрерывная поударная регистрация напряжения кислорода в миокарде осуществлялась с помощью метода импульсной полярографии в заданной фазе сердечного цикла, а именно в период поздней диастолы. Введение АКС в одну из ветвей левой коронарной артерии приводило уже на 15-й секунде реакции к снижению напряжения кислорода миокарда в пораженной зоне (см. рис. 2), а к 60-й — напряжение кислорода падало в среднем на $(29 \pm 3,3)$ % исходного уровня, удерживаясь на достаточно низком уровне до 30 мин реакции. В отдаленном от очага иммунного повреждения участке миокарда непосредственно после введения АКС обычно не наблюдались существенные изменения напряжения кислорода в миокарде (см. рис. 2, таблицу).

Так как ранее в опытах на изолированном сердце мы обнаружили снижение потребления кислорода в среднем на 22 % в начальный период реакции после иммунного воздействия на сердце, следует полагать, что наблюдаемое нами снижение напряжения кислорода в поврежденном участке левого желудочка обусловлено снижением его доставки. Последнее, по-видимому, — результат выраженной коронаро-

Показатель	Исходное значение	Время после	
		1	3
Частота сердечных сокращений, уд./мин	133±5,0	123±6,6 $p>0,05$	121±6,6 $p>0,05$
Систолическое давление в левом желудочке, мм. рт. ст.	113±3,8	107±3,7	97±3,3
гПа	150,3±5,0	142,3±4,9 $p>0,05$	129±4,4 $p<0,01$
Пораженный			
Систолическое напряжение, г	153±10,6	65,6±11,6 $p<0,01$	83±18,8 $p<0,01$
Амплитуда медленной реполяризации ПД (плато), мВ	59,0±3,0	52,4±3,6 $*p<0,05$	49,1±3,8 $*p<0,05$
Период полного восстановления возбудимости, мс	214±5,7	206±9,4 $p>0,05$	210±8,8 $p<0,05$
Напряжение кислорода в миокарде, мм рт. ст.	61,0±13,9	*44,2±11,4	*42,7±12,5
гПа	81,13±18,5	58,8±15,16 $p<0,01$	56,8±16,6 $p>0,02$
Интактный			
Систолическое напряжение, г	133±13,8	115±19,8 $p>0,05$	125±11,6 $p>0,05$
Амплитуда медленной реполяризации ПД (плато), мВ	51,8±1,9	50,2±2,3 $p>0,05$	47,1±4,0 $p>0,05$
Период полного восстановления возбудимости, мс	214±9,4	212±6,8 $p>0,05$	213±11,4 $p>0,05$
Напряжение кислорода в миокарде, мм рт. ст.	64,2±10,1	63,7±13,9	51,7±6,0
гПа	85,4±13,4	84,7±18,5 $p>0,05$	68,8±8,0 $p>0,05$

* Разностный способ

констрикции, характерной для реакции коронарного русла на введение противосердечных антител [2].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о четко выраженной зональности изменений сократительной, электрической активности и напряжения кислорода в миокарде, которые соответствовали участку введения противосердечного иммунного γ -глобулина. Это с наибольшей вероятностью указывает на то, что наблюдаемые функциональные изменения деятельности сердца обусловлены преимущественно действием антикардиальных антител.

Выраженное снижение сократительной активности миокарда в очаге повреждения в определенной мере обусловлено развивающейся локальной гипоксией. Наиболее вероятная причина наблюдающейся при иммунном повреждении миокарда локальной кислородной недостаточности — выраженное сужение коронарных сосудов, которое характерно для аллергических реакций и наблюдается как в случае воздействия на сердце противосердечных антител [5], так и при развитии сердечной анафилактической реакции [11].

Развитие локальной гипоксии может также играть роль в возникновении нарушений электрической активности в очаге повреждения, так как аналогичные сдвиги локальных электрических процессов в миокарде (например, снижение амплитуды монофазного потенциала действия) наблюдаются при развитии очаговой ишемии миокарда [15]. Однако более быстрое чем при ишемии появление нарушений электрической активности миокарда и существенная их выраженность указывают на то, что определенную роль в развитии этих изменений может играть возникновение функциональной неполноценности сарколеммы кардио-

15	30	45	60
$119 \pm 6,6$ $p > 0,05$	$126 \pm 7,5$ $p > 0,05$	$132 \pm 9,7$ $p > 0,05$	$131 \pm 9,0$ $p > 0,05$
$98 \pm 4,4$ $130,3 \pm 5,8$ $p < 0,02$	$103 \pm 2,3$ $137 \pm 3,0$ $p < 0,05$	$105 \pm 6,8$ $139,6 \pm 9,0$ $p > 0,05$	$100 \pm 8,8$ $133 \pm 11,7$ $p > 0,05$
участок			
$116 \pm 8,2$ $p < 0,01$	$87 \pm 18,6$ $p < 0,01$	$74,7 \pm 7,2$ $p < 0,01$	$69,8 \pm 3,8$ $p < 0,01$
$44,4 \pm 5,6$ $*p < 0,02$	$39,8 \pm 5,4$ $p < 0,01$	$38,3 \pm 5,8$ $p < 0,01$	$34,6 \pm 7,0$ $p < 0,01$
$218 \pm 11,2$ $p > 0,05$	$214 \pm 10,7$ $p > 0,05$	$206 \pm 10,7$ $p > 0,05$	$199 \pm 10,4$ $p > 0,05$
$*42,7 \pm 13,9$ $56,8 \pm 18,5$ $p < 0,02$	$54,5 \pm 15,8$ $72,5 \pm 21,0$ $p > 0,05$	—	—
участок			
$130 \pm 12,4$ $p > 0,05$	$143 \pm 21,2$ $p > 0,05$	$111 \pm 4,2$ $p > 0,05$	$109 \pm 9,4$ $p > 0,05$
$48,1 \pm 3,5$ $p > 0,05$	$46,2 \pm 3,2$ $p > 0,05$	$47,2 \pm 3,1$ $p > 0,05$	$41,9 \pm 4,0$ $p > 0,05$
$222 \pm 9,8$ $p > 0,05$	$216 \pm 13,1$ $p > 0,05$	$209 \pm 10,3$ $p > 0,05$	$205 \pm 12,2$ $p > 0,05$
$65,3 \pm 16,3$ $86,85 \pm 21,6$ $p > 0,05$	—	—	—

миоцитов вследствие нарушений ее целостности и проницаемости, происходящих при иммунном воздействии на сердце [7]. В развитии нарушений проницаемости мембран кардиомиоцитов может принимать участие система комплемента, которая активируется при такого рода реакциях гиперчувствительности. ЕЕ-активация ведет к образованию продуктов, обладающих выраженной литической и фосфолипазной активностями. Повышенная же мембранная проницаемость для ионов, участвующих в формировании электрических процессов в миокарде, может быть обусловлена действием свободных радикалов и медиаторов реакции гиперчувствительности (простагландинов, лейкотриенов).

Ряд медиаторов аллергических реакций — тромбоксаны и лейкотриены, — являющиеся компонентами медленно реагирующей субстанции анафилаксии (МРС-А), могут обуславливать развитие коронароконстрикции и последующей гипоксии при иммунном воздействии на сердце. На это указывают данные о способности МРС-А при введении в коронарное русло вызывать выраженную коронароконстрикцию, сопровождаемую локальной гипоксией миокарда в участке введения этих веществ [12, 13]. Их действие может быть также непосредственной причиной снижения сократительной активности миокарда в участке иммунного воздействия, так как лейкотриены оказывают отрицательное действие на миокард [10].

Таким образом, развитие нарушений сократительной функции миокарда при иммунном воздействии имеет сложную природу и является результатом развивающейся локальной гипоксии миокарда и непосредственного влияния специфических антител и продуктов реакции гиперчувствительности на структуры миокарда.

ZONAL CHANGES OF CONTRACTILE AND ELECTRICAL ACTIVITY AND OXYGEN TENSION IN HEART UNDER ITS LOCAL IMMUNE DAMAGE

Comparison of local changes in mechanical activity (strain gauges), electrical activity of the myocardium (suction-electrodes) and oxygen tension in the myocardium (impulse polarography) in intact and damaged areas was made in acute experiments on dogs to reveal mechanisms breaking the contractile myocardium function after immune heart damage.

It was established that the decrease of myocardial contractility (by 57 %) in the damaged myocardium areas was accompanied by lowering of the monophasic action potential amplitude and oxygen tension in the myocardium (by 29 %). In intact zones these indices did not change. Accuracy of zonal changes shown the definite role of growing hypoxia and electrical processes in damaged areas in the myocardium contractility breaking.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Березовский В. А., Сагач В. Ф., Буряков И. Е., Марченко Г. И. Зональные изменения напряжения кислорода, сократительной и электрической активности в миокарде при очаговом повреждении сердца // Тез. докл. I Всесоюз. симпози. «Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения», Киев, 28—31 марта 1983 г.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 10—11.
2. Бидков Е. Г., Грабовский Л. А., Марченко Г. И. Взаимосвязь между изменением коронарного кровотока и сократительной функции миокарда при иммунном повреждении изолированного сердца собаки. // Там же.— С. 11—12.
3. Бидзия Ю. П., Шабан В. М., Павлюченко В. Б. Электрическая активность кардиомиоцитов и сократимость миокарда собак при иммунном повреждении сердца // Там же.— С. 11.
4. Горев Н. Н., Сагач В. Ф., Зайченко А. П. Экспериментальные цитотоксические некрозы миокарда. Моделирование и гемодинамическая характеристика острого кардиотоксического шока // Кардиология.— 1973.—13, № 2.— С. 11—18.
5. Мойбенко А. А., Бутенко Г. М., Повжитков М. М. Цитотоксические повреждения сердца и кардиогенный шок.— Киев: Наук. думка, 1977.—141 с.
6. Мойбенко О. О., Сагач В. Ф. Кардіодинаміка та скоротлива здатність міокарда при імунній травмі серця // Фізіол. журн.— 1977.—23, № 2.— С. 182—190.
7. Попович Л. Ф., Сагач В. Ф., Шаров В. Г. Электронно-микроскопическое исследование нарушений проницаемости мембран кардиомиоцитов при иммунном повреждении сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1982.—94, № 11.— С. 101—102.
8. Райскина Н. А., Онищенко Н. А., Шаргородский Б. М. и др. Методы прижизненного исследования метаболизма сердца.— М.: Медицина, 1970.—262 с.
9. Сагач В. Ф. О механизмах депонирования крови у собак при цитотоксическом повреждении сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1979.—87, № 6.— С. 533—536.
10. Burke J. A., Levi R., Guo Z. et al. Leukotrienes C₄, D₄ and E₄ effects on human and guinea-pig cardiac preparation in vitro // J. Pharmacol. and Exp. Therap.— 1982.—221, N 1.— P. 235—241.
11. Capurro N., Levi R. The heart as a target organ in systemic allergic reactions // Circulat. Res.— 1975.—36, N 4.— P. 520—528.
12. Ezra D., Boyd L. M., Feuerstein G., Goldstein R. E. Coronary constriction by leukotriene C₄, D₄ and E₄ in the intact pig heart // Amer. J. Cardiol.— 1983.—51, N 5.— P. 1451—1454.
13. Fidler V. B., Mardin M., Abram T. S. Leukotriene D₄—induced vasoconstriction of coronary arteries in anesthetized dogs // Eur. Heart J.— 1984.— N 5.— P. 253—260.
14. Rorresster J. S., Tyberg J. V., Wyatt N. L. et al. Pressure-length loop: a new method for simultaneous measurement of segmental and total cardiac function // J. Appl. Physiol.— 1974.—37, N 12.— P. 771—775.
15. Lab M. J., Wollard K. V. Monophasic action potentials, electrocardiograms and mechanical performance in normal and ischemic epicardial segments of the pig ventricles in situ // Cardiovasc. Res.— 1978.— N 12.— P. 555—565.
16. Platou E. S., Steinnes K., Refsum H. A method for simultaneous epicardial monophasic action potential recordings from the dog heart in situ. // Acta pharmacol. et toxicol.— 1984.—54, N 1.— P. 94—103.
17. Theroux P., Franklyn D., Ross J., Kemper W. S. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacological agents in the dog // Circulat. Res.— 1974.—35, N 12.— P. 896—908.

ДЕЙСТВИЕ ГИПОНАТРИЕМИИ И ФРЕНОЛОНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ИЗОЛИРОВАННОЙ МЫШЦЫ СЕРДЦА

Сокращение и расслабление сердечной мышцы обеспечивается циклическим увеличением и уменьшением концентрации свободного Ca^{2+} в миоплазме. В системе внутриклеточного транспорта Ca^{2+} видная роль, по-видимому, принадлежит кальмодулину — белку, обладающему высоким сродством к Ca^{2+} и способному потенцировать действие Ca^{2+} на другие внутриклеточные белки [5, 11, 13]. В частности, для сердечной мышцы доказана стимуляция кальмодулином транспорта Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум [7]. Изучение роли кальмодулина в механизмах саморегуляции миокарда сдерживалось в основном отсутствием специфических ингибиторов. В последнее время были найдены вещества, обладающие более высокой специфичностью по сравнению с ранее использованными хлорпромазином или трифторперазином. Одним из них является френолон [1].

Мы изучали действие френолона на определяемые изменением концентрации Ca^{2+} в миоплазме инотропные эффекты частоты и ритма сокращений в контрольных условиях и при нарушении транспорта Ca^{2+} под влиянием гипонатриемии.

Методика

Эксперименты проведены на изолированных папиллярных мышцах правого желудочка морских свинок, которые имели расчетную площадь поперечного сечения $0,73 \pm 0,50 \text{ мм}^2$, растягивающая нагрузка составляла $(0,15 \pm 0,01) \text{ г/мм}^2$. Мышцы сокращались под влиянием электрической стимуляции в растворе Кребса, насыщенном 95 % O_2 и 5 % CO_2 , pH 7,3—7,4 при 29 °C. Сигнал укорочения, получаемый от фотоэлектрического датчика и его первую производную записывали на двухканальном регистраторе «Gould Brush». Детали методики изложены ранее [4]. В I серии на восьми мышцах изучали эффект френолона (5—10 мкмоль/л) при его добавлении к обычному перфузату, во II (пять опытов) — к гипонатриевому раствору, в котором концентрация Na^+ была уменьшена в четыре раза путем эквивалентной замены холинхлоридом, а в III (шесть опытов) — к гипонатриевому раствору с более низкой (до 25 ммоль/л) концентрацией NaCl. Во всех опытах мышцы работали при частоте 1 Гц. При такой же частоте осуществляли стимуляцию парными импульсами, нанося экстрасистолический стимул через 500 мс после основного. Общее число стимулов в единицу времени оставалось постоянным. Частоту сокращений изменяли в диапазоне 0,5—2,5 Гц, причем в I серии — постепенным увеличением частоты через 0,5 Гц, в двух других сериях — одномоментным переключением частоты стимуляции с 0,5 до 1 или 2 Гц. Данные ($M \pm m$) обработаны статистически с применением парного критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Для нормальной сердечной мышцы млекопитающих характерно усиление сокращений по мере увеличения их частоты вплоть до уровня, близкого к естественному. В этом случае сильно возрастают скорость сокращения и в большей мере скорость расслабления [4]. При увеличении частоты от 0,5 до 2,0 Гц разница между скоростью расслабления и скоростью сокращения возрастала с 0,21 до 0,83 мышечной длины (м. д.) в секунду (табл. 1). Добавление в перфузат френолона (5—10 мкмоль/л) не влияло на скорость сокращения при любой частоте, но достоверно снижало скорость расслабления на 0,3—0,4 м. д./с. Относительный ингибирующий эффект френолона был наибольшим при низкой частоте, когда скорость сокращения и, вероятно, концентрация Ca^{2+} в миоплазме были наименьшими. Это наблюдение хорошо согласуется с фактом относительно большего влияния экзоген-

ного кальмодулина на скорость поглощения Ca^{2+} ретикуломом именно в диапазоне низких концентраций Ca^{2+} [7]. При более высокой частоте относительный ингибирующий эффект френолона уменьшается, вероятно, из-за того, что в этих условиях в связи с укорочением потенциала действия возрастает роль сарколеммы при удалении Ca^{2+} из миоплазмы.

Действительно, гипонатриемия, облегчающая вход и затрудняющая удаление Ca^{2+} из клеток [12], сопровождалась снижением максимальной частоты, воспроизводимой всеми мышцами, с 3 до 2 Гц и уменьшением скорости сокращения при частоте 2 Гц по сравнению с контрольной серией (см. табл. 1), депрессией скорости расслабления. Эти изменения вероятно, обусловлены меньшим накоплением Na^+ внутри клеток при высокой частоте, которое в нормальных условиях является ведущим фактором развития положительного инотроп-

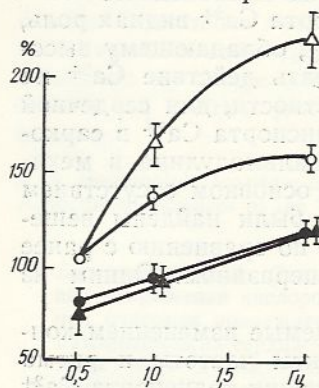


Рис. 1. Влияние френолона (5 мкмоль/л) в условиях гипонатриемии на максимальный прирост скорости сокращения (кружочки) и расслабления (треугольники) при увеличении частоты сокращений по сравнению с уровнем показателей при частоте 0,5 Гц в контрольных опытах, принятых за 100 %.

Светлые символы — контроль, темные — добавление френолона.

ного эффекта [6, 8]. При низкой частоте сокращений амплитуда и скорость сокращения под влиянием гипонатриемии возрастали более чем вдвое (см. табл. 1), и возникали медленные низкоамплитудные колебания длины мышцы, которые рассматриваются как следствие перегрузки саркоплазматического ретикулума ионами Ca^{2+} [2, 10]. Френолон, как и в контрольных опытах, значительно снижал скорость расслабления.

При высокой частоте сокращений (2—3 Гц) в условиях гипонатриемии показатели сократительной функции, в отличие от первой серии, не были стабильными. После кратковременного положительного инотропного эффекта развивалось устойчивое расслабление сократительной функции мышцы (см. табл. 1). Под влиянием гипонатриемии (особенно — глубокой) преимущественная активация снижена исчезала, а та небольшая активация, которая наблюдалась в начальный период высокой частоты, совершенно подавлялась френолоном (рис. 1).

При стимуляции парными импульсами потенциация регулярного сокращения в контрольной серии проявлялась уже в самом начале и

Таблица 1. Влияние френолона на скорости сокращения и расслабления папиллярных мышц при различной концентрации Na^+ и частоте стимуляции

Серия опыта	Частота 0,5 Гц		Частота 2 Гц	
	СкС	СкР	СкС	СкР
Контроль: Na^+ (143 ммоль/л)	$0,22 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,08$	$1,05 \pm 0,05$	$1,88 \pm 0,08$
Контроль + френолон	$0,14 \pm 0,03^*$	$0,23 \pm 0,05^*$	$0,98 \pm 0,04$	$1,58 \pm 0,08^*$
Na (55 ммоль/л)	$0,58 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,22$	$1,15 \pm 0,23$
Na (55 ммоль/л) + френолон	$0,65 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,19$	$0,99 \pm 0,22$	$1,23 \pm 0,21$
Na (25 ммоль/л)	$0,53 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,09$	$0,60 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,06$
Na (25 ммоль/л) + френолон	$0,40 \pm 0,10$	$0,29 \pm 0,04^*$	$0,41 \pm 0,08^*$	$0,36 \pm 0,10^*$

Примечание. СкС — скорость сокращения, СкР — скорость расслабления, в единицах мышечной длины за секунду ($M \pm m$). * $P < 0,05$ по сравнению со значениями, полученными при отсутствии френолона

немного возрастала через 6—8 сокращений. В гипонатриевом растворе (55 ммоль/л) прирост амплитуды наблюдался только для первых сокращений, а в стабильный период потенциация регулярных сокращений отсутствовала, и параметры экстрасистолического сокращения приближались к параметрам регулярного (рис. 2).

Еще более выраженные изменения наблюдались при более глубокой гипонатриемии (25 ммоль/л), когда показатели первого сокращения при парной стимуляции уже были достоверно ниже по сравнению с показателями регулярного сокращения при частоте 1 Гц (табл. 2). Ускоренная реституция экстрасистолического сокращения, как и сниженная потенциация регулярного сокращения, характерны также для

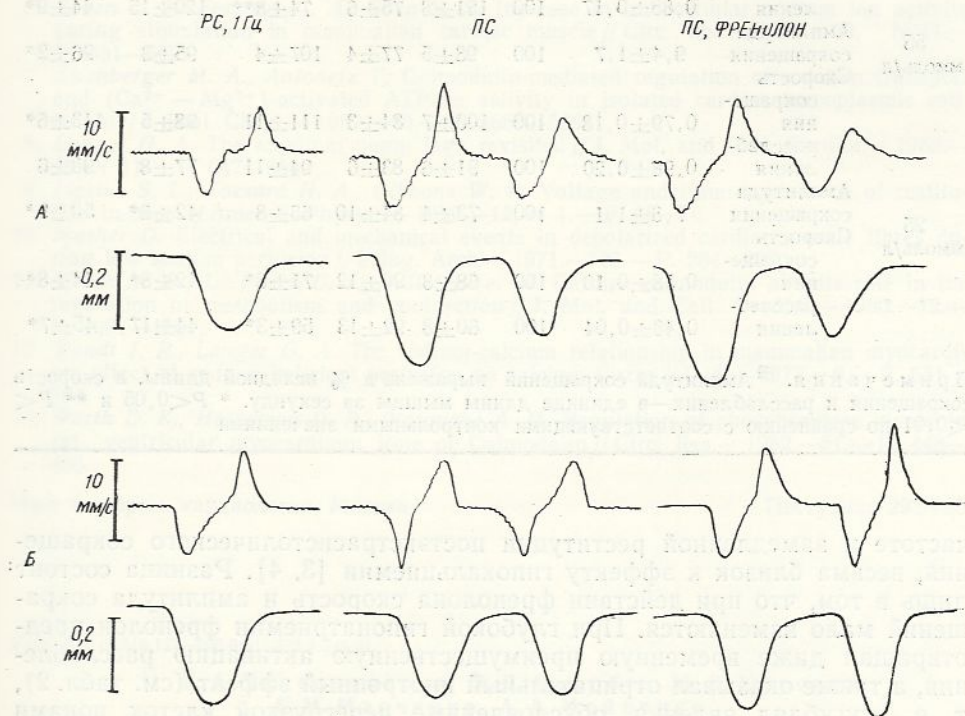


Рис. 2. Изменение параметров регулярных и экстрасистолических сокращений при стимуляции парными импульсами:

А — в контроле (РС) и при действии френолона (ПС, френолон); Б — при гипонатриемии (ПС) и при гипонатриемии+френолоне (ПС, френолон) по сравнению с регулярными сокращениями в контроле (РС) при частоте 1 Гц.

гиперкальциемии [3] и объясняются повышенной мобилизацией Ca^{2+} из внутриклеточных запасов [9] при экстрасистолическом возбуждении.

При добавлении френолона к обычному раствору потенциация основного сокращения сохранялась, но расслабление потенцированного сокращения замедлялось и скорость экстрасистолического сокращения и расслабления снижалась на 27—31 % (табл. 2). Такое сочетание характерно также для действия повышенной механической нагрузки на мышцу [3] и согласуется с представлением об уменьшении фракции Ca^{2+} , выделяемой из саркоплазматического ретикулума при преждевременном возбуждении. Обратный эффект — повышение амплитуды и скорости экстрасистолического сокращения — наблюдался при добавлении френолона к гипонатриевому (55 ммоль/л) раствору (см. рис. 2).

Противоположный эффект френолона при гипонатриемии, вероятно, обусловлен функциональной перегрузкой ретикулума и относительным возрастанием связывания Ca^{2+} на сарколемме.

В целом эффект френолона в обычном растворе, проявляющийся в виде преимущественной депрессии скорости расслабления при любой

Таблица 2. Действие френолона на сократительную функцию папиллярных мышц при парной стимуляции в условиях различной концентрации Na^+ , %

Концентрация Na^+	Показатель функции	Контроль $\ominus$ (абсолютные значения при частоте сокращения в 1 Гц)	Контроль			Френолон		
			PC	ПС 1	ПС 2	PC	ПС 1	ПС 2
143 ммоль/л	Амплитуда сокращения	$6,6 \pm 1,1$	100	145 ± 7	86 ± 9	92 ± 8	131 ± 10	63 ± 8
	Скорость сокращения	$0,50 \pm 0,06$	100	146 ± 10	84 ± 7	93 ± 4	127 ± 8	$57 \pm 4^*$
	расслабления	$0,88 \pm 0,17$	100	151 ± 8	75 ± 6	$74 \pm 8^{**}$	120 ± 15	$44 \pm 9^*$
55 ммоль/л	Амплитуда сокращения	$9,4 \pm 1,7$	100	98 ± 5	77 ± 4	107 ± 4	95 ± 3	$96 \pm 2^*$
	Скорость сокращения	$0,79 \pm 0,18$	100	100 ± 7	84 ± 3	111 ± 11	98 ± 5	$113 \pm 6^*$
	расслабления	$0,98 \pm 0,20$	100	91 ± 6	83 ± 6	94 ± 11	77 ± 8	98 ± 6
25 ммоль/л	Амплитуда сокращения	$7,8 \pm 1,1$	100	73 ± 4	84 ± 10	65 ± 8	$42 \pm 8^*$	$50 \pm 9^*$
	Скорость сокращения	$0,58 \pm 0,10$	100	68 ± 3	90 ± 12	$71 \pm 8^*$	$42 \pm 8^*$	$44 \pm 8^*$
	расслабления	$0,48 \pm 0,04$	100	60 ± 8	92 ± 13	$59 \pm 3^*$	44 ± 17	$45 \pm 7^*$

Примечания. $\ominus$ Амплитуда сокращений выражена в % исходной длины, а скорость сокращения и расслабления—в единице длины мышцы за секунду. * $P < 0,05$ и ** $P < 0,01$ по сравнению с соответствующими контрольными значениями

частоте и замедленной релаксации постэкстрасистолического сокращения, весьма близок к эффекту гипокальциемии [3, 4]. Разница состоит лишь в том, что при действии френолона скорость и амплитуда сокращений мало изменяются. При глубокой гипонатриемии френолон предотвращал даже временную преимущественную активацию расслабления, а также оказывал отрицательный инотропный эффект (см. табл. 2), т. е. усугублял явления, обусловленные перегрузкой клеток ионами Ca^{2+} . Эти результаты согласуются с представлением об ингибировании френолоном транспорта Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум миокардиальных клеток.

V. I. Kapelko, M. S. Gorina

EFFECT OF LOW SODIUM PERFUSION AND PHRENOLON ON THE CONTRACTILE FUNCTION OF THE ISOLATED CARDIAC MUSCLE

Calmodulin inhibitor, phrenolon, ($5 \cdot 10 \cdot 10^{-6}$ M) did not change the isotonic contractile velocity of isolated guinea-pig papillary muscles at any frequency within the range of 0.5-2.5 Hz, but significantly decreased the relaxation velocity. The relative effect was more pronounced at lower frequencies. In low sodium solution (25 mM) phrenolon completely abolished transient higher rise in relaxation vs. contraction velocity during the increase in frequency of contractions. The depressive action of phrenolon on myocardial relaxation was combined with slowing of the contractile restitution during paired pulse stimulation in the control solution. The opposite effect (accelerated restitution) was observed in low sodium solution. The results are consistent with participation of calmodulin in relaxation process.

Institute of Experimental Cardiology of the All-Union Cardiological Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR

1. Балденков Г. Н., Меньшиков М. Ю., Феоктистов И. А., Ткачук В. А. Действие нейротропных соединений на кальмодулин- и тропонин С-зависимые процессы // Биохимия.— 1985.— № 8.— С. 16—21.
2. Богданов К. Ю., Захаров С. И., Розенштраух Л. В. Изменение возбудимости клеточной мембраны во время осцилляции тонуса папиллярной мышцы морской свинки // Физиол. журн. СССР.— 1980.— 66, № 6.— С. 859—865.
3. Капелько В. И., Горина М. С. Реституция сократимости в изотоническом и изометрическом режимах работы сердечной мышцы // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— № 3.— С. 3—5.
4. Капелько В. И., Горина М. С. Катионная регуляция сокращения и расслабления миокарда при увеличении частоты сокращений // Бюл. ВКНЦ.— 1984.— № 1.— С. 26—31.
5. Cheung W. J. Calmodulin: an overview // Fed. Proc.— 1982.— 65, N 7.— P. 2258—2264.
6. Cohen C. J., Fozzard H. A., Sheu S. S. Increase in intracellular sodium ion activity during stimulation in mammalian cardiac muscle // Circ. Res.— 1982.— 50, N 11.— P. 651—662.
7. Kirchberger M. A., Antonetz T. Calmodulin-mediated regulation of calcium transport and $(Ca^{2+} - Mg^{2+})$ -activated ATPase activity in isolated cardiac sarcoplasmic reticulum // J. Biol. Chem.— 1982.— 10.— P. 5685—5691.
8. Langer G. A. The «Sodium pump lag» revisited // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1983.— 15, N 11.— P. 647—651.
9. Lipsius S. L., Fozzard H. A., Gibbons W. R. Voltage and time dependence of restitution in heart // Amer. J. Physiol.— 1982.— 12, N 1.— P. 68—76.
10. Masher D. Electrical and mechanical events in depolarized cardiac muscle fibres during low sodium perfusion // Pflug. Arch.— 1971.— 323.— P. 284—296.
11. Walsh M. P., Le Peuch C. J., Vallet B. et al. Cardiac calmodulin and its role in the regulation of metabolism and contraction // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1980.— 12.— P. 1091—1101.
12. Wendt I. R., Langer G. A. The sodium-calcium relationship in mammalian myocardium effect of sodium deficient perfusion on calcium fluxes // Ibid.— 1977.— 9.— P. 551—564.
13. Werth D. K., Hathaway D. R., Watanabe A. M. Regulation of phosphorylase kinase in rat ventricular myocardium: Role of Calmodulin // Circ. Res.— 1982.— 51.— P. 448—456.

Ин-т эксперим. кардиологии, Москва

Поступила 29.07.85

УДК 612.17:616.127—005.8:615.373.3:546.41

Г. А. Чередниченко, З. Д. Воробец, М. Д. Курский,
Г. И. Марченко, А. А. Мойбенко

О НЕКОТОРЫХ МЕМБРАННЫХ МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ИММУННОГО ГЕНЕЗА

В настоящее время все большее внимание патофизиологов и клиницистов привлекают иммуноаллергические аспекты заболеваний сердечно-сосудистой системы. При различных заболеваниях сердца показаны появление в крови антикардиальных антител и их фиксация на тканях миокарда, а также высказаны предположения о патогенном действии иммунных факторов на сердце [2, 4, 6]. В экспериментальных исследованиях установлено, что под влиянием антикардиальных антител и сенсibilизированных лимфоцитов наблюдаются существенные нарушения коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда, которые рассматриваются как следствие повреждающего действия иммунных факторов на мембраны кардиомиоцитов, что приводит, как предполагают, к нарушению ионного транспорта в сарколемме мышечных клеток сердца [8]. Вместе с тем доказательства этого положения в определенной мере являются косвенными и основаны на результатах морфологических [9] и электрофизиологических [13] исследований.

В связи с этим в настоящей работе проведено исследование изменений показателей ионного транспорта (интенсивности $Na^+ - Ca^{2+}$ -обмена и активности Na^+ , K^+ -АТФазы) в препаратах везикул сарколеммы кардиомиоцитов при иммунном повреждении сердца.

Проведены две серии экспериментов на собаках под хлоралозно-уретановым наркозом с сохранением естественных условий кровообращения и дыхания. Очаговое иммунное повреждение левого желудочка воспроизводили путем введения антикардиальной цитотоксической сыворотки (АКС, средний титр в РСК 1:800) в огибающую или нисходящую ветвь левой коронарной артерии, как детально описано ранее [5, 11].

В первой серии (9 собак) опытов до и после внутрикоронарного введения регистрировали следующие показатели кардио- и гемодинамики: системное артериальное давление (САД), давление в левом желудочке и его первую производную (dp/dt), индекс сократимости ($\frac{dp/dt_{\max}}{I_p}$) и ЭКГ в трех стандартных и усиленных отведениях. Через 2 ч после воспроизведения очагового иммунного повреждения левого желудочка грудную клетку животного вскрывали и из поврежденного (зона первичного действия антикардиальных антител) и контрольного участков левого желудочка брали ткань для последующего биохимического исследования. Во второй серии (6 собак) экспериментов сердце извлекали через 24 ч после его локального иммунного повреждения.

Из гомогенатов ткани контрольного и поврежденного участков левого желудочка получали высокоочищенную фракцию плазматических мембран кардиомиоцитов комбинацией методов дифференциального центрифугирования и центрифугирования в градиенте плотности сахарозы, описанной ранее [14], и модифицированной нами.

Для морфологического исследования осадки мембран фиксировали 2,5 %-ным раствором глутаральдегида, приготовленным на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) и постфиксировали в течение 1 ч при 4 °С 1 %-ным OsO_4 , приготовленным на фосфатном буфере. После этого производили обезвоживание препарата растворами этилового спирта повышающей концентрации и заключали в смесь эпон—аралдит. Тонкие срезы делали с помощью микротомы LKB 8800, окрашивали цитратом свинца и исследовали на микроскопе Jetm-7a.

Определяли биохимические показатели с помощью следующих описанных ранее методов: активность натрий-калиевой и азид-чувствительной АТФазы во фракции мембран [16], Na^+ , K^+ -АТФазы после предварительной обработки суспензии мембран детергентом додецилсульфатом натрия [16], Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы [22], 5'-нуклеотидазы [19]; содержание неорганического фосфата [23], белка методом Лоури.

Натрий-кальциевый обмен в препаратах сарколеммы регистрировался при 50-кратном разведении суспензии везикул (предварительно «нагруженных» 140 ммоль/л NaCl) в буфере, содержащем (в ммоль/л) 140 KCl, 0,05 $^{45}CaCl_2$, 20 Трис-HCl; рН 7,4 при 37 °С.

В контрольных опытах пассивное накопление $^{45}Ca^{2+}$ определялось в отсутствие градиента натрия (140 ммоль/л NaCl в среде разведения).

Через определенные интервалы времени аликвоты из реакционной среды быстро фильтровали через мембранный фильтр («Супрог» 0,3 мкм) и промывали холодным раствором, содержащим (в ммоль/л) 140 KCl, 10 $CoCl_2$, 20 Трис-HCl; рН 7,4. Радиоактивность на фильтре определяли с помощью сцинтилляционного счетчика «Beckman» LS 7000.

Количественно $Na^+ - Ca^{2+}$ -обмен определялся разностью значений накопления $^{45}Ca^{2+}$ при наличии и отсутствии градиента натрия.

Результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

Как показали проведенные исследования, внутрикоронарное введение 2,5—3 мл АКС сопровождалось развитием типичных признаков кардиоцитотоксического шока. Системное артериальное давление снижалось (в %) в среднем на $34 \pm 6,2$ ($P < 0,01$), давление в левом желудочке, $dp/dt_{\max}$ и $dp/dt_{\min}$ падали (в %) на $31,7 \pm 4$ ($P < 0,01$), $30,2 \pm 5,7$ ($P < 0,01$) и $35,2 \pm 1,9$ ($P < 0,01$) соответственно, а индекс сократимости — на $15,8 \pm 4,8$ ($P < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем.

Несмотря на тенденцию к восстановлению в течение 0,5 ч наблюдения, нарушения кардио- и гемодинамики и сократительной активности миокарда сохранялись в течение всего периода наблюдений

и ко 2-му часу реакции достигали наиболее низких значений (рис. 1).

Изменения ЭКГ свидетельствовали о развитии очагового трансмурального повреждения миокарда, соответствующего месту введения АКС (передняя или задне-боковая стенка левого желудочка). Изменения ЭКГ увеличивались в течение последующих 24 ч наблюдения, сопровождаясь резкими нарушениями ритма сердца и проводимости в нем.

Из контрольного и поврежденного участков левого желудочка были получены изолированные фракции плазматических мембран, элек-

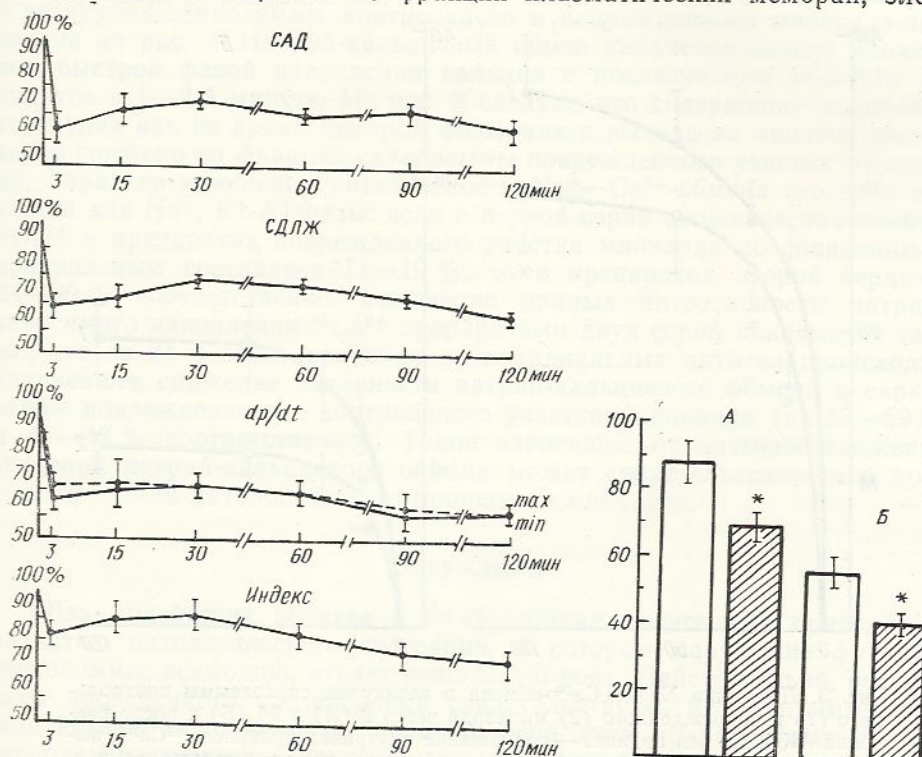


Рис. 1. Результаты изменений кардио-гемодинамики и сократительной активности миокарда при внутрикорономарном введении АКС. По оси абсцисс — время в минутах от момента введения

Рис. 2. Активность Na^+ , K^+ -АТФазы в сарколемме контрольного (светлые столбики) и поврежденного (заштрихованные столбики) миокарда через 2 (А) и 24 (Б) ч после введения АКС. По оси ординат — активность фермента, выраженная в мкмоль Фн/мг/ч. $P < 0,01$.

тронно-микроскопическое исследование которых показало, что они имеют везикулярную структуру, при этом видимые морфологические отличия препаратов отсутствовали.

Меру чистоты определяли в препаратах, полученных из интактных сердец, на основании активности Na^+ , K^+ -АТФазы и 5'-нуклеотидазы — специфических ферментов, локализованных в сарколемме. Установлено (таблица), что мера очистки этих ферментов во фракции сарколеммы по отношению к гомогенату ткани составляет соответственно 12 и 10. Примеси мембран митохондрий, по-видимому, являются незначительными, так как мера очистки митохондриальной азид-чувствительной АТФазы не превышала 0,6. Такое же значение получено для Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы, однако оценка меры загрязнения фракции сарколеммы мембранами саркоплазматического ретикулаума на основании активности этого фермента затруднительна ввиду наличия Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы и кальциевого насоса в сарколемме [17]. Показателем высокой чистоты препарата служит значение максимальной активности Na^+ — Ca^{2+} -обмена, составлявшее 27—48 нмоль Ca^{2+} /1 мг белка.

Предварительные результаты показывают, что получаемая фракция мембран также характеризуется высоким уровнем связывания специфического β -адренергического антагониста [^3H]-дигидроалprenолола.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой чистоте и активности полученного препарата и согласуются с результатами, полученными при изучении аналогичных препаратов сарколеммы другими авторами [22, 24].

Результаты определения активности убаин-чувствительной Na^+ , K^+ -АТФазы в препаратах сарколеммы, выделенных из контрольного и поврежденного участков миокарда представлены на рис. 2. Активность

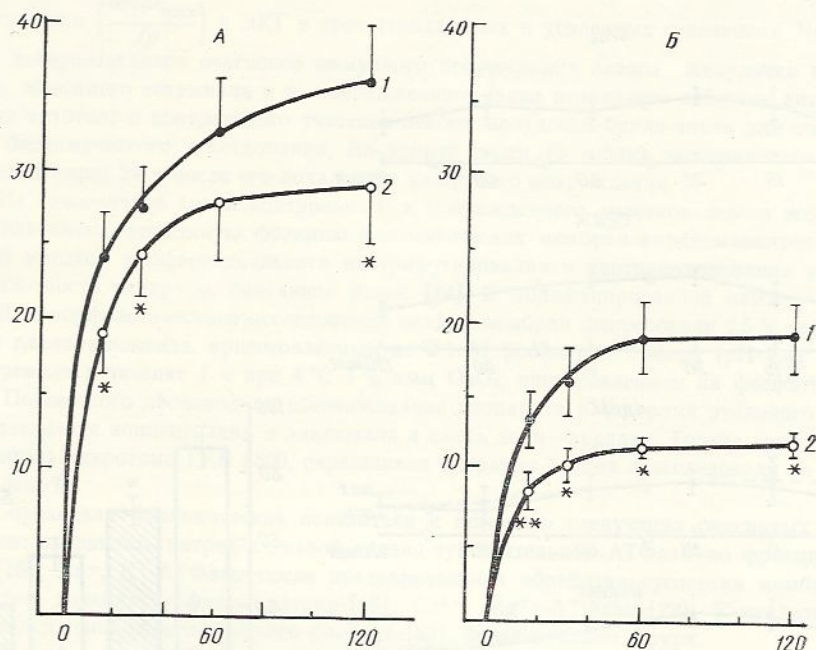


Рис. 3. Динамика Na^+ — Ca^{2+} -обмена в везикулах сарколеммы контрольного (1) и поврежденного (2) миокарда через 2 (А) и 24 (Б) ч после введения АКС. По оси ординат — содержание внутривезикулярного $^{45}\text{Ca}^{2+}$, выраженное в нмоль/мг белка, по оси абсцисс — время, выраженное в с. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

фермента определяли в препаратах, предварительно обработанных додецилсульфатом Na — детергентом, который увеличивает проницаемость мембран для убаина и АТФ, тем самым приводя к максимальному проявлению активности Na^+ , K^+ -АТФазы [16]. Как следует из рис. 2, активность (в %) фермента во фракции сарколеммы поврежденного миокарда достоверно снижена — на $20,7 \pm 3,8$ ($P < 0,01$, $n = 6$) в первой и на $27,1 \pm 0,9$ ($P < 0,01$, $n = 4$) во второй сериях экспериментов по сравнению с соответствующим контролем. Таким образом, уже через

Активность маркерных ферментов во фракции сарколеммы и гомогенате интактного миокарда собаки, мкмоль Фн/мг белка/ч

Фермент	Сарколемма	Гомогенат	Сарколемма Гомогенат	n
Na^+ , K^+ -АТФаза*	$28,1 \pm 2,2$	$2,3 \pm 0,1$	12	4
5'-нуклеотидаза	$14,9 \pm 2,0$	$1,46 \pm 0,09$	10	4
Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза	$3,6 \pm 1,2$	$6,4 \pm 0,6$	0,6	3
Азид-чувствительная АТФаза	$8,9 \pm 0,5$	$15,5 \pm 2,0$	0,6	5

* Активность измерялась без обработки детергентом

2 ч после начала действия иммунного фактора активность одного из ключевых ферментов сарколеммы, ответственного за поддержание ионного гомеостаза клетки, снижается. Обращает на себя внимание также факт достоверного снижения активности фермента в сарколемме контрольного препарата второй серии по сравнению с первой в среднем на 36 % ($P < 0,01$) и более существенного ингибирования активности фермента (на 41 % исходного значения, $P < 0,001$) в препаратах, полученных из поврежденных зон левого желудочка через 24 ч после иммунного повреждения сердца.

Динамика натрий-зависимого накопления $^{45}\text{Ca}^{2+}$ ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмен) в везикулах сарколеммы контрольного и поврежденного миокарда показана на рис. 3. Натрий-кальциевый обмен характеризовался начальной быстрой фазой накопления кальция с последующим выходом на «плато» к 1—2-й минуте. Из рис. 3 следует, что содержание кальция в везикулах как во время быстрой фазы, так и выхода на «плато» достоверно снижено во фракции сарколеммы поврежденного участка миокарда. Характер изменения интенсивности $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмена сходен с таковым для Na^+ , K^+ -АТФазы: если в первой серии снижение накопления $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в препаратах поврежденного участка миокарда по сравнению с контрольным составляет 11—19 %, то в препаратах второй серии — 34—39 % соответственно. Сравнение данных интенсивности натрий-зависимого накопления $^{45}\text{Ca}^{2+}$ препаратами двух серий показывает также, что за 24 ч после введения антикардиальных антител происходит дальнейшее снижение активности натрий-кальциевого обмена в сарколемме поврежденного и контрольного участков миокарда (на 55—59 % и 41—47 % соответственно). Такое зависящее от времени снижение значений натрий-кальциевого обмена может свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса в миокарде.

Обсуждение

Взаимодействие антител с мембранными антигенами приводит к развитию патологического состояния, в котором нарушение функции сарколеммы, возможно, играет решающую роль. Действительно, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что при иммунном воздействии активность по крайней мере двух транспортных систем сарколеммы существенно изменена. Из факта снижения активности Na^+ , K^+ -АТФазы, являющейся ферментативным компонентом натрий-кальциевого насоса вытекает ряд важных следствий. Ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы должно вести к потере клеткой ионов калия и увеличению уровня внутриклеточного натрия. Как было показано ранее [7] такого рода сдвиги ионного обмена действительно могут происходить при иммунопатологии сердца. В экспериментах на изолированном перфузируемом кровью сердце собаки было обнаружено, что при введении АКС в коронарный кровоток значительно (уже в первые минуты реакции) повышается концентрация ионов калия в оттекающей от сердца венозной крови. Ранее быстрый выход калия показан Адо и соавт. [1] при аллергическом повреждении тонкого кишечника, а также при ишемии сердечной мышцы [20, 21]. Следует полагать, что это один из наиболее общих и быстро развивающихся признаков нарушения барьерной функции плазматической мембраны клетки, который может быть связан с возникновением нарушений ритма, возбудимости и проводимости, описанных ранее при ишемии миокарда [10, 21] и иммунном повреждении сердца [12].

Подъем уровня внутриклеточного натрия может стать причиной увеличения входа кальция в клетку через $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмен, однако этот механизм, по-видимому, не реализуется в полной мере, поскольку $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обмен при иммунном воздействии на сердце в значительной мере подавлен. Вместе с тем морфологические исследования показали, что при иммунном воздействии на сердце развиваются контрактуры миофибрилл [9], что является косвенным свидетельством нарушения

регуляции концентрации ионизированного Ca^{2+} в миоплазме. В основе этого явления могут лежать изменения в тех транспортных системах, которые обеспечивают удаление Ca^{2+} из цитоплазмы. Na^{+} — Ca^{2+} -обмен в сарколемме способен осуществлять трансмембранный перенос кальция с высокой скоростью в обоих направлениях и его вклад в снижение концентрации кальция в диастоле может быть существенным. В таком случае обнаруженное нами снижение активности этого механизма могло бы привести к уменьшению скорости изгнания кальция из клетки, чему также способствовали бы частичная деполяризация и уменьшение градиента натрия, вызванных ингибированием Na^{+} , K^{+} -АТФазы. Поскольку способность саркоплазматического ретикулула секвестрировать кальций не беспредельна, снижение скорости выброса кальция через Na^{+} — Ca^{2+} -обмен приведет к увеличению внутриклеточного уровня этого катиона в диастоле и уменьшению скорости расслабления. Следует отметить, что в наших опытах при введении АКС действительно происходило существенное снижение значений $dp/dt_{\min}$, причем эта реакция развивалась раньше, чем начинали изменяться другие показатели сократительной активности миокарда.

Важным представляется выяснение природы угнетения ион-транспортных механизмов сарколеммы кардиомиоцитов при иммунном воздействии на сердце. Комплексные функциональные и гистохимические исследования миокарда, проведенные ранее, показали, что наряду с иммунным компонентом (прямое или опосредованное через комплемент цитотоксическое действие антител на мембраны кардиомиоцитов) в патогенезе нарушений деятельности сердца иммунного происхождения принимают участие гипоксия миокарда [8], возникающая либо как следствие спазма коронарных сосудов, либо окклюзии сосудов сердца микротромбами [9]. Следует, однако, отметить, что сопутствующая иммунному воздействию на сердце гипоксия миокарда циркуляторного типа, по-видимому, не играет основной роли в нарушении процесса транспорта ионов через мембрану кардиомиоцитов. В особенности это относится к изменениям Na^{+} — Ca^{2+} -обмена. Как было показано в работе [18], даже тотальная гипоксия сердца в течение длительного срока (1 ч) не приводила к изменению активности Na^{+} — Ca^{2+} -обмена в сарколемме. В наших экспериментах нарушения коронарного кровообращения были гораздо менее существенны, напряжение O_2 в миокарде снижалось в среднем на 29 % его исходного значения [3] в течение первых 10—15 мин реакции, затем постепенно восстанавливалось. В ряде экспериментов гипоксические изменения ЭКГ наблюдались лишь в первые минуты реакции.

Обнаруженные нами изменения Na^{+} — Ca^{2+} -обмена были более выражены, чем при полной ишемии миокарда [15, 18], при которой отмечено снижение начальной скорости процесса. По-видимому это нельзя объяснить только нарушением кровоснабжения миокарда и следует с наибольшей вероятностью считать специфическим проявлением иммунного воздействия на структуры мембраны кардиомиоцитов, в частности, на блок-переносчик Na^{+} — Ca^{2+} -обмена.

Выводы

1. Развитие иммунного повреждения сердца, воспроизводимого путем внутрикоронарного введения антикардиальной цитотоксической сыворотки, сопровождается угнетением активности Na^{+} , K^{+} -АТФазы и Na^{+} — Ca^{2+} -обмена.

2. Угнетение Na^{+} — Ca^{2+} -обмена, по-видимому, является проявлением воздействия вводимых антител на белок-переносчик Na^{+} — Ca^{2+} -обмена.

SOME MEMBRANE MECHANISMS BREAKING IMMUNE
GENESIS HEART FUNCTION

The local immune heart damage produced in dogs by injection of anticardiac cytotoxic serum (ACS) into a branch of the left coronary artery results in a development of typical sings of the cardiocytotoxic shock. Na^+ , K^+ -ATPase and $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchange activities in sarcolemmal fraction obtained from the damaged myocardium 2 and 24 hours after ACS injection were reduced comparing to those found in the sarcolemma from the intact myocardium. Inhibition of these activities was more pronounced in the second group (24 hours). This may testify to a further development of pathological process in the myocardium.

The depression of the $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchange mechanism seems to be a result of the specific action of ACS on the sarcolemmal membrane.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Адо А. Д., Ишимова Л. М., Польшер А. А. Об аллергической альтерации гладкомышечных органов // Вестн. АМН СССР.— 1963.— № 4.— С. 8—20.
2. Алексеева Т. А., Медунцын Н. В. Аутоаллергия при экспериментальном инфаркте миокарда // Там же.— 1967.— № 2.— С. 43—45.
3. Березовский В. А., Сагач В. Ф., Бураков И. Е., Марченко Г. И. Зональные изменения напряжения кислорода, сократительной и электрической активности в миокарде при очаговом повреждении сердца // Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения: Тез. докл. I Всесоюз. симпозиум.— Киев: Наук. думка, 1983.— С. 10—11.
4. Виноградский О. В. Иммунологическое исследование при инфаркте миокарда и постинфарктном синдроме // Кардиология.— 1968.— № 8.— С. 37—41.
5. Горев Н. Н., Король С. А., Сагач В. Ф., Зайченко А. П. Экспериментальные цитотоксические некрозы миокарда: Моделирование и гемодинам. характеристика острого кардиоцитотокс. шока // Там же.— 1973.— № 2.— С. 11—18.
6. Кечкер М. И., Данилова Т. А., Калашникова Т. А., Сотскова Т. В. Клинико-иммунологические и электрокардиографические параллели при инфаркте миокарда // Там же.— 1976.— № 7.— С. 104—110.
7. Марченко Г. И., Чередниченко Г. А., Шабловская О. В., Воробец З. Д. К ионным механизмам нарушения функции сердца иммунного генеза // Актуальные проблемы современной физиологии.— Киев, 1985.— 298 с.
8. Мойбенко А. А., Попович Л. Ф. Коронарные сосуды и сократительный аппарат миокарда при иммунном повреждении сердца (гистохимические и ультраструктурные исследования) // Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 7.— С. 58—64.
9. Попович Л. Ф. Характеристика морфо-функциональных изменений в миокарде и коронарных сосудах при локальном воздействии антикардиальных антител на сердце: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1980.— 24 с.
10. Фролькис В. В., Кульчицкий К. И., Милько В. Н., Кузьминская У. А. Коронарное кровообращение и экспериментальный инфаркт миокарда.— Киев: Наук. думка, 1963.— 455 с.
11. Хомазюк А. И., Нещерет А. П., Кузьминский Н. П. О некоторых новых путях экспериментального изучения инфаркта миокарда // Кардиология.— 1965.— № 4.— С. 19—23.
12. Шабловская О. В., Сагач В. Ф., Попович Л. Ф. Влияние на сердце иммунных сывороток различной специфичности // Физиол. журн.— 1985.— № 1.— С. 38—44.
13. Янций Р. И. Электрофизиологическое исследование действия антикардиальных антител на сердечную мышцу: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1980.— 25 с.
14. Bers D. M. Isolation and characterisation of cardiac sarcolemma // Biochim. et biophys. acta.— 1979.— 555, N 1.— P. 131—146.
15. Bersohn M. M., Philipson K. D., Fukushima J. Y. Sodium-calcium exchange and sarcolemmal enzymes in ischemic rabbit hearts // Amer. J. Physiol.— 1982.— 242, N 5.— P. 288—295.
16. Besch H. R., Jones L. R., Watanabe A. M. Intact vesicles of canine cardiac sarcolemma. Evidence from vectorial properties of Na^+ , K^+ -ATPase // Circulat. Res.— 1976.— 39, N 4.— P. 586—595.
17. Caroni P., Carafoli E. Regulation of Ca^{2+} -pumping ATPase of heart sarcolemma by a phosphorylation—dephosphorylation process // J. Biol. Chem.— 1981.— 256, N 18.— P. 9371—9373.
18. Daly M. J., Elz J. S., Nayler W. G. Sarcolemmal enzymes and $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchange in hypoxic, ischemic, and reperfused rat hearts // Amer. J. Physiol.— 1984.— 247, N 2.— P. H177—H185.
19. Edwards M. J., Maguire M. H. Purification and properties of rat heart 5'-nucleotidase // Mol. Pharmacol.— 1970.— 6, N 6.— P. 641—648.

20. Hill J. L., Gettes L. S. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K^+ activity in swine // *Circulation*.—1980.—61, N 4.—P. 768—778.
21. Hirche H. J., Franz C. H. R., Bos L. et al. Myocardial extracellular K^+ and H^+ increase and noradrenaline release as possible cause of early arrhythmias following acute coronary occlusion in pigs // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*—1980.—12, N 6.—P. 579—593.
22. Jones L. R., Maddock S. W., Besch H. R., Jr. Unmasking effect of alamethicin on the (Na^+ , K^+) ATPase, β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase, and cAMP-dependent protein kinase activities of cardiac sarcolemmal vesicles // *J. Biol. Chem.*—1980.—255, N 20.—P. 9971—9980.
23. Taussky H. H., Shorr E. A microcolorimetric method for the determination of inorganic phosphorus // *J. Biol. Chem.* 1953.—202, N 2.—P. 675—685.
24. Van Alstyne E., Burch R. M., Knickelbein R. G. et al. Isolation of sealed vesicles highly enriched with sarcolemma markers from canine ventricle // *Biochim. et biophys. acta.*—1980.—602, N 1.—P. 131—143.

Ин-т биохимии им. А. В. Палладина АН УССР, Киев
Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила
26.04.85

УДК 612.17

В. И. Пидопличко, А. Н. Верхратский

ПАРАДОКСАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО НАТРИЯ НА ПАРАМЕТРЫ ВХОДЯЩЕГО ТОКА В МЕМБРАНЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ

Результаты проведенных нами экспериментов на изолированных, внутриклеточно перфузированных кардиомиоцитах показали необычное действие низкой (10^{-13} — 10^{-10} моль/л) концентрации тетродотоксина, которое заключалось в увеличении амплитуды и изменении кинетики спада входящего ионного тока. Этот эффект был объяснен как следствие блокады тетродотоксином особого выходящего тока, переносимого анионами хлора и накладывающегося на входящий натриевый ток; подавление этого выходящего тока токсином должно приводить к возрастанию амплитуды регистрируемого входящего тока [1, 2]. Для подтверждения этого предположения мы предприняли попытку зарегистрировать хлорный ток в чистом виде путем устранения из внеклеточного раствора ионов натрия для исключения входящего натриевого тока. Однако замена ионов натрия во внеклеточных растворах непроницаемыми катионами привела к получению парадоксальных результатов, описанию которых посвящено настоящее сообщение.

Методика

Эксперименты проводили на миоцитах, изолированных из левого желудочка сердца крыс одномесячного возраста. Трансмембранные ионные токи исследовали в условиях внутриклеточной перфузии в сочетании с фиксацией потенциала на мембране [6, 7]. Для управления экспериментом и регистрации ионных токов использовали вычислительный комплекс в составе микро-ЭВМ «Электроника ДЗ-28» и анализатора NTA-1024. Все измерения производили при температуре 18—20 °C.

Исходный внеклеточный раствор содержал (в ммоль/л): NaCl — 160, $Ca(NO_3)_2$ — 1,8, Трис/MOPS — 10; pH — 7,4. Для замены ионов Na^+ во внеклеточном растворе использовали ионы Трис⁺, для замены ионов Cl^- — анионы метансульфоновой кислоты. Внутриклеточный раствор содержал 135 ммоль/л Трис(HF) (pH 7,2).

Тетродотоксин («Serva», ФРГ) разводили в деионизированной воде для получения исходной концентрации 10^{-6} моль/л. Желаемую концентрацию токсина получали путем добавления соответствующего количества исходного раствора непосредственно во внеклеточные растворы.

Результаты и их обсуждение

В большинстве исследованных нами клеток тетродотоксин (концентрация 10^{-13} — 10^{-10} моль/л) приводил к увеличению амплитуды и замедлению кинетики спада входящего ионного тока (рис. 1, А), что объяснялось блокированием ТТХ выходящего тока, переносимого ионами хлора [1, 2]. Этот эффект был полностью обратим (отмывка в исходном растворе возвращала параметры входящего тока к первоначальным значениям).

Когда эти же клетки переводили из исходного внеклеточного раствора, концентрация ионов натрия в котором составляла 160 ммоль/л,

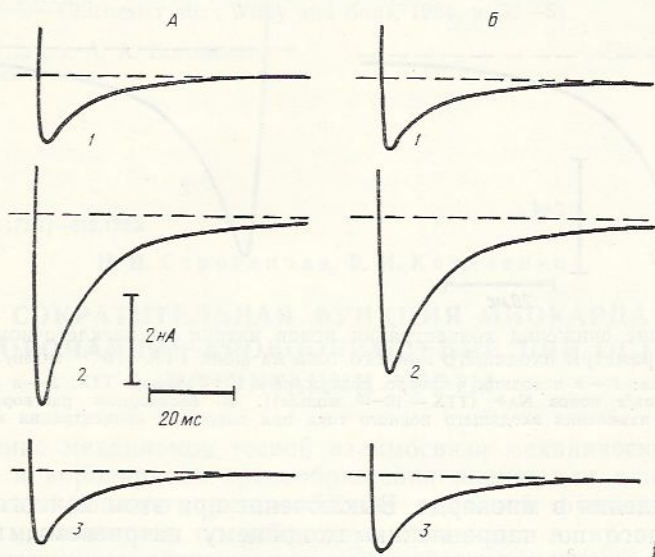


Рис. 1. Изменение входящего ионного тока в мембране изолированного кардиомиоцита при:

А — действии тетродотоксином (10^{-10} моль/л) [регистрация тока: 1 — в исходном растворе; 2 — в растворе, содержащем 10^{-10} моль/л ТТХ; 3 — в отмывом исходном растворе]; Б — снижении концентрации ионов Na^+ во внеклеточном растворе [регистрация тока: 1 — в исходном растворе (концентрация ионов Na^+ составляет 160 ммоль/л); 2 — в растворе, содержащем 130 ммоль/л ионов Na^+ ; 3 — в отмывом исходном растворе (концентрация ионов Na^+ составляет 160 ммоль/л)].

в раствор, содержащий 130 моль/л ионов Na^+ , то регистрировали увеличение амплитуды входящего тока и замедление его кинетики (рис. 1, Б). Лишь дальнейшее уменьшение концентрации Na^+ во внеклеточном растворе приводило к прогрессивному падению амплитуды входящего тока без изменения его кинетики.

На фоне же тетродотоксина (10^{-10} моль/л) уменьшение Na^+ до 130 ммоль/л приводило уже не к увеличению, а к уменьшению амплитуды входящего тока, возросшего после действия ТТХ в исходном растворе (рис. 2). Амплитуда тока уменьшалась в 1,2 раза в полном соответствии с теоретически предсказанным уменьшением. При замене ионов Cl^- во внеклеточном растворе непроникающим анионом уменьшение концентрации Na^+ в наружной среде также приводило только к уменьшению амплитуды входящего тока. Необходимо также отметить, что добавление низких концентраций ТТХ к фону (130 ммоль/л) Na^+ внеклеточного раствора не оказывало никакого влияния на параметры входящего ионного тока.

Поскольку описанное парадоксальное увеличение амплитуды входящего ионного тока при уменьшении концентрации ионов натрия во внеклеточной среде на 30 ммоль/л исчезало на фоне действия ТТХ и отсутствия в среде ионов Cl^- , то мы полагаем, что оно также зависит от наличия в мембране исследуемых кардиомиоцитов хлорного тока, обладающего еще одним необычным свойством — зависимостью от содержания внеклеточных ионов натрия. Эта своеобразная роль ионов

натрия сочетается с хорошо известной их функцией поддержания электрохимического градиента, необходимого для работы натриевых каналов. Именно поэтому при более значительном уменьшении концентрации Na^+ начинает проявляться обычный эффект ослабления натриевых входящих токов.

Зависимость хлорного тока от внеклеточного содержания ионов натрия может иметь функциональное значение при состояниях, связанных с уменьшением концентрации Na^+ в крови и тканевой жидкости. Гипонатриемия снижает электрохимический градиент ионов Na^+ , тем самым ухудшая условия, необходимые для возникновения и проведе-

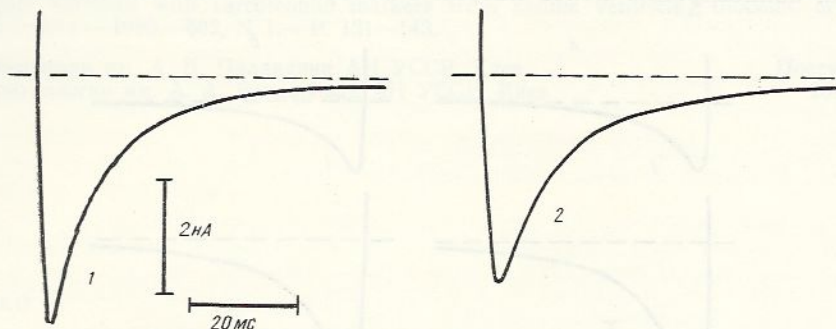


Рис. 2. Влияние снижения концентрации ионов натрия во внеклеточном растворе на параметры входящего ионного тока на фоне ТТХ (10^{-10} моль/л) регистрации тока: 1 — в исходном растворе, содержащем 10^{-10} моль/л ТТХ; 2 — в растворе, содержащем 130 моль/л ионов Na^+ (ТТХ — 10^{-10} моль/л). В бесхлорном растворе наблюдаются аналогичные изменения входящего ионного тока при снижении концентрации ионов натрия.

ния возбуждения в миокарде. Выключение при этом ионного тока, противоположного по направлению входящему натриевому, может элиминировать подобное воздействие.

Если принять постулат о предполагаемой зависимости хлорного тока от внеклеточных ионов натрия, то станет понятным отсутствие данных о хлорном токе в литературе, посвященной электрофизиологии сердца. Как правило, исследования ионной проводимости клеток сердца осуществляли либо при снижении содержания Na^+ во внеклеточных растворах, либо при удалении Cl^- из них (например, [3—5]).

V. I. Pidoplichko, A. N. Verkhratsky

THE PARADOXICAL INFLUENCE OF EXTRACELLULAR SODIUM LOWERING ON THE INWARD CURRENT PARAMETERS IN THE MEMBRANE OF ISOLATED CARDIOMYOCYTES

Cardiomyocytes enzymatically isolated from the ventricular tissue of rats were investigated under conditions of intracellular perfusion and voltage clamp. A slight decrease in the sodium content of the external solution (from 160 to 130 mmol/l) caused a paradoxical increase in the inward current amplitude and a slowdown of its decay. When the sodium content was lowered in the solutions containing 10^{-10} mol/l tetrodotoxin or in chloride-free extracellular solutions, the decrease of inward current amplitude was observed. A possible explanation of such data is that a slight lowering of the sodium content in the external solution led to a disappearance of tetrodotoxin-sensitive outward chloride current which superimposed with the inward currents. The data obtained permit supposing the sodium-dependence of chloride current in the membrane of single cardiomyocytes.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR Kiev

1. Верхратский А. Н., Пидопличко В. И. Тетродотоксин-чувствительный, рН зависимый хлорный ток в мембране изолированных кардиомиоцитов // Биол. мембраны. — 1985. — 2, № 1. — С. 17—24.

2. Пидопличко В. И., Верхратский А. Н. Возможное существование чувствительной к тетродотоксину потенциальнозависимой хлорной проводимости в мембране перфузированных кардиомиоцитов // Докл. АН СССР.—1984.—279, № 4.—С. 1012—1015.
3. Bean B. P., Cohen C. J., Tsien R. W. Lidocaine block of cardiac sodium channels // J. Gen. Physiol.—1983.—81, N 5.—P. 613—642.
4. Brown A. M., Lee K. S., Powell T. Sodium current in single rat heart muscle cells // J. Physiol., London.—1981.—318, Febr.—P. 479—500.
5. Cohen C. J., Bean B. P., Colatsky T., Tsien R. W. Tetrodotoxin block of sodium channels in rabbit Purkinje fibers: Interaction between toxin binding and channel gating // J. Gen. Physiol.—1981.—78, N 4.—P. 383—411.
6. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I. Intracellular perfusion // J. Neurosci. Meth.—1981.—4, N 3.—P. 201—210.
7. Kostyuk P. G., Krishtal O. A., Pidoplichko V. I. Perfusion of isolated neurones fixed in plastic film // Intracellular perfusion of excitable cells / Ed. by P. G. Kostyuk, O. A. Krishtal.—Chichester etc.: Wiley and Sons, 1984, p. 35—51.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 17.05.85

УДК 612.172:612.172.1]—612.173.2

Н. П. Строганова, В. И. Коваленко

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА И КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПРИ ОСТРОЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

Выяснение механизмов тесной взаимосвязи механической активности сердца и коронарного кровообращения важно для понимания общей проблемы тонкого приспособления насосной функции сердца к постоянно меняющимся потребностям организма в кровоснабжении. Основные принципы оптимизации коронарного кровотока достаточно четко определены [3, 4, 6—10]. Однако в каждой конкретной ситуации адекватность кровоснабжения миокарда определяется различными совокупностью и выраженностью изменений факторов, определяющих величину коронарного кровотока. Сложность анализа адаптивных реакций коронарного русла определяется возможностью одновременного разнонаправленного воздействия одного и того же фактора на кровоток в миокарде вследствие того, что оно опосредуется различными путями. Так, увеличение нагрузочного сопротивления на сердце приводит к усилению сократительной функции миокарда, влияние которого на коронарное кровообращение реализуется через повышение аортального давления и находящегося от него в прямой зависимости перфузионного давления в венечных сосудах; через увеличение напряжения, развиваемого миокардом, которое сопряжено с ростом энергетических потребностей миокарда, в соответствии с которыми осуществляется местная регуляция тонуса коронарных сосудов; и, наконец, интрамуральное напряжение определяет силу экстравазкулярного сжатия коронарных сосудов в систолу, а величина конечнодиастолического давления — в период диастолы [3, 12, 15, 16].

Мы изучали эффективность адаптивных реакций сердца и коронарных сосудов в условиях острой коарктации аорты и определяли ведущие гемодинамические факторы в этих условиях.

Методика

Эксперименты выполнены на беспородных собаках ($n=21$) массой 15—25 кг под хлоралозным наркозом (80 мг/кг) с премедикацией растворами димедрола (1,0—3,0 мл) и аминазина (0,5—1,0 мл). В условиях широкой торакотомии и искусственного дыхания (РО-2) проводилась катетеризация восходящей части грудной аорты и полости левого желудочка с электроманометрическим (ЕМТ-311, «Elema») измерением в них давле-

ния (САД и ЛЖД, в кПа) и первой производной dp/dt внутрижелудочкового давления (дифференциатор ЕМТ-63, «Elema»). Накладные датчики электромагнитного расхода-мера («Nikon Kohden») помещали на легочную артерию, кровоток в которой использовался как физиологическая мера минутного объема кровообращения (МОК, в мл/мин), и проксимальный участок огибающей ветви левой коронарной артерии с регистрацией фазного тока крови (КК, в мл/мин, объем систолической и диастолической фракций). Синхронную регистрацию САД, ЛЖД, dp/dt , МОК и КК осуществляли на самописце 6 НЕК 301 со скоростью 25 мм/с.

Острую перегрузку сердца давлением воспроизводили полным пережатием грудной аорты путем наложения зажима на границе дуги и нисходящей ее части (длительность воздействия 45 с — 1 мин).

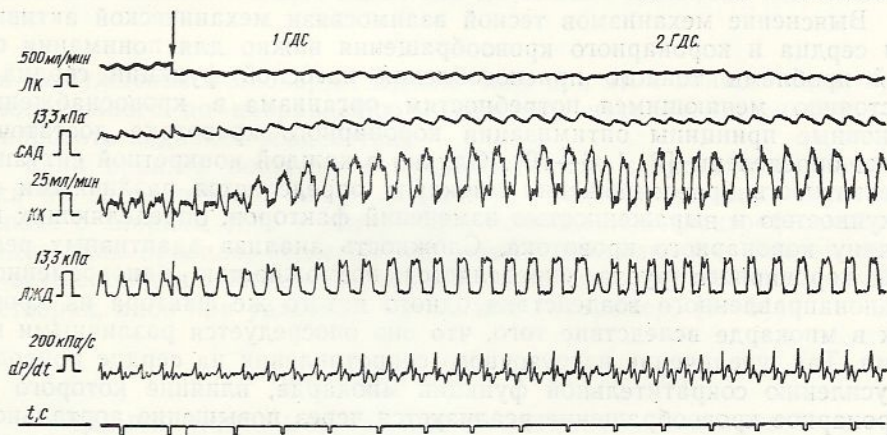
Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием вариационного и разностного методов.

Результаты и их обсуждение

Острая перегрузка сердца давлением, степень которой оценивали по приросту общего периферического сопротивления (ОПС), САД и ЛЖД, приводит к выраженным изменениям основных показателей общей гемо- и кардиодинамики и характера коронарного кровотока (см. рисунок).

Анализ полученных данных позволил выделить две гемодинамические стадии развития исследуемой реакции (табл. 1 и 2).

I гемодинамическая стадия длилась первые 8—10 с после пережатия аорты и характеризовалась увеличением сопротивления выбросу и выраженным повышением как силовых, так и скоростных показателей



Изменения показателей общей гемо-, кардиодинамики и коронарного кровотока при острой перегрузке сердца давлением.

ЛК — легочный кровоток, в мл/мин; САД — системное артериальное давление, измеряемое в восходящей части аорты в кПа; КК — фазный коронарный кровоток, в мл/мин; ЛЖД — давление в полости левого желудочка сердца в кПа; dp/dt — правая производная давления в полости левого желудочка сердца в кПа/с; t — отметка времени — 1 с. Стрелкой отмечен момент наложения зажима на грудную аорту. 1 ГДС — первая гемодинамическая стадия; 2 ГДС — вторая гемодинамическая стадия.

сокращения. Расчетное общее периферическое сопротивление (ОПС) повышалось в среднем на 70 %. Прирост давления в полости левого желудочка и системного — систолического и диастолического давлений составлял 62; 48,3 и 55,8 % соответственно. Наблюдалось закономерное увеличение параметров, характеризующих сократительную функцию сердца — прирост положительной $dp/dt_{\max}$ (на 51,7 %) сочетался с повышением изометрического давления, при котором достигается максимальная скорость сокращения ($p-dp/dt_{\max}$ на 60,1 %), и с некоторым удлинением времени достижения максимальной скорости сокращения ($t-dp/dt_{\max}$ на 20 %). Следует отметить, что при этом наблюдается также увеличение максимальной скорости расслабления ($-dp/dt_{\max}$

Таблица 1. Изменение основных параметров общей гемодинамики при острой коарктации аорты

Измеряемые параметры	Статистические показатели	Исходные данные	I гемодинамическая стадия		II гемодинамическая стадия		
			в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра	в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра	
						по сравнению с исходными	по сравнению с I ГДС
ЛЖД, кПа	n	21	21	21	21	21	21
	M	16,89	27,4	10,51	26,2	9,31	-1,2
	±m	1,21	1,7	0,96	1,6	0,84	0,07
Систолическое АД, кПа	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	M	16,4	27,1	10,7	25,8	9,4	-1,3
	±m	0,68	0,87	0,63	1,9	0,52	0,06
Диастолическое АД, кПа	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	M	11,3	17,55	16,25	17,15	5,8	-0,4
	±m	0,85	0,94	0,73	0,66	0,98	0,12
ЧСС, уд/мин ⁻¹	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	M	166	143	-23,0	150	-16,0	7,0
	±m	8,4	6,5	2,2	7,3	1,9	0,9
МОК, мл/мин ⁻¹	p		≥0,05	<0,01	>0,2	<0,01	<0,01
	n				16 5	16 5	16 5
	M	1160	875	-285	1250 625	90 -533	375 -250
УО, мл	±m	123	68	37	311 94	10 100	28 17
	p		<0,05	<0,01	ns <0,02	<0,01 <0,01	<0,01 <0,01
	M	6,9	6,1	-0,8	8,3 4,1	1,4 -2,8	2,2 -2,0
ОПС, кПа·мл ⁻¹ ·мин ⁻¹	±m	0,3	0,9	0,5	1,0 0,9	0,45 0,7	0,5 0,3
	p		ns	ns	<0,05 <0,05	<0,02 <0,01	<0,01 <0,01
	M	676,8	1147,9	471,1	989,2 1532	300,3 856,1	164,7 383,0
	±m	37,5	58,9	19,6	49,6 192,3	12,8 35,7	19,9 22,3
	p		<0,01	<0,01	<0,01 <0,01	<0,01 <0,01	<0,01 <0,01

Таблица 2. Изменение силовых и скоростных показателей сократительной функции миокарда при острой коарктации аорты

Измеряемые параметры	Статистические показатели	Исходные данные	I гемодинамическая стадия		II гемодинамическая стадия		
			в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра	в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра	
						по сравнению с исходным	по сравнению с I ГДС
ЛЖД, кПа	n	21	21	21	21	21	21
	M	16,69	27,4	10,51	26,2	9,31	-1,2
	±m	1,21	1,7	0,96	1,6	0,84	0,07
dp/dt _{max} , кПа·с ⁻¹	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	M	152,3	231,0	78,3	250,6	98,3	19,6
	±m	37,5	48,0	8,2	38,3	9,65	2,3
p-dp/dt _{max} , кПа	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	M	10,77	17,29	6,61	18,62	7,84	1,33
	±m	0,61	0,69	0,81	0,83	1,1	0,24
t-dp/dt _{max} , мс	p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	n				9 12	9 12	9 12
	M	5,0	6,0	1,0	7,0 4,0	2,0 -1,0	1,0 -2,0
-dp/dt _{max} , кПа·с ⁻¹	±m	0,2	0,15	0,09	0,12 0,1	0,3 0,07	0,04 0,06
	p		0,01	0,01	0,01 0,01	0,01 0,01	0,01 0,01
	M	132,8	204,5	71,7	206,7	73,9	2,2
	±m	26,7	39,6	10,4	43,5	11,5	0,3
	p		≈0,05	<0,01	≈0,05	<0,01	<0,01

на 54 %). Минутный объем кровообращения в I гемодинамической стадии несколько снижался (на 25 %) как за счет урежения сердечных сокращений, так и за счет некоторого уменьшения ударного объема.

Урежение ритма сердечных сокращений (интервал R—R, в с, увеличивался с 0,36±0,02 в исходном состоянии до 0,42±0,03; p<0,01) сопро-

вождалось изменением соотношения между длительностью систолы и диастолы от 1:2 в исходном состоянии до 1:1,62 в первой стадии реакции. Если длительность (в с) систолы в исходном состоянии составляла $0,12 \pm 0,01$, а диастолы — $0,24 \pm 0,01$, то в начальный период реакции длительность систолы достигала $0,16 \pm 0,01$, а диастолы — $0,26 \pm 0,02$, т. е. наблюдалось как абсолютное, так и относительное удлинение систолы.

II гемодинамическая стадия наступала через 8—10 с после наложения зажима на грудную аорту и характеризовалась стабилизацией силовых показателей сокращения на уровне, значительно превышающем исходный, но несколько сниженном по сравнению с I стадией. Обращает на себя внимание факт разнонаправленных изменений МОК и ОПС — в основной части опытов (в 16 из 21) наблюдалось полное восстановление исходной величины МОК за счет увеличения ударного объема при сохраняющемся умеренном урежении ритма ($R-R-0,36 \pm 0,02$). В этой части опытов ОПС оставалось значительно увеличенным по сравнению с исходным уровнем, хотя намечалась некоторая тенденция к его снижению. В меньшей части опытов (5 из 21) наблюдалось дальнейшее снижение МОК за счет уменьшения ударного объема при урежении ритма, выраженном в той же степени ($R-R-0,37 \pm 0,03$). При этом выявлено дальнейшее увеличение расчетного ОПС, прирост которого по сравнению с исходным уровнем достигал 126 %. Отношение длительности (в с) систолы ($0,14 \pm 0,01$) к длительности диастолы ($0,24 \pm 0,02$) составляло во II гемодинамической стадии 1:1,71, т. е. в этот период наблюдалось абсолютное и относительное укорочение систолы по сравнению с I стадией при сохраняющейся направленности изменений по отношению к исходному состоянию. Длительность диастолы, проявлявшая тенденцию к увеличению в I гемодинамической стадии, возвращалась к исходной величине во II.

Изменения $dp/dt_{\max}$ и $p-dp/dt_{\max}$ проявляли тенденцию к дальнейшему увеличению (табл. 2). Изменения $t-dp/dt_{\max}$ оказались неоднородными — в 12 опытах выявлено укорочение, в 9 — удлинение этого показателя.

На основании выявленных в начальной стадии реакции сердца на увеличение рабочей нагрузки снижения ударного объема и повышения конечнодиастолического давления в полости левого желудочка высказывалось мнение о временной миокардиальной недостаточности в момент возникновения перегрузки, компенсация которой во II стадии обеспечивается повышением сократительной активности миокарда [5, 20]. Полученные нами данные об изменении силовых и скоростных показателей сокращения левого желудочка сердца в условиях его перегрузки давлением свидетельствуют как о повышении интенсивности активного состояния (увеличение ЛЖД, $dp/dt_{\max}$, $p-dp/dt_{\max}$ и укорочение $t-dp/dt_{\max}$), так и о более полном его развитии за счет увеличения времени изоволюмического сокращения (повышение ЛЖД, $dp/dt_{\max}$, $p-dp/dt_{\max}$ и удлинение $t-dp/dt_{\max}$). Длительность активного состояния, оцениваемая по силовым показателям, в обоих случаях также увеличена. Совокупность приведенных данных безусловно свидетельствует о повышении сократительной функции миокарда левого желудочка уже в течение первых 3—5 сокращений последнего против увеличенной рабочей нагрузки. Некоторое уменьшение ударного объема при этом вполне объясняется резко возросшим сопротивлением выбросу [14]. Несколько труднее трактовать группу опытов, в которых снижение ударного объема наблюдается в стадии стабилизации и сочетается с увеличением как силовых, так и скоростных показателей сократительной функции сердца. Объяснение этой относительной недостаточности насосной функции сердца (снижение МОК) следует искать, по-видимому, также в соотношении центральных и периферических механизмов, определяющих величину сердечного выброса, — наряду с дальнейшим ростом ОПС следует учитывать возможное ограничение венозного возврата, связанное с исключением кровеносного русла

задней части туловища животного вследствие пережатия грудной аорты.

Повышение сократительной функции сердца сочеталось с закономерным увеличением объемной скорости коронарного кровотока (табл. 3). Кривая коронарного кровотока приобретает вид «непрерывного тока» с точкой, соответствующей минимальной величине тока, расположенной значительно выше нулевой линии (см. рисунок), что, по мнению многих авторов, свидетельствует о генерализованной вазодилатации в системе венечных сосудов. Следует отметить также отсутствие ретроградного систолического тока, указывающее на то, что силы, действующие на коронарные сосуды в течение этого периода, не превышают эффективное перфузионное давление [19].

Т а б л и ц а 3. Изменения коронарного кровотока при острой коарктации аорты

Измеряемые параметры	Статистические показатели	Исходные данные	I гемодинамическая стадия		II гемодинамическая стадия					
			в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра	группа А			группа Б		
					в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра по сравнению		в абсолютных единицах	прирост измеряемого параметра по сравн.	
						с исходными данными	с I гемодинамической стадией		с исходными данными	с I гемодинамической стадией
Общий коронарный кровоток, мл/мин	<i>n</i>	21	21	21	17	17	17	4	4	4
	<i>M</i>	36,1	56,1	24,5	50,2	18,6	-5,9	61,5	29,9	5,4
	$\pm m$	1,9	4,19	2,9	3,8	1,9	0,3			
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
Систолическая фракция коронарного кровотока, мл/мин	<i>M</i>	9,0	16,4	7,4	15,2	6,2	-1,2	18,2	9,2	1,8
	$\pm m$	0,6	1,7	0,9	3,2	0,7	0,04			
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
Диастолическая фракция коронарного кровотока, мл/мин	<i>M</i>	22,6	39,7	17,1	35,0	12,4	-4,7	43,3	20,7	3,6
	$\pm m$	1,8	3,3	2,3	4,1	2,0	0,9			
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
Сопротивление коронарных сосудов, кПа/мл ⁻¹	<i>M</i>	0,38	0,26	-0,12	0,32	-0,06	-0,06	0,22	-0,16	-0,04
	$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01			
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			
Проводимость коронарных сосудов, мл/кПа	<i>M</i>	2,63	3,85	1,22	3,4	-0,45	0,77	4,55	1,92	1,45
	$\pm m$	0,08	0,07	0,02	0,05	0,1	0,09			
	<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			

Направленность и степень выраженности изменений коронарного кровотока соответствовали изменениям сократительной функции миокарда — в I гемодинамической стадии максимальный прирост сократительной функции миокарда был сопряжен с максимальным увеличением коронарного кровотока (на 77,5 %), во II — стабилизация сократительной функции на несколько сниженном по сравнению с I стадией уровне в большинстве случаев (в 17 из 21; группа А, табл. 3) сопровождалась некоторым снижением общего коронарного кровотока, хотя он оставался значительно более высоким, чем в исходном состоянии (на 58,9 %). В небольшой части опытов (в 4 из 21; группа Б, табл. 3), несмотря на стабилизацию сократительной функции миокарда, наблюдалось дальнейшее увеличение коронарного кровотока, прирост которого в этой группе опытов достигал 94,6 % по сравнению с исходным уровнем.

Гемодинамически увеличение коронарного кровотока обеспечивается снижением гидравлического сопротивления венечных сосудов, что в сочетании с повышенным давлением на входе и практически неизменным конечнодиастолическим давлением в левом желудочке

определяет значимое повышение проводимости коронарных сосудов (табл. 3).

Анализ изменений соотношения фракций коронарного кровотока позволил выявить статистически достоверный относительно больший прирост систолической фракции как в I (82,2 %), так и во II (68,9 %) гемодинамических стадиях по сравнению с диастолической (75,7 и 54,9 % в I и II гемодинамических стадиях соответственно; $P < 0,01$) и тенденцию к относительно менее выраженному уменьшению объема систолической перфузии, чем диастолической (7,3 и 11,8 % соответственно) в тех опытах, где наблюдалось некоторое снижение и стабилизация коронарного кровотока (группа А).

В связи с отмеченными изменениями соотношения объемов систолической и диастолической перфузии в сочетании с изменениями фазной структуры сокращения возникает вопрос о значении этих изменений в кровоснабжении сердца и, в частности, в перераспределении коронарного кровотока в миокарде. Действительно, увеличение систолического напряжения, препятствующего перфузии субэндокардиального слоя левого желудочка [15, 16], и удлинение времени систолической перфузии создают благоприятные условия для распределения увеличенной систолической фракции коронарного кровотока в субэпикардиальном слое.

В этих условиях особое значение приобретает вопрос о распределении в миокарде диастолической фракции, так как именно от этого и зависит объем перфузии глубоких слоев. Показано, что более плотная васкуляризация, более высокая проводимость сосудов субэндокардиального слоя обеспечивают в физиологических условиях адекватное кровоснабжение субэндокарда и позволяют компенсировать более высокое тканевое диастолическое давление [7, 17, 22]. При определенной комбинации длительности диастолической перфузии и эффективного перфузионного давления вазодилатация, связанная с увеличением потребности миокарда в кислороде (при острой перегрузке сердца давлением) не только не изменяет соотношения кровотоков в эндо/эпикардиальном слоях, но и создает условия для увеличения тока в глубоких слоях миокарда [21]. Было показано также, что сохранность ауторегуляции коронарных сосудов противодействует в этих условиях возрастанию механического диастолического сопротивления кровотоку [16]. Прямые исследования миокардиального кровотока с использованием меченых радиоизотопами микросфер подтвердили это представление — во II стадии стабилизации гемодинамических параметров при острой перегрузке сердца давлением обнаружено значимое увеличение субэндокардиального кровотока с увеличением отношения эндо/эпикардиального тока [23].

Коронарные сосуды, как и сосуды других органов, обладают способностью поддерживать постоянство кровотока в широких пределах изменений величины перфузионного давления. Одним из подходов к оценке ауторегуляторных реакций коронарных сосудов [1, 2] является расчет индекса саморегуляции (I_c) по формуле: $I_c = \frac{\Delta K_1 - \Delta K_2}{\Delta K_1}$, где

ΔK_1 — изменения коронарного кровотока в момент повышения аортального давления; ΔK_2 — разница между исходным кровотоком и кровотоком, достигнутым в стадии стабилизации. При полном восстановлении исходного уровня коронарного кровотока $\Delta K_2 = 0$ и $I_c = 1$. При отсутствии ауторегуляции кровотока пассивно следует за изменениями давления и $\Delta K_1 = \Delta K_2$ при этом $I_c = 0$. При частичном восстановлении исходного уровня кровотока величина I_c больше нуля, но меньше единицы. Чем ближе I_c приближается к единице, тем выраженнее процесс ауторегуляции. Расчет I_c в наших опытах показал, что в группе А его величина колебалась в пределах 0,2—0,9 (в 4 опытах — 0,6—0,9; в 12 — 0,3—0,5; в 1 — 0,2), в группе Б I_c приобретал отрицательное значение, отражая рост коронарного кровотока в этой группе опытов.

Следовательно, в большинстве опытов выявлено наличие выраженной в разной степени ауторегуляции. Низкие показатели I_{sc} , с нашей точки зрения, отражают не столько снижение этой способности, сколько выраженную в большей степени (в исследуемых условиях) зависимость коронарного кровотока от двух других детерминант — уровня функциональной активности сердца и обеспечивающей его метаболической активности миокарда. Используя этот индекс, мы не стремились оценить степень участия ауторегуляторного компонента местной регуляции коронарного кровотока в условиях повышенной функциональной активности миокарда. Мы рассматривали его положительную величину как указание на сохранность способности коронарных сосудов к ауторегуляторным реакциям в условиях значительного увеличения сократительной функции сердца. Таким образом, внезапное увеличение нагрузочного сопротивления на левый желудочек сердца приводит к комплексу изменений сократительной функции миокарда и коронарного кровотока, которые обеспечивают эффективное приспособление функции сердца к изменившимся условиям гемодинамики.

N. P. Stroganova, V. I. Kovalenko

CONTRACTION FUNCTION OF MYOCARDIUM AND CORONARY CIRCULATION BY ACUTE AORTIC STENOSIS

In experiments on anesthetised dogs was shown that rapid increase of the left ventricle pressure load leads to elevation of cardiac contraction function and adaptive changes of coronary circulation with relatively bigger rising of systolic coronary flow fraction.

Institute of Cardiology, Kiev

1. Лысенко Л. Т., Трубецкой А. В. Патологические механизмы, определяющие состояние энергетического обмена в зоне ишемии миокарда.— В кн.: Современные проблемы кардиологии: Тр. Всесоюз. кардиол. науч. центра. М.: Медицина, 1977, т. 1, с. 21—29.
2. Новикова Е. Б. Об ауторегуляции в коронарной системе.— Физиол. журн. СССР, 1972, 58, № 1, с. 61—71.
3. Новикова Е. Б. Механизмы воздействия гемодинамического фактора на коронарный кровоток.— Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР, 1979, № 2, с. 98—110.
4. Трубецкой А. В. Вопросы физиологии коронарного кровообращения в исследованиях отечественных ученых последних лет.— В кн.: Коронарная недостаточность. М., 1977, с. 9—43.
5. Baconer M. R., Conolly J. R., Brune D. The coronary blood flow as a critical determinant of cardiac performance and cardiac size.— Amer. J. Med., 1961, 30, N 2, p. 392—404.
6. Bache R. J., Dyneck D. L. Local and regional regulation of coronary vascular tone.— Progr. Cardiovasc. Dis., 1981, 24, N 3, p. 191—212.
7. Bassange W. A., Grunewald F. G., Mans R. Transmural distribution of intracapillary HbO_2 saturation and of blood flow in canine left ventricle.— Pflügers Arch., 1976, 365, suppl. 3, p. 225—237.
8. Bellani F. L. The local control of coronary blood flow.— Cardiovascular Res., 1979, 13, N 2, p. 63—85.
9. Berne R. M. The role of adenosine in regulation of coronary blood flow.— Circulat. Res., 1980, 47, N 6, p. 807—813.
10. Berne R. M., Rubio R. Coronary Circulation.— In: Handbook of Physiology (Amer. Physiol. Soc.). The cardiovascular system. New York; London, 1979, p. 673—972.
11. Bichoff K. O., Meesmann F., Stephan K. Untersuchungen zur Kontraktilität-, Druck-, und Volumenreserve durch hypertrophierter Herzen in situ.— Z. Kardiol., 1978, 65, N 1, S. 131—142.
12. Brutsert D. L. Mechanical aspects of overloading of heart muscle.— In: Factors influencing myocardial contractility. New York; London: Acad. press., 1967, p. 245—252.
13. Clancy R. L., Graham T. R., jr., Ross J., jr. Influence of aortic pressure-induced homeometric autoregulation on myocardial performance.— Amer. J. Physiol., 1968, 214, N 5, p. 1186—1192.
14. Cohn J. Marriage of the heart and the peripheral circulation.— Progr. Cardiovasc. Dis., 1981, 24, N 3, p. 189—190.
15. Ellis A. K., Klocke F. J. Effects of preload on the transmural distribution of perfusion and pressure—flow relationships in the coronary vascular bed.— Circulat. Res., 1980, 46, N 1, p. 68—77.
16. Domenech K. J. Regional diastolic coronary blood flow during diastolic ventricular hypertension.— Cardiovascular Res., 1978, 12, N 11, p. 639—645.

17. *Fam W. M., McGregor M.* Pressure—flow relationships in the coronary circulation.— *Circulat. Res.*, 1969, 25, N 3, p. 293—301.
18. *Franek A., Hudlicko O.* Estimation of cardiac performance and efficiency during aortic occlusion and induced muscular activity.— *Circulat. Res.*, 1965, 16, p. 545—552.
19. *Lowenson H. S., Khururi E. U., Gregg D. R.* Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressure.— *Circulat. Res.*, 1976, 39, N 6, p. 760—766.
20. *Monohear M., Bierger G. E., Bullart V.* Regional myocardial blood flow and myocardial function during acute right ventricular overload in calves.— *Circulat. Res.*, 1979, 44, N 4, p. 531—539.
21. *Rouleaux J., Boerboum L. R., Hoffman J. I. E.*, The role of autoregulation and tissue diastolic pressure in the transmural distribution in anesthetized dogs.— *Circulat. Res.*, 1979, 45, N 6, p. 804—815.
22. *Sestier F., Mildenerberger R. R., Klassen G. A.* Redistribution in left regional flow following acute right ventricular overload.— *Can. J. Physiol.*, 1978, 56, N 2, p. 185—190.
23. *Walston A., Rembert J. C., Feder J. M.* Regional myocardial blood flow after sudden aortic constriction.— *Circulat. Res.*, 1978, 42, N 3, p. 419—425.

Киев. ин-т кардиологии

Поступила 29.07.83

УДК 612.171.612.172.4/—084+616.126—426—092.9:615.22:616.152.21

И. С. Мудрая, Ю. С. Ляхович

ИЗМЕНЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЕЙ МИОКАРДА КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ВЕРАПАМИЛА В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КИСЛОРОДОМ

В настоящее время проявляется большой интерес к изучению блокаторов кальциевых каналов, так как такие исследования имеют практическое и теоретическое значение. В механизме действия антагонистов кальция различают их влияние на системное и коронарное сосудистое русло и прямое воздействие на ткань миокарда [3, 8]. Достаточно хорошо изучено влияние антагонистов кальция на здоровый миокард [1, 5, 6, 8, 11], дискуссионным остается вопрос об их эффекте на ишемизированный [10, 12] и мало изучено действие верапамила на миокард, сокращающийся в условиях дефицита кислорода.

Настоящая работа посвящена выявлению особенностей действия верапамила на сократительную и электрическую активности сердечной ткани при двух уровнях кислородного обеспечения.

Методика

Опыты выполнены на папиллярных мышцах (ПМ) левых желудочков сердца крыс, сокращающихся в изометрическом режиме под действием электрической стимуляции (прямоугольные импульсы напряжением на 10—20 % выше порогового, длительностью 5 мс, идущие от электростимулятора ЭСУ-2). Питательный раствор Тироде содержал (в ммоль/л): NaCl—131,0; KCl—4,5; NaHCO₃—11,0; NaH₂PO₄·2H₂O—0,6; MgCl₂—0,5; CaCl₂—2,3; глюкозы—4,4. Раствор оксигенировали карбогеном (95 % O₂ и 5 % CO₂), в части опытов мышцы перфузировали раствором Тироде без оксигенации. Во всех случаях pH раствора поддерживали соответствующим 7,3. Силу сокращений, близких к изометрическим, определяли с помощью механотрона 6 МХИС. Электрическую активность ПМ исследовали введением внутриклеточных плавающих стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М KCl. Фоторегистрацию изучаемых параметров производили с осциллоскопа. Стационарные показатели сократительного цикла и электрическую активность кардиомиоцитов регистрировали при частотах стимуляции 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1,0 Гц и перфузии оксигенированным раствором Тироде, раствором Тироде без оксигенации, этим же раствором с добавлением верапамила (10⁻⁵ моль/л). Регистрировали также потенцированные 30-секундным периодом покоя сокращения ПМ при базовой частоте стимуляции 1,0 Гц. Напряжение кислорода в оксигенированном карбогеном растворе было 690 мм рт. ст., а в растворе без оксигенации—150 мм рт. ст.

Результаты и их обсуждение

Верапамил вызывал существенное угнетение сократительной функции сердечных мышц, работающих при частоте 1 Гц в оксигенированном растворе Тироде и в растворе без оксигенации (табл. 1, рис. 1).

Отрицательное инотропное влияние верапамила на мышцы, сокращающиеся в условиях адекватной оксигенации, проявлялось в снижении развиваемого напряжения на 89 % ($P < 0,001$), максимальной скорости сокращения на $76 \% \pm 3 \%$ и максимальной скорости расслабления на $80 \% \pm 3 \%$ ($P < 0,01$, разностный метод). Эти изменения происходили параллельно с укорочением длительности сократительного цикла: время достижения максимальной силы сокращения умень-

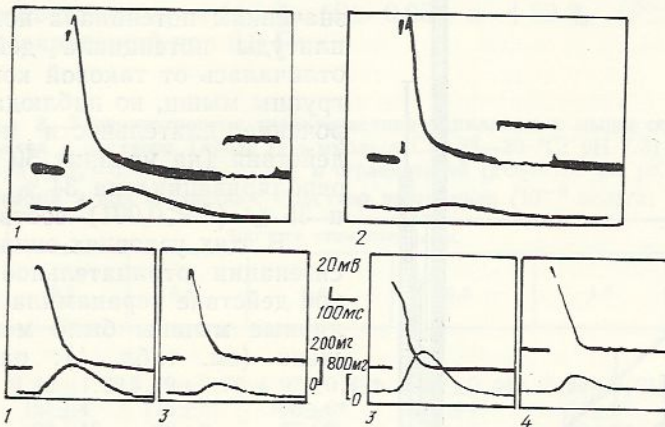


Рис. 1. Примеры параллельной регистрации электрической и сократительной активности (верхняя линия — кривая внутриклеточной электрической активности, нижняя — кривая изометрического сокращения) папиллярных мышц сердца крысы (раствор Тироде: 1 Гц; 28—29 °C):

1 — в условиях адекватной оксигенации (pO_2 составляет 690 мм рт. ст.); 2 — при добавлении верапамила; 3 — в условиях ограниченной оксигенации; 4 — при добавлении верапамила.

шалось на 26 % ($P < 0,01$), а время полурасслабления — на 30 % ($P < 0,01$). Существенных изменений потенциала покоя и амплитуды потенциала действия при введении верапамила не обнаружено, однако отмечено укорочение длительности потенциала действия для 50 % уровня реполяризации на $7 \text{ мс} \pm 2 \text{ мс}$ ($P < 0,01$, разностный метод).

Таблица 1. Сократительная и электрическая активности папиллярных мышц сердца крыс в условиях различного насыщения кислородом питательного раствора Тироде и в присутствии верапамила (10^{-5} моль/л; 28—29 °C; 1,0 Гц)

Исследуемый показатель	Условия нормальной оксигенации ($pO_2=690$ мм рт. ст.)		Условия ограниченной оксигенации ($pO_2=150$ мм рт. ст.)	
	Без верапамила, $n=18$	С верапамилем, $n=7$	Без верапамила, $n=10$	С верапамилем, $n=7$
T, мН/мм ²	$4,40 \pm 0,56$	$0,48 \pm 0,16^*$	$2,80 \pm 0,36^*$	$0,77 \pm 0,10^{**}$
ВДМ, мс	81 ± 5	$60 \pm 4^*$	$59 \pm 5^*$	$58 \pm 7^*$
V1/2P, мс	78 ± 7	$55 \pm 3^*$	$54 \pm 8^*$	$51 \pm 13^*$
ПП, мВ	63 ± 2	61 ± 3	63 ± 4	61 ± 5
ПД, мВ	83 ± 2	84 ± 4	80 ± 4	79 ± 4
В ПД 50 %, мс	32 ± 5	$22 \pm 5^*$	$21 \pm 2^*$	$20 \pm 2^*$
В ПД 90 %, мс	98 ± 8	87 ± 8	$63 \pm 4^*$	$64 \pm 7^*$

Примечание. Т — максимальное развиваемое ПМ напряжение; ВДМ — время достижения максимальной силы сокращения; V1/2P — время полурасслабления, за которое Т снижается от максимального значения до его половины; ПП — потенциал покоя; ПД — амплитуда потенциала действия; В ПД 50 % и В ПД 90 % — время от ПП до соответственно 50 % и 90 % уровней реполяризации ПД. * — Достоверность различия с величиной, полученной в условиях нормальной оксигенации без верапамила; ** — в условиях ограниченной оксигенации без верапамила.

В условиях ограниченного содержания кислорода в питательном растворе Тироде, перфузирующем мышцы, их сократительная функция характеризовалась (см. табл. 1) более низкими по сравнению с контрольной группой мышц значениями сократительных ответов. Развиваемое напряжение было ниже на 36 % ($P < 0,05$), максимальная скорость сокращения — на $44 \% \pm 6 \%$ и максимальная скорость расслабления — на $49 \% \pm 9 \%$ ($P < 0,01$, разностный метод); при этом отмечено укорочение длительности сократительного цикла: время достижения максимальной силы сокращения было меньше на 27 %

($P < 0,01$), а время полурасслабления — на 31 % ($P < 0,05$). Электрическая активность этих мышц по значениям потенциала покоя и амплитуды потенциала действия не отличалась от таковой контрольной группы мышц, но наблюдалось укорочение длительности потенциала действия (на уровнях 50 % и 90 % реполяризации) на 34 % ($P < 0,05$) и 36 % ($P < 0,001$) соответственно.

В этих условиях сниженной оксигенации отрицательное инотропное действие верапамила на папиллярные мышцы было менее выражено (см. табл. 1): развиваемое

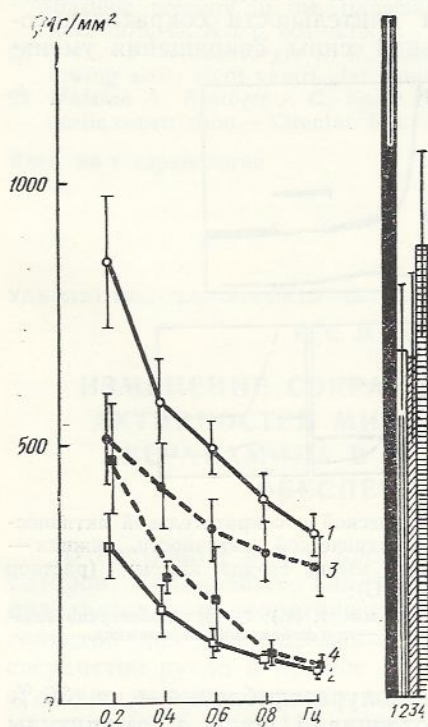


Рис. 2. Хроноинотропные характеристики папиллярных мышц сердца крысы (раствор Тироде; 2,3 ммоль/л Ca^{2+} ; 28–29°C), сокращающихся в условиях:

1 — адекватной оксигенации и 2 — при добавлении верапамила; 3 — в условиях ограниченной оксигенации и 4 — при добавлении верапамила. Кривыми соединены стационарные значения развиваемого мышцами напряжения (T); столбиками обозначены значения T для потенцированных 30-секундным покоем сокращений.

напряжение снижалось в среднем на 72 % ($P < 0,001$), максимальная скорость сокращения — на $67 \% \pm 3 \%$ и максимальная скорость расслабления — на $69 \% \pm 4 \%$ ($P < 0,001$, разностный метод). В группе мышц, сокращающихся при дефиците кислорода, верапамил не вызывал существенных изменений электрической активности миокардиоцитов: не обнаружены различия в значениях потенциала покоя, амплитуды потенциала действия, а также длительности потенциала действия. Укороченные под влиянием перфузии раствором с низким напряжением кислорода потенциалы действия не подвергались дальнейшему существенному укорочению при добавлении верапамила (см. рис. 1).

В отдельных опытах изучены изменения хроноинотропии миокарда в условиях различного кислородного обеспечения при действии верапамила, так как феномен ритмоинотропной зависимости отражает динамику перераспределения ионов кальция между различными внутриклеточными и внеклеточными пулами и их изменения являются одним из ранних признаков сердечной недостаточности [2].

В табл. 2 и на рис. 2 представлены стационарные значения показателей сократительной и электрической активностей сердечных мышц в условиях различной оксигенации и в присутствии верапамила при ступенчатом изменении частоты стимуляции. При адекватной оксигенации выраженность частотнозависимого изменения развиваемого мышцами напряжения большая: так, сила сокращений при 1 Гц составляет 38 % ($P < 0,01$) наблюдаемой при 0,2 Гц, и меньше — при органи-

ченной оксигенации; сила сокращений при 1 Гц составляет 46 % ($P < 0,05$) наблюдаемой при 0,2 Гц, т. е. «лестница» сглажена. Процентный прирост силы потенцированных периодом покоя сокращений по сравнению со стационарными сокращениями при 0,2 Гц также меньше в условиях ограниченной оксигенации (+29 %; $P > 0,05$) по сравнению с условиями адекватной оксигенации (+54 %; $P > 0,05$). В присутствии верапамила «крутизна» хроноинотропных зависимостей в обеих группах мышц с различными условиями оксигенации усиливается (см. рис. 2) — сила сокращений при 1 Гц составляет 20 % ($P < 0,01$) и 16 % ($P < 0,01$) наблюдаемых значений при 0,2 Гц соответственно при адекватной и ограниченной оксигенации; увеличивается также относительный прирост силы потенцированных покоем сокращений, составляя соответственно +116 % ($P > 0,05$) и +82 % ($P > 0,05$) стационарных сокращений при 0,2 Гц.

Таблица 2. Хроноинотропные характеристики папиллярных мышц сердца крыс, сокращающихся в растворе Тироде (2,3 ммоль/л Са; 28–29 °C; pH 7,3) в условиях нормальной ($pO_2=690$ мм рт. ст., I) и ограниченной ($pO_2=150$ мм рт. ст., III) оксигенации и при добавлении в раствор верапамила (10^{-5} моль/л; II, IV)

Исследуемый показатель	Частота стимуляции, Гц					Потенцирован- ные 30 с пери- одом покоя сокращения
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	
I n=9						
T, мН/мм²	8.43±1,28	5.79±0,76	4.97±0,49*	4.01±0,44*	3.24±0,21*	12.96±2,54
ВДМ, мс	125±4	116±5	106±6*	100±4*	84±5*	116±9
В1/2Р, мс	96±10	90±9	87±8	81±7	73±6*	85±8
ПП, мВ	59±3	61±2	56±5	57±7	63±2	61±3
ПД, мВ	85±5	82±7	80±7	78±8	83±2	81±4
В ПД 90 %, мс	130±16	120±13	110±10	102±10*	96±7*	129±6
В ПД 50 %, мс	32±7	35±8	32±6	31±7	32±5	29±3
II n=8						
T, мН/мм²	3.06±0,58	1.82±0,46	1.21±0,34*	0.88±0,24*	0.61±0,17*	6.61±1,94
ВДМ, мс	101±4	88±3*	74±4*	73±3*	69±3*	106±5
В1/2Р, мс	87±13	69±3	65±2	61±4	54±3*	77±10
ПП, мВ	57±3	57±2	58±4	57±5	58±5	58±5
ПД, мВ	75±5	74±4	78±8	77±9	74±8	78±9
В ПД 90 %, мс	105±9	106±3	92±3	85±3*	77±4*	105±12
В ПД 50 %, мс	39±11	39±10	36±8	31±8	28±6	38±12
III n=9						
T, мН/мм²	5.14±0,83	4.26±0,79	3.40±0,62	2.96±0,63	2.36±0,32*	6.65±2,18
ВДМ, мс	90±18	82±15	76±14	74±14	70±11	93±22
В1/2Р, мс	78±17	74±16	72±17	68±15	68±14	85±19
ПП, мВ	56±8	67±3	66±3	58±2	63±3	58±6
ПД, мВ	84±12	87±6	85±5	79±4	84±3	78±4
В ПД 90 %, мс	68±9	68±11	70±11	58±15	56±2	60±8
В ПД 50 %, мс	18±3	21±6	22±6	24±5	24±4	18±1
IV n=8						
T, мН/мм²	4.74±1,16	2.48±0,33	1.83±0,51*	0.94±0,15*	0.74±0,07*	8.63±1,80
ВДМ, мс	76±12	73±12	68±9	63±8	57±6*	70±17
В1/2Р, мс	54±18	59±18	47±11	46±9	41±7	52±21
ПП, мВ	71±3	67±3	68±4	63±3*	61±3*	62±3*
ПД, мВ	88±4	83±4	84±3	80±4*	79±4*	81±4*
В ПД 90 %, мс	69±8	71±10	60±8	67±7	69±8	81±10*
В ПД 50 %, мс	21±3	23±5	20±3	21±3	20±2	21±2

* Достоверность отличия показателей от зарегистрированных при частоте стимуляции 0,2 Гц. Остальные обозначения см. в табл. 1.

Отмеченные изменения развиваемого мышцами напряжения при ступенчатом изменении частоты стимуляции и после 30-секундного периода покоя сопровождаются не идентичными при различных условиях оксигенации и в присутствии верапамила частотнозависимыми изменениями параметров сократительного цикла и электрической активности миокардиоцитов. Так, в условиях нормальной оксигенации с увеличением частоты (от 0,2 до 1,0 Гц) отмечено укорочение сократительного цикла: время достижения максимальной силы сокращений уменьшено на 33 % ($P < 0,001$), а время полурасслабления — на 24 % ($P < 0,05$); длительность потенциала действия на уровне 90 % реполяризации уменьшена на $34 \text{ мс} \pm 11 \text{ мс}$ ($P < 0,05$, разностный метод) или на 26 % ($P > 0,05$) при 1 Гц по сравнению с наблюдаемой при 0,2 Гц. При адекватной оксигенации в присутствии верапамила зависимость от частоты изменения силы сокращений регистрируются также при параллельном существенном укорочении сократительного цикла (время достижения максимальной силы сокращения при 1 Гц по сравнению с наблюдаемым при 0,2 Гц меньше на 32 %; $P < 0,001$, а время полурасслабления — на 38 %; $P < 0,05$) и уменьшении длительности потенциала действия (на уровне 90%-ной реполяризации при 1 Гц длительность на $28 \text{ мс} \pm 10 \text{ мс}$, $P < 0,05$, разностный метод или на 27 %; $P < 0,04$ по сравнению с таковым при 0,2 Гц).

В условиях ограниченной оксигенации при пологом виде хроноинотропной зависимости отсутствуют достоверные изменения временных показателей сократительной и электрической активностей миокардиоцитов (см. табл. 2, III, IV). В присутствии верапамила в этих условиях время достижения максимальной силы сокращения при 1 Гц меньше на 25 % ($P > 0,05$) наблюдаемого при 0,2 Гц, статистически значимых изменений длительности потенциала действия не обнаружено, однако с увеличением частоты стимуляции (от 0,2 до 1,0 Гц) отмечено уменьшение потенциала покоя и амплитуды потенциала действия на 14 % ($P < 0,05$) и на 10 % ($P > 0,05$) соответственно. Найденные сдвиги показателей электрической активности кардиомиоцитов отмечены также для потенцированных 30-секундным покоем сокращений.

Обсуждая полученные результаты следует напомнить, что верапамил угнетает потенциалзависимый вход кальция в клетку блокированием кальциевых каналов [5, 6, 8, 11]. Наблюдаемое уменьшение амплитуды сократительных ответов при действии верапамила можно объяснить сниженным входом кальция в клетки и связанным с этим меньшим высвобождением кальция из внутриклеточных депо [4]. В миокарде крысы длительность потенциала действия преимущественно является отражением потенциалзависимого кальциевого входящего тока [9]. Поэтому полученные данные об укорочении длительности потенциала действия при перфузии сердечных мышц раствором с ограниченным содержанием кислорода так же, как и при действии верапамила, можно связать со сниженным входящим кальциевым током. Возможно, из-за уменьшенного входа кальция в клетки в условиях ограниченной оксигенации и в присутствии верапамила зарегистрировано снижение амплитуды потенциала действия с увеличением частоты стимуляции. Такое объяснение согласуется с мнением других авторов [1, 7, 11] об уменьшении функционирующих кальциевых каналов под влиянием гипоксии. Этим, вероятно, можно объяснить наблюдаемый менее выраженный эффект (по реакции и числу изменяемых параметров) верапамила на сердечную мышцу в условиях ограниченной оксигенации.

При объяснении наблюдаемых особенностей хроноинотропных зависимостей следует учесть, что верапамил замедляет кинетику восстановления от инактивации медленных кальциевых каналов, а замедление процесса восстановления приводит к дальнейшему уменьшению медленного входящего тока при увеличении частоты [6]. Восстановление характера хроноинотропии в условиях ограниченной оксигенации в присутствии верапамила может свидетельствовать о благопри-

ятных условиях функционирования сердечных мышц: зависимый от частоты инотропный резерв миокарда сохранен. Возможно, в результате действия верапамила в условиях сниженной доставки кислорода происходит меньшая нагрузка клеток кальцием и устанавливается равновесие между процессами входа кальция, его выведением и поглощением внутриклеточными депо, т. е. на более низком уровне сократительной активности под влиянием верапамила восстанавливается способность хроноинотропной регуляции миокарда.

Выводы

1. В условиях адекватной оксигенации верапамил вызывает угнетение сократительной функции папиллярных мышц сердца крыс при параллельном укорочении сократительного цикла и уменьшении длительности потенциала действия.

2. В условиях ограниченной оксигенации происходит угнетение сократительной функции папиллярных мышц с укорочением длительности сократительного и электрического цикла; на этом фоне верапамил оказывает менее выраженное угнетение сократительной функции сердечных мышц крыс без статистически значимого укорочения сократительного цикла и длительности потенциала действия.

3. Характер хроноинотропных отношений папиллярных мышц сердца крысы в условиях адекватной оксигенации не изменяется в присутствии верапамила, а увеличивается их крутизна. В условиях ограниченной оксигенации пологий вид хроноинотропных отношений становится более крутым в присутствии верапамила и в процентном выражении приближается к наблюдаемому в условиях адекватной оксигенации.

I. S. Mudraya, Yu. S. Lyakhovich

CHANGES IN CONTRACTILE AND ELECTRICAL ACTIVITY OF THE RAT MYOCARDIUM AFFECTED BY VERAPAMIL UNDER CONDITIONS OF DIFFERENT OXYGENATION

The contractile function and electrical activity of the rat papillary muscles were studied under conditions of normal and restricted oxygenation of the Tyrode solution with or without verapamil. It is demonstrated that during normal oxygenation with the contraction rate of 1 Hz verapamil depressed the contractile force with a simultaneous shortening of the duration of contractile cycle and reduction of the action potential duration. Under restricted oxygenation when the contractile function was depressed and the duration of the contractile and electrical cycle were shortened, verapamil caused less depression of the contractile force without significant reduction of the contractile cycle and active potential duration. Chronoinotropic characteristics under the normal oxygenation became more steep with verapamil. Under conditions of restricted oxygenation the sloping chronoinotropy in the presence of verapamil in percent expression approximated to that under normal conditions.

Institute of Cardiology, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Гендвилене В. И., Нарушавичюс Э. В. Электромеханическая активность миокарда при гипоксии // Кальция в сердечно-сосудистой системе.— Каунас, 1982.— С. 13—23.
2. Изаков В. Я., Проценко Ю. Л., Руткевич С. М. и др. Методика оценки ритмозависимых характеристик механической активности миокарда // Физиол. журн. СССР.— 1984.— № 1.— С. 97—101.
3. Мазур Н. А. Современное состояние и задачи клинко-фармакологического изучения антиаритмических и антиангинальных препаратов // Кардиология.— 1982.— № 5.— С. 42—47.
4. Fabiato A., Fabiato F. Calcium and cardiac excitation-contraction coupling // Ann. Rev. Physiol.— 1979.— 41, N 2.— P. 473—484.
5. Fleckenstein A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction of myocardial muscle and their role in the prevention or production of

- myocardial lesions // Calcium and the heart.— London: Acad. press, 1971.— P. 135.
6. Kohlhardt M., Mních Z. Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian ventricular myocardium // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1978.—10, N 11.— P. 1037—1052.
 7. McDonald T. F., McLeod D. P. Metabolism and electrical activity of anoxic ventricular muscle // J. Physiol.— 1973.—229, N 2.— P. 559—581.
 8. Nayler W. G., Horowitz J. D. Calcium antagonists: a new class of drugs // Pharmac. Therap.— 1983.—20, N 2.— P. 203—262.
 9. Payet M. D., Schanne O. F., Ruiz-Ceretti E. Frequency dependence of the ionic currents determining the action potential repolarization in rat ventricular muscle // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1981.—13, N 2.— P. 207—215.
 10. Pfisterer M., Glaus L., Burkart F. Comparative effects of nitroglycerin, nifedipine and metoprolol on regional left ventricular function in patients with one-vessel coronary disease // Circulation.— 1983.—67, N 1.— P. 291—301.

Укр. ин-т кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско
МЗ УССР, Киев

Поступила 12.07.85

УДК 612.671.71

В. Г. Шевчук, Л. Г. Вакуленко

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПАПИЛЛЯРНОЙ МЫШЦЫ СЕРДЦА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Исследованиями последних лет убедительно показано, что при старении животных разных видов с различной продолжительностью жизни (крыса, морская свинка, кролик, кошка, собака) и человека [2, 7] сократительная функция сердца существенно снижается. Изменение сократительной функции миокарда в условиях целостного организма может зависеть от прямых нервных и гуморальных воздействий, размера пред- и постнагрузки, рефлекторных влияний и др. Вот почему для изучения сократительной функции самого миокарда целесообразно проводить исследования *in vitro*, в условиях изоляции миокарда. Удачная модель такого методического подхода — изолированная папиллярная мышца сердца.

Цель настоящей работы — дать характеристику силовым и скоростным параметрам сократительной функции папиллярной мышцы при старении, проследить возрастные особенности регуляторных механизмов деятельности миокарда на поздних этапах онтогенеза.

Методика

Опыты проведены на 50 белых крысах линии Вистар в возрасте 6—8 мес. (взрослые) и 24—26 мес. (старые). Сократительную функцию папиллярных мышц изучали по методу Sonnenblik [12]. После извлечения сердца из грудной полости из него выделяли папиллярную мышцу левого желудочка и помещали в рабочую камеру объемом 0,3 см³ с постоянным протоком аэрированного карбогеном раствора Тироде (в ммоль/л NaCl — 118,4; KCl — 2,7; NaH₂PO₄ — 1,2; MgCl₂ — 1,2; NaHCO₃ — 25; CaCl₂ — 2,5; глюкоза — 10). Мышцу закрепляли в горизонтальном положении так, чтобы один сухожильный конец фиксировался на крючке механотрона, а другой — на крючке растягивающего устройства. Развиваемое изометрическое напряжение мышцы регистрировали с точностью до 10 мг. При растяжении препарата от исходного состояния (L_0) до максимальной его длины (L_{max}) определяли длину вытяжения с точностью до 50 мкм. Механическую активность регистрировали при двух длинах препарата — L_{max} и L_0 , соответствующей P , равной 10 % P при L_{max} . Запись механической активности мышцы производили на осциллографе С1-83 с лентопротяжной установкой ФОР-2 и электрокардиографе «Элкар 6». Электрическую стимуляцию препарата осуществляли с помощью платиновых электродов, расположенных в растворе параллельно мышце. Раздражающий импульс имел прямоугольную форму длительностью 1 мс, амплитудой в два раза превышающей пороговую. В опытах с хроноинотропией использовали большой диапазон частот стимуляции (от 0,2 до 25 Гц). После определения исходных параметров сокра-

тительной функции мышцы изучали влияние на нее различных концентраций норадреналина и ацетилхолина. Опыты начинались через 45—60 мин после помещения мыши в рабочую камеру и достижения ею постоянной амплитуды сокращения.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что сократительная функция папиллярной мышцы, соответствующая верхней точке кривой длина — сила в старости достоверно снижается. Так, если сила сокращения мышц взрослых животных составляла (236 ± 31) мг, то мышц старых — (148 ± 18) мг, максимальная скорость сокращения соответствовала (2705 ± 383) и (1751 ± 255) мг/с, скорость расслабления для взрослых — (1659 ± 265) мг/с, для старых — (922 ± 128) мг/с.

Регуляция сократительной функции миокарда осуществляется гетеро- и гомеометрическими механизмами. При старении эффектив-

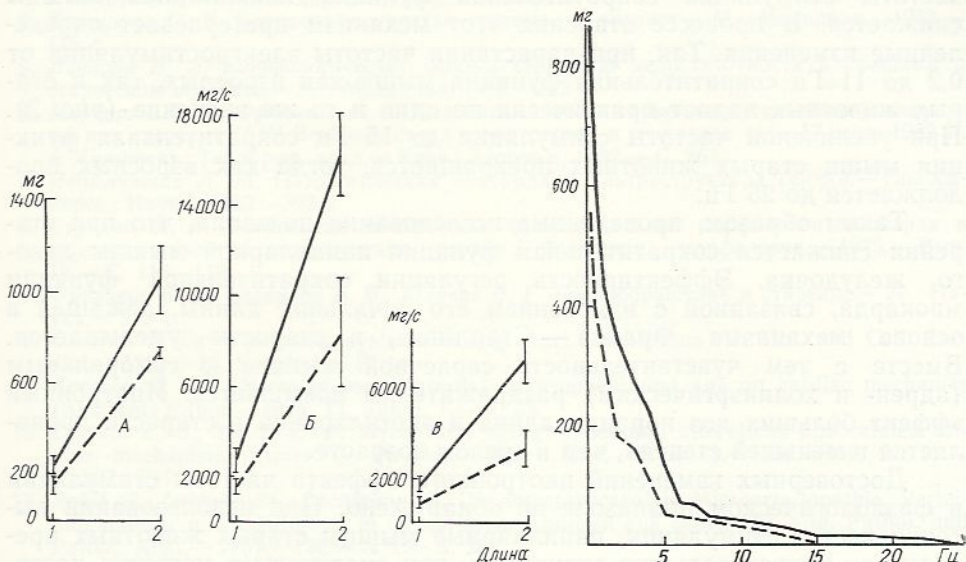


Рис. 1. Зависимость между длиной и сократительной функцией папиллярной мышцы сердца крыс разного возраста.

По вертикали — сила сокращения (А), максимальная скорость нарастания сокращения (Б) и расслабления (В), по горизонтали — длина мышцы (1 — исходная, 2 — максимальная). Сплошная линия — взрослые животные, пунктирная — старые.

Рис. 2. Влияние частоты электростимуляции на силу сокращения папиллярной мышцы сердца крыс разного возраста.

По вертикали — сила сокращения, по горизонтали частота, Гц. Сплошная линия — взрослые животные, пунктирная — старые.

ность их изменяется неравномерно. Исследуя механизм гетерометрической регуляции (закон Франка — Старлинга) нами установлено, что эффективность его функции при старении существенно снижается (рис. 1). Так, при постепенном нарастании растяжения папиллярной мышцы до ее максимальной длины прирост силы сокращения для взрослых составлял (836 ± 88) , для старых — (595 ± 45) мг. Максимальная скорость нарастания сокращения выросла соответственно на (13703 ± 1326) и (6745 ± 2125) мг/с, скорость расслабления — на (5622 ± 506) и (2388 ± 427) мг/с.

На фоне снижения эффективности механизма Франка — Старлинга в старости повышается значимость гомеометрической регуляции (инотропии). Об этом свидетельствует тот факт, что под влиянием малых доз норадреналина и ацетилхолина изменения сократительной функции мышц старых животных возникают чаще и более выражены, чем мышц взрослых. Так, при введении в камеру норадреналина в концентрации 10^{-4} мкг/мл в мышцах старых животных повышение сокра-

тительной функции развивалось в 6 случаях из 8, тогда как в мышцах взрослых — лишь в 2 и 11. При введении больших концентраций норадреналина (10^{-1} мкг/мл) и ацетилхолина (10^{-2} мкг/мл) более значимые изменения сократительной функции изолированной папиллярной мышцы развивались у взрослых животных. Так, у взрослых животных сила сокращения сердечной мышцы под влиянием этой концентрации норадреналина выросла на $(167 \pm 32)\%$, а у старых — на $(28 \pm 3)\%$. Аналогичные изменения наблюдались и при определении максимальной скорости нарастания сокращения и расслабления миокарда. Скорость сокращения мышц взрослых крыс увеличивалась на $(151 \pm 23)\%$, старых — на $(36 \pm 7)\%$, скорость расслабления соответственно на (172 ± 37) и $(41 \pm 6)\%$.

В настоящее время большое внимание в регуляции сократительной функции миокарда уделяется хроноинотропии (частота — сила сокращения). Нами показано, что у крыс при нарастании частоты стимуляции сократительная функция папиллярной мышцы снижается. В процессе старения этот механизм претерпевает определенные изменения. Так, при нарастании частоты электростимуляции от 0,2 до 11 Гц сократительная функция мышц как взрослых, так и старых животных падает практически на одно и то же значение (рис. 2). При увеличении частоты стимуляции до 15 Гц сократительная функция мышц старых животных прекращается, тогда как взрослых продолжается до 25 Гц.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при старении снижается сократительная функция папиллярной мышцы левого желудочка. Эффективность регуляции сократительной функции миокарда, связанной с изменением его начальной длины, лежащей в основе механизма Франка — Старлинга, в старости уменьшается. Вместе с тем чувствительность сердечной мышцы к гуморальным (адрен- и холинэргическим) раздражителям повышается. Инотропный эффект больших доз норадреналина и ацетилхолина в старости проявляется в меньшей степени, чем в зрелом возрасте.

Достоверных изменений инотропного эффекта частоты стимуляции в физиологическом диапазоне не обнаружено. При использовании высоких частот стимуляции, папиллярные мышцы старых животных прекращают сократительную активность при значительно меньших частотах, чем мышцы взрослых.

Падение сократительной функции миокарда в старости связано с нарушением структуры и метаболизма сердца. При старении уменьшается число миокардиальных волокон, нарастает атрофия [6, 11]. Наряду с выраженной атрофией одних миофибрилл наблюдается гипертрофия других [3]. Увеличение объема клетки приводит к снижению отношения площади сарколеммы к объему кардиоцита [9, 10], способствует снижению поступления кальция в клетку, падению ее сократительной функции.

Чрезвычайно важное значение в развитии сопряжения сокращения — расслабления сердца принадлежит саркоплазматическому ретикулуму, внутриклеточному депо кальция. При старении объем саркоплазматического ретикулума, число T -систем выражены уменьшаются [5, 6], и это также приводит к нарушению кальциевого механизма, изменению сократительной функции.

Вход и выход Ca^{2+} осуществляется энергозависимым механизмом, связанным с Ca^{2+} -АТФазой, локализованной в сарколемме и саркоплазматическом ретикулуме, и Na^{+} — Ca^{2+} -обменным механизмом [8]. При старении энергетическое обеспечение миокарда падает [1, 4]. Это приводит к тому, что уменьшается связывание и поглощение кальция, ухудшается работа кальциевого насоса.

Таким образом, структурные изменения мембран кардиоцитов и его саркоплазматического ретикулума, энергетического обеспечения приводят к нарушению кальциевого обмена, снижению сократительной функции миокарда в старости.

CONTRACTILE FUNCTION OF THE PAPILLARY MUSCLE
IN THE HEART OF RATS OF DIFFERENT AGES

Experiments on rats of different ages has demonstrated that the strength and maximal rate of a rise of the contraction and relaxation of the isolated papillary muscle of the left ventricle decreases in old age. The contribution of the Frank-Starling mechanism decreases while the significance of inotropism increases in the regulation of the myocardial contractility with aging. Adult animals show a more prolonged chronotropic reaction to high frequency stimuli.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev

1. *Богачка Л. Н., Козинец Т. Н., Новикова С. Н., Потапенко Р. И.* Адаптационные механизмы в системе энергетического обеспечения функций в старости // *Старение и адаптация*.— Киев : Здоров'я, 1980.— С. 17—19.
2. *Коркушко О. В.* Сердечно-сосудистая система и возраст.— М. : Медицина, 1983.— 175 с.
3. *Левкова Н. А.* Морфологические основы сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте.— М. : Медицина, 1982.—142 с.
4. *Мхитарян Л. С., Фролькис Р. А.* Кальциевый насос саркоплазматического ретикулула при старении // IV Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров (14—17 сент. 1982 г., г. Кишинев) : Тез и реф. докл.— Киев : Здоров'я, 1982.— С. 267.
5. *Непомнящих Л. М.* Патологическая анатомия и ультраструктура сердца.— Новосибирск : Наука, 1983.—323 с.
6. *Ступина А. С.* Возрастные особенности функциональной морфологии миокарда в условиях развития гиперфункции сердца // *Функцион. морфология*.— 1975.— Вып. 12.— С. 116—119.
7. *Фролькис В. В., Безруков В. В., Шевчук В. Г.* Кровообращение и старение.— Л. : Наука.— 215 с.
8. *Carafoli E.* Ca⁺⁺ pumping systems in dog heart sarcolemma // *J. Mol. and Cell. Cardiol.*— 1981.—13, Suppl. 1.—P. 14.
9. *Korecky B.* The effects of load, internal environment and age on cardiac mechanics (Abstract) // *Ibid.*— 1979, 11, Suppl. 1.—P. 33.
10. *Lakatta E. G., Yin F. C. P.* Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms // *Amer. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*.—1982.—242, N 11.—P. 927—941.
11. *Rahlf G., Leschke St., Bachmann M.* Die intramyocardiale Microarteriopathie. Verteilungsmuster und Häufigkeit in Grossflächenschnitten aus dem // *Zbl. allg. Pathol. und Pathol. Anat.*— 1981.—125.—N 1.—S. 260.
12. *Sonnenblick E. H.* Force-velocity relation in mammalian heart muscle // *Amer. J. Physiol.*— 1962.—2, N 2.—P. 931—939.

Ин-т геронтологии АМН УССР, Киев

Поступила 20.06.85

УДК 612.134+616

В. Л. Голубых, А. Ю. Павленко, А. В. Трубецкой

ВЛИЯНИЕ ВАГУСНОЙ БРАДИКАРДИИ
НА РЕАКТИВНУЮ ГИПЕРЕМИЮ МИОКАРДА

Реактивная гиперемия миокарда (РГ) представляет собой сложное явление, в реализации которого принимают участие несколько механизмов. Показана роль перфузионного давления в реакции РГ [4]. Существует представление, что РГ пропорциональна накоплению метаболитов или задолженности по кислороду за период окклюзии коронарной артерии [2, 3]. В литературе имеются сведения [7] об увеличении некоторых параметров РГ при большей работе коронарной артерии в период окклюзии (ускоряли ритм сердца или применяли парную стимуляцию без изменения ритма). Имеются данные о связи симпатической активации сердца с РГ [1]. В РГ миокарда несомненно и участие миогенного механизма, включение которого обуславливает

ся снижением внутрисосудистого давления [5, 6]. В литературе нет сведений о роли активации блуждающего нерва на РГ миокарда.

Мы изучали влияние на РГ раздражения блуждающего нерва в период остановки коронарного кровотока и во время развития самой РГ и связанных с этим изменений сердечной деятельности.

Методика

Опыты проведены на беспородных собаках обоего пола массой 12 кг в условиях тексеналового наркоза с премедикацией морфином (75 и 5 мг/кг массы соответственно). Грудную клетку вскрывали вдоль грудины и животное переводили на искусственное дыхание с помощью аппарата РО-3. На нисходящую или огибающую ветвь левой коронарной артерии устанавливали датчик электромагнитного расходомера «Statham» 2201 с внутренним диаметром 3 мм, в левый желудочек через стенку вводили катетер, для стабилизации артериального давления в дугу аорты через плечеголовную артерию вставляли толстую трубку, соединенную с баростатом. Системное и внутрижелудочковое давление крови определяли датчиком фирмы «Hewlett — Packard» 1280 В, производя запись на регистраторе 7758-Д. Раздражение периферического конца шейного отдела ваго-симпатического ствола осуществляли с помощью стимулятора ЭСЛ-2. Параметры стимуляции: 10 В, 25 Гц, 0,5 мс. В I серии экспериментов стимуляцию блуждающего нерва проводили после 20 с окклюзии в период развития РГ в течение 15 с. Во II серии — стимулировали блуждающий нерв в первые 15 с двадцатисекундной окклюзии коронарной артерии. В обеих сериях контролем была РГ после 20 с окклюзии той же артерии. Полученные пары данных (контрольные и со стимуляцией ваго-симпатического ствола) сравнивали, используя критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Раздражение блуждающего нерва в период РГ сосудов миокарда (I серия) приводило к значительному снижению РГ на фоне выраженной брадикардии, что указывает на связь между пиком РГ и текущей активностью миокарда в период развития самой РГ. Во II серии опытов при стимуляции ваго-симпатического ствола в начальный период окклюзии коронарной артерии в течение 15 с наблюдалась резкая брадикардия, но после прекращения стимуляции за оставшиеся 5 с окклюзии ритм сердца и давление в левом желудочке возвращались к контрольному уровню. При этом (таблица) наблюдалось превышение (в %) кровотока РГ над задолженностью кровотока в период окклюзии на 204 ± 17 при стимуляции вагуса и 219 ± 21 в контроле ($P < 0,05$).

Достоверность разности средних значений, определяемая по критерию Стьюдента, в полученных показателях не выявлена. Таким образом, выраженность дилатации после контрольной окклюзии и окклюзии на фоне стимуляции ваго-симпатического ствола не различаются. В то же время работа сердца в контроле и при стимуляции блуждающего нерва в период остановки кровотока существенно различалась. Можно полагать, что для пика РГ большее значение имеет не столько накопление метаболитов за весь период окклюзии [3, 4], сколько уровень деятельности сердца и, следовательно, уровень метаболизма миокарда в начальный период РГ. Это наводит на мысль о том, что коронарный кровоток после окклюзии в большей мере определяется метаболической регуляцией от удара к удару. Сопоставление кровотока и давления в левом желудочке в момент пика РГ позволило установить достоверную корреляцию (0,81). Показана метаболическая обусловленность РГ после коротких (за одну диастолу) пережатий коронарной артерии [8]. Это можно объяснить фазными колебаниями в миокарде вазоактивных соединений (аденозина, инозина, гипоксантина) [9]. Уровень аденозина в середине систолы превышал его диастолический уровень более чем в 2 раза.

Наши опыты и опыты других исследователей показали зависимость пика и продолжительности РГ от продолжительности окклюзии.

Однако при учете различного уровня работы в период остановки кровотока при стимуляции ваго-симпатического ствола и в контроле эту зависимость можно объяснить участием миогенного механизма. Участие миогенного механизма в формировании феномена РГ миокарда после коротких окклюзий отмечалось в работах [4, 5]. Для исключения участия адренергических механизмов в ускорении работы сердца после вагусной остановки использовали β -адренергическую блокаду путем введения обзидана (1 мг/кг массы). Блокада не изменяла соотношения пиков РГ при стимуляции ваго-симпатического ствола в период окклюзии и в контроле. Вопрос о прямом влиянии блуждающего нерва на РГ может решиться при более строгой стабилизации работы сердца.

Влияние РГ на пик кровотока и основные показатели работы сердца контрольной окклюзии продолжительностью 20 с и окклюзии при 15 с стимуляции блуждающего нерва (II серия—21 опыт)

Исследуемый показатель	До окклюзии		Пик РГ	
	контроль	перед раздражением вагуса	контроль	после раздражения вагуса
Коронарный кровоток, мл/мин	44 $\pm$ 4	43 $\pm$ 5	133 $\pm$ 6	127 $\pm$ 9
Сопротивление коронарных сосудов, отн. ед.	2,3 $\pm$ 0,14	2,46 $\pm$ 0,16	0,71 $\pm$ 0,03	0,8 $\pm$ 0,08
Артериальное давление, мм рт. ст.	91 $\pm$ 2	92 $\pm$ 2	91 $\pm$ 2	88 $\pm$ 3
Левожелудочное давление, мм рт. ст.	118 $\pm$ 3	108 $\pm$ 3	112 $\pm$ 3	110 $\pm$ 4
Частота сердечных сокращений, уд/мин	157 $\pm$ 7	155 $\pm$ 7	157 $\pm$ 6	155 $\pm$ 7

Итак, вагусная брадикардия приводит к уменьшению пика и площади кривой РГ при стимуляции вагуса в период РГ. В то же время 15-секундная стимуляция блуждающего нерва в начале двадцатисекундной остановки кровотока не приводит к достоверному, по сравнению с контрольным, уменьшению пика и площади РГ. Полученные данные подтверждают, что РГ сосудов миокарда — сложное явление. Не отрицая основной роли миогенного механизма (вазодилатация, вызванная падением давления в коронарных сосудах в период окклюзии), мы можем указать на большое значение метаболического фактора, который в наших опытах определяется уровнем работы сердца в момент развития самой РГ миокарда.

V. L. Golubykh, A. Yu. Pavlenko, A. V. Trubetskoi

INFLUENCE OF THE VAGAL BRADYCARDIA ON REACTIVE MYOCARDIAL HYPEREMIA

The reactive myocardial hyperemia is studied in acute experiments on 11 mongrel dogs under conditions of the blood pressure stabilization by barostat. A vagal stimulation during occlusion decreases heart rate, which does not cause changes in responses to the reactive hyperemic flow. Stimulation of nervus vagus after occlusion decreases both the total reactive hyperemic flow and the peak RG flow. These data do not confirm the theory of metabolic accumulation during the occlusion period. It is supposed that the peak of the myocardial RG is conditioned by a myogenic mechanism which is proportional to a fall of pressure in the coronary vessels and metabolic due to the beat-to-beat regulation.

The All-Union Cardiological Research Centre,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

1. Голубых В. Л., Лысенко Л. Т., Павленко А. Ю. и др. Влияние раздражения симпатических нервов на реактивную гиперемия миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.—99, № 5.— С. 525—527
2. Bache R. J., Cobb F. R., Greenfield J. C. Effects of increased myocardial oxygen consumption on coronary reactive hyperemia in awake dog // Circ. Res.— 1973.—35, N 4.— P. 527—535.
3. Berne R. M., De Geest H., Levi M. N. Influence of the cardiac nerves on coronary resistance // Amer. J. Physiol.— 1965.—208, N 4.— P. 763—769.
4. Dole W. P., Montville W. J., Bishop V. S. Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog // Ibid.— 1981.—240, N 10.— P. 709—715.
5. Eikens E., Wilckem D. E. Myocardial reactive hyperemia and coronary vascular reactivity in the dog // Circ. Res.— 1973.—33, N 3.— P. 267—274.
6. Olsson R. A. Myocardial reactive hyperemia // Ibid.— 1975.—37, N 3.— P. 263—270.
7. Pauly T. J., Zarnstorf W. C., Bittar N. Myocardial metabolic activity as determinant of reactive hyperemia responses in the dog heart // Cardiovasc. Res.— 1973.—7, N 1.— P. 90—94.
8. Schwartz G. G., McHale Ph. A., Greenfield J. C. Hyperemic response of the coronary circulation to brief diastolic occlusion in the conscious dog // Circ. Res.— 1982.—50, N 1.— P. 28—37.
9. Thompson C. I., Rubio R., Berne R. M. Changes in adenosine and glucagon phosphorylase activity during the cardiac cycle // Amer. J. Physiol.— 1980.—238 (7), N 3.— P. 389—398.

Всесоюз. кардиол. науч. центр
АМН СССР, Москва

Поступила 15.07.85

УДК 616.127—005.8

С. Г. Казьмин, О. В. Коркушко, В. Ф. Сагач,
О. В. Шабловская, Г. З. Мороз

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАДЫ β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМАТИВНОСТИ ИНДЕКСОВ СОКРАТИМОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЫШЦЫ СЕРДЦА

Для оценки состояния миокарда по механическим проявлениям его функции в условиях естественного кровообращения в клинике и в эксперименте предложено много показателей, так называемых индексов сократимости миокарда, относительно мало зависящих от объема притекающей к сердцу крови и сопротивления выбросу крови из желудочков [5]. Селективная чувствительность индексов сократимости к инотропным воздействиям — их основное достоинство [5]. Однако уровень положительных инотропных влияний организма, главным образом адренергических, компенсаторно повышается при развитии недостаточности сердечной мышцы, и это препятствует снижению индексов сократимости в соответствии с ухудшением состояния миокарда [4].

Исходя из этого, с целью повышения информативности индексов сократимости миокарда при выявлении и оценке меры ухудшения функционального состояния сердечной мышцы в эксперименте и клинике мы использовали блокаду β -адренорецепторов. В экспериментах мы определяли индексы сократимости миокарда до и после введения β -адреноблокатора у собак с интактным миокардом и после введения в одну из ветвей левой коронарной артерии антикардиальных антител в дозах, вызывающих локальное повреждение сердечной мышцы [3]. В клинических условиях для оценки возрастных изменений функционального состояния сердечной мышцы были обследованы практически здоровые молодые и пожилые люди.

Методика

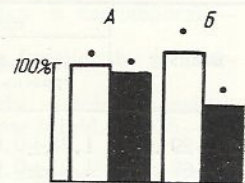
В опытах на собаках, наркотизированных смесью хлоралозы (0,08 мг/кг) и урета-на (0,36 мг/кг), без вскрытия грудной клетки определяли влияние β -адреноблокатора пропранолола гидрохлорида (индерала), вводимого внутривенно в дозе 0,5 мг/кг, на индекс сократимости миокарда $p'_{\max}/pd$ (9), где $p'_{\max}$ — максимум первой производной внутрижелудочкового давления, pd — развиваемое желудочком давление в момент максимума его первой производной. Для катетерно-манометрической регистрации давления в полости левого желудочка и восходящей аорте использовали электроманометры ЕМТ-35 и самописец «Mingograf-34» фирмы Elema Schonander (Швеция). Сердечный выброс определяли методом терморазведения [1].

В клинических исследованиях практически здоровых людей 20—29 лет и 60—69 лет (по 10 человек в каждой группе) с помощью эхокардиографии в М-режиме по общепринятой методике [6] на эхокардиографе «Ekosector-1» фирмы «Smith Kline instruments» (Англия) определяли индексы сократимости миокарда до и после приема внутрь 40 мг пропранолола гидрохлорида (анаприлина). В качестве индексов сократимости использовали среднюю скорость укорочения циркуляторных волокон миокарда левого желудочка $mvcf$ [7], нормализованную скорость выброса крови в первую треть фазы изгнания НСВ 1/3 И [8], фракцию выброса в первую треть фазы изгнания ФВ 1/3 И [8], определяемые по формулам: $mvcf = [(КДР - КСР) / КДР + ВИ] \cdot c^{-1}$; НСВ 1/3 И = $[(КДО - СО \ 1/3 \ И) / КДО \times ВИ / 3] \cdot c^{-1}$; ФВ 1/3 И = $[(КДО - СО \ 1/3 \ И) \times 100 / КДО] \%$, где КДР — конечнодиастолический размер, КСР — конечносистолический размер полости левого желудочка, ВИ — время изгнания, КДО — конечнодиастолический объем, КСО — конечносистолический объем полости левого желудочка, СО 1/3 И — систолический объем полости левого желудочка в конце первой трети фазы изгнания.

Результаты и их обсуждение

Полученные в экспериментах на собаках данные о действии β -адреноблокатора индерала на центральную гемодинамику и деятельность сердца собак с интактным миокардом и миокардом, поврежденным внутрикоронарным введением иммунной цитотоксической сыворотки, представлены в табл. 1. У собак без повреждения сердечной мышцы ($n=10$) индекс сократимости миокарда $p'_{\max}/pd$ не изменялся при введении индерала, в то время, как у собак с иммунным пораже-

Влияние индерала (0,5 мг/кг) на индекс сократимости у собак с интактным миокардом (А) и после внутрикоронарного введения иммунной антикардиальной цитотоксической сыворотки (Б): белые столбики — до блокады β -адренорецепторов; черные — после блокады. Точками над столбиками показаны значения средней ошибки среднего арифметического (m).



нием сердца ($n=8$) блокада β -адренорецепторов приводила к выраженному снижению индекса сократимости миокарда (рисунок).

Важно отметить, что до введения β -адреноблокатора достоверных отличий индекса $p'_{\max}/pd$ у собак с интактным и пораженным сердцем не наблюдали, и только блокада β -адренорецепторов позволила выявить ухудшение состояния сердечной мышцы — индекс сократимости миокарда на фоне блокады оказался на 29 % меньше у собак с пораженным сердцем, чем у собак с интактным сердцем.

Таким образом, блокада β -адренорецепторов дает возможность использовать индексы сократимости миокарда для выявления компенсированного путем адренергической стимуляции сердца организмом острого ухудшения функционального состояния сердечной мышцы.

Данные табл. 1 показывают также, что при патологическом повреждающем воздействии на сердечную мышцу увеличивается влияние β -адренергической блокады преимущественно на индекс сократимости миокарда: в 5,7 раз по сравнению с 1,3—2,0 для таких показателей деятельности сердца и центральной гемодинамики как среднее аортальное давление, сердечный выброс, частота сердечных сокра-

ний. Это сравнение подчеркивает значение блокады β -адренорецепторов для повышения информативности индексов сократимости миокарда при ранней диагностике острой недостаточности сердечной мышцы.

В клинических исследованиях максимум действия β -адреноблокатора анаприлина, судя по динамике частоты сердечных сокращений, наблюдался через три часа после его приема, что соответствует данным других авторов (например, [2]): в исходном состоянии, через 1, 2, 3, 4, и 6 ч после приема препарата частота сердечных сокращений составляла в среднем $70,0 \pm 2,3$; $62,5 \pm 1,8$; $58,6 \pm 2,2$; $55,9 \pm 2,2$ и $61,2 \pm 1,7$ мин⁻¹ у молодых и $66,9 \pm 2,5$; $60,5 \pm 2,8$; $55,8 \pm 2,0$; $53,7 \pm 2,0$; $53,9 \pm 1,6$ и $58,9 \pm 2,2$ мин⁻¹ у пожилых людей соответственно.

Таблица 1. Влияние индерала (0,5 мг/кг) на показатели центральной гемодинамики и деятельности сердца собак с интактным миокардом и миокардом, поврежденным внутрикоронарным введением антикардиальных антител ($M \pm m$)

Показатель, единица измерения	Интактный миокард			Поврежденный миокард			Увеличение относительно эффекта индерала при повреждении миокарда, отн.с. ед.
	до введения индерала	после введения индерала	относительный эффект индерала	до введения индерала	после введения индерала	относительный эффект индерала	
Среднее аортальное давление, мм рт. ст	142 ± 10	109 ± 9	-23 %	104 ± 19	57 ± 7	-45 %	2,0
Сердечный индекс, мл·мин ⁻¹ × м ⁻²	2377 ± 274	1804 ± 230	-24 %	1490 ± 110	750 ± 75	-50 %	2,0
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	183 ± 10	148 ± 7	-19 %	194 ± 6	146 ± 8	-25 %	1,3
$P_{\max}/pd$, с ⁻¹	44 ± 3	41 ± 4	-7 %*	48 ± 9	29 ± 5	-40 %	5,7

* отличие от исходного уровня не достоверно (по методу прямых разностей).

Таблица 2. Влияние анаприлина (40 мг, внутрь) на индексы сократимости миокарда у молодых и пожилых людей ($M \pm m$)

Возраст	mscf, с ⁻¹		НСВ 1/3 И, мл·с ⁻¹		ФВ 1/3 И, %	
	исходный уровень	анаприлин	исходный уровень	анаприлин	исходный уровень	анаприлин
20—29 лет	1,28 $\pm 0,02$	1,10 $\pm 0,02$	3,15 $\pm 0,07$	2,70 $\pm 0,05$	30,7 $\pm 0,4$	28,0 $\pm 0,4$
60—69 лет	1,01 $\pm 0,01$	0,79 $\pm 0,01$	2,06 $\pm 0,03$	1,54 $\pm 0,02$	21,7 $\pm 0,2$	17,3 $\pm 0,3$
Δ , %	-27 %	-39 %	-53 %	-75 %	-29 %	-38, %

Примечание: mscf—средняя скорость укорочения циркуляторных волокон миокарда; НСВ 1/3 И—нормализованная скорость выброса в первую треть фазы изгнания; ФВ 1/3 И—фракция выброса в первую треть изгнания. Возрастные изменения реакции индексов на анаприлин достоверны ($P < 0,01$) по методу непрямых разностей.

Полученные значения индексов сократимости миокарда до и через 3 ч после приема анаприлина представлены в табл. 2. Различия между значениями индексов сократимости миокарда у пожилых и молодых испытуемых значительно (приблизительно на одну треть) увеличивались под влиянием блокады β -адренорецепторов: с 27 % до 39 % для mscf; с 53 % до 75 % для НСВ 1/3 И; с 29 % до 38 % для ФВ 1/3 И. Это объясняется, очевидно, компенсаторным усилением адренергических влияний организма на сердце при развитии недостаточности сердечной мышцы у пожилых людей, о чем свидетельствует наличие у них выраженного отрицательного инотропного действия анаприлина. Блокада этих влияний, судя по полученным результатам, позволяет более точно оценивать ухудшение функционального состоя-

ния мышцы сердца путем определения индексов сократимости миокарда. Итак, блокада β -адренорецепторов существенно повышает информативность индексов сократимости миокарда при их использовании для оценки функционального состояния мышцы сердца в клинике и эксперименте в условиях интактного кровообращения, что соответствует представлению [4] об индексах сократимости как показателях текущей сократительной активности миокарда — конкретного проявления его сократимости при данной активности регуляторных, в частности адренергических, влияний организма на сердце.

S. G. Kazmin, O. V. Korkushko, V. F. Sagach,
O. V. Shablovskaya, G. Z. Moroz

THE USE OF β -ADRENERGIC BLOCKADE TO INCREASE
INFORMATIVITY OF CONTRACTILITY INDICES IN ESTIMATION
OF THE MYOCARDIAL FUNCTIONAL STATE

Experiments on dogs with intracoronary injection of anticardiac immune serum and echocardiographic investigation of young and old patients show that β -adrenergic blockade permits estimating more exactly the myocardial functional state by the contractility indices.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev
Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences of the USSR, Kiev

1. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А. Определение сердечного выброса методом терморазведения // Физиол. журн. СССР.— 1967.—53, № 3.— С. 350—357.
2. Иванов И. А. Влияние анаприлина на сократительную и насосную функции левого желудочка у больных хронической ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Врачеб. дело.— 1984.— № 2.— С. 40—43.
3. Мойбенко А. А., Бутенко Г. М. Цитотоксические повреждения сердца и кардиогенный шок.— Киев: Наук. думка, 1977.—140 с.
4. Мойбенко А. А., Казьмин С. Г., Сагач В. Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Физиол. журн.— 1984.—30, № 3.— С. 333—344.
5. Мойбенко А. А., Орлова Н. Н. Индексы сократимости // Там же.— 1978.—24, № 6.— С. 839—848.
6. Мухарлямов Н. М., Беленков Ю. Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии.— М.: Медицина, 1981.—100 с.
7. Fortuin N., Rood W. I., Craige M. Evaluation of left ventricular function by echocardiography // Circulation.— 1972.—48, N 1.— P. 26—35.
8. Jonson L. L., Ellis K., Schuidt D. et al. Volume ejected in early systole a sensitive index of left ventricular performance in coronary artery disease // Ibid.— 1975.—52, N 3.— P. 378—388.
9. Veragut U. P., Krayenbuhl H. P. Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog // Cardiologia.— 1965.—47, N 2.— P. 96—112.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев
Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила 08.07.85

УДК 612.13+616.127

Л. С. Алеев, С. А. Пацкина, О. И. Лиссова,
Т. Е. Кочетенко, Б. А. Береговский

ВЛИЯНИЕ НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ
НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ В НОРМЕ
И В СОСТОЯНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В ряде работ, опубликованных в течение последнего десятилетия, показано хорошее терапевтическое действие нитропрусида натрия при лечении больных острым инфарктом миокарда [2—4, 7, 10, 12,

14]. Несмотря на довольно широкое применение данного препарата в клинике, физиологические механизмы его действия изучены недостаточно, в связи с чем продолжается исследование их в эксперименте [11, 13, 15, 17—19]. Спорным остается вопрос о наличии прямого инотропного влияния нитропруссид натрия на сердечную мышцу. Большинство исследователей отрицает его непосредственное инотропное действие и полагает, что он оказывает свое влияние только через изменение пред- и постнагрузки, «разгружая сердце» [2, 9, 12, 15]. Однако имеются данные, указывающие на повышение сократительной способности желудочка под влиянием нитропруссид как в норме [17], так и при ишемии миокарда [16]. В. И. Бураковский с соотр. показали, что значительное увеличение насосной способности как левого, так и правого желудочка под влиянием нитропруссид при острой недостаточности кровообращения не может быть объяснено только лишь изменением сопротивления кровотоку [1]. Разноречивы данные литературы о влиянии нитропруссид на частоту сердечных сокращений. Следует отметить, что почти все работы по экспериментальному исследованию нитропруссид выполнены на животных в состоянии наркоза, а нередко и при вскрытой грудной клетке [15], т. е. в условиях, когда естественные регуляторные реакции подавлены либо извращены.

Целью данной работы было исследовать реакцию центральной гемодинамики на инфузию нитропруссид натрия в хронических экспериментах на неанестезированных собаках — как здоровых, так и с искусственно вызванным инфарктом миокарда.

Методика

Опыты проведены на 12 бодрствующих беспородных собаках средней массой (21 ± 3) кг, с предварительно вживленными датчиками расходомера крови «Nycotron»-372 и катетерами для измерения артериального и центрального венозного давления. Операцию по вживлению датчиков и катетеров производили под тиопенталовым наркозом (30 мг/кг) с премедикацией промедолом (10 мг/кг) при управляемом дыхании. Датчик расходомера помещали на восходящую часть дуги аорты. Катетер для измерения артериального давления проводили через левую сонную артерию в дугу аорты, катетер для измерения центрального венозного давления — через правую яремную вену в правое предсердие. У пяти собак одновременно с имплантацией датчиков была произведена перевязка передней нисходящей межжелудочковой коронарной артерии. Наличие инфаркта миокарда у данной группы животных подтверждено патологоанатомическим исследованием, при котором во всех случаях был обнаружен трансмуральный инфаркт, занимавший в среднем 14 % массы желудочков. Исследования проводили в состоянии острого периода инфаркта, в течение первой недели после перевязки. Здоровых животных исследовали в те же сроки после оперативного вмешательства по имплантации датчиков. Всего проведено 16 опытов на здоровых животных и 15 опытов на собаках с экспериментальным инфарктом. Нитропруссид натрия вводили внутривенно (капельно) в дозе 3—4 мг/кг·мин. Раствор нитропруссид мы готовили из расчета 6 мг кристаллического нитропруссид (марки «Trucizna—Poison», Польша) на 400 мл 5 %-ного раствора глюкозы. В девяти опытах применяли раствор препарата ниприд (Швейцария) той же концентрации. В четырех опытах на одном и том же животном проведено сравнительное исследование действия ниприда и раствора нитропруссид, приготовленного в нашей лаборатории. В исходном состоянии и в установившемся режиме при инфузии нитропруссид регистрировали ЭКГ, минутный объем крови (Q), артериальное давление (p_A), центральное венозное давление (p_B). Рассчитывали общее периферическое сопротивление $R = \frac{p_A - p_B}{Q}$, насосный коэффициент сердца $Q = \frac{Q}{p_B}$ и энергию сокращения $E = \frac{Q \cdot p_A}{t}$. В 10 опытах на фоне инфузии нитропруссид производили изменение общего объема крови в размере ± 5 и ± 10 мл/кг с целью определения инотропного состояния сердца. Для увеличения объема крови переливали полиглюкин. Методика снятия статических характеристик системы кровообращения при изменении объема крови описана в монографии [5].

Результаты и их обсуждение

В состоянии острого периода экспериментального инфаркта миокарда наблюдали существенные изменения функции сердца и системной гемодинамики по сравнению с нормой. Значительно снижались минутный объем крови (в среднем, на 35 %), энергия сокращений (на 48 %) и насосный коэффициент сердца (на 43 %). В восьми опытах из 12 наблюдали гипотензию, которая в первую неделю после перевязки коронарной артерии обычно была обусловлена снижением сердечного выброса. Частота сердечных сокращений в этот период инфаркта (особенно в первые двое суток) была, как правило, повышена; часто наблюдали неэффективные сердечные сокращения, аритмии.

Изменения показателей центральной гемодинамики под влиянием инфузии нитропруссид натрия представлены в таблице. Следует отметить, что установившийся режим гемодинамики при инфузии нитропруссид наступал очень быстро: через 1—2 мин после начала введения, и столь же быстро происходило возвращение показателей к ис-

Изменение показателей центральной гемодинамики под влиянием инфузии нитропруссид натрия

Показатель	Норма ($M \pm m$)		
	контроль	инфузия нитропруссид	Δ , %
p_A , мм рт. ст.	$116,0 \pm 2,5$	$97,6 \pm 2,6$	$-15,9 \pm 1,1$
гПа	$154,6 \pm 3,3$	$130,1 \pm 3,4$	$P < 0,001$
p_B , мм вод. ст.	$72,0 \pm 2,4$	$54,2 \pm 1,8$	$-24,9 \pm 1,4$
гПа	$7,2 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,2$	$P < 0,001$
Q , л/мин	$4,0 \pm 0,12$	$4,16 \pm 0,12$	$3,1 \pm 1,3$
			$P < 0,4$
f , уд/мин	$109,5 \pm 4,7$	$138,3 \pm 5,4$	$27, \pm 2,6$
			$P < 0,001$
a , $\frac{cm^3}{mm \text{ рт. ст.} \cdot c}$	$13,4 \pm 0,6$	$17,8 \pm 3,4$	$32,8 \pm 3,4$
$\frac{cm^3}{gPa \cdot c}$	$10,1 \pm 0,4$	$13,3 \pm 2,6$	$P < 0,001$
R , $\frac{mm \text{ рт. ст.} \cdot st \cdot kg}{cm^3}$	$35,8 \pm 1,5$	$27,9 \pm 1,6$	$-23,2 \pm 2,6$
$\frac{gPa \cdot c \cdot kg}{cm^3}$	$47,7 \pm 1,9$	$37,2 \pm 2,1$	$P < 0,01$
E , Вт	$0,56 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$	$-30,7 \pm 3,1$
			$P < 0,001$

Показатель	Инфаркт миокарда ($M \pm m$)		
	контроль	инфузия нитропруссид	Δ , %
p_A , мм рт. ст.	$96,2 \pm 1,9$	$80,9 \pm 2,1$	$-15,9 \pm 1,4$
гПа	$128,2 \pm 2,5$	$107,8 \pm 2,7$	$P < 0,001$
p_B , мм вод. ст.	$81,6 \pm 4,9$	$52,5 \pm 3,7$	$-34,8 \pm 3,9$
гПа	$8,2 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,4$	$P < 0,001$
Q , л/мин	$2,6 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$21,8 \pm 2,3$
			$P < 0,02$
f , уд/мин	$130,5 \pm 3,8$	$142,5 \pm 8,6$	$9,1 \pm 4,7$
			$P < 0,3$
a , $\frac{cm^3}{mm \text{ рт. ст.} \cdot c}$	$7,6 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,6$	$50,3 \pm 8,2$
$\frac{cm^3}{gPa \cdot c}$	$5,7 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,4$	$P < 0,001$
R , $\frac{mm \text{ рт. ст.} \cdot c \cdot kg}{cm^3}$	$38,7 \pm 1,1$	$28,0 \pm 1,0$	$-27,5 \pm 3,1$
$\frac{gPa \cdot c \cdot kg}{cm^3}$	$51,6 \pm 1,5$	$37,3 \pm 1,3$	$P < 0,001$
E , Вт	$0,29 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,03$	$-13,6 \pm 1,2$
			$P < 0,001$

ходному уровню после прекращения инфузии. При сравнении действия нитроприда и раствора нитропруссиды, приготовленного в нашей лаборатории, мы получили полное не только качественное, но и количественное совпадение реакций центральной гемодинамики на введение этих препаратов с одинаковой скоростью [8].

Как видно из таблицы, под влиянием нитропруссиды натрия в состоянии острого периода инфаркта миокарда существенно возрастал минутный объем крови, в то время как в норме увеличение минутного объема было статистически незначимо. Как у здоровых собак, так и

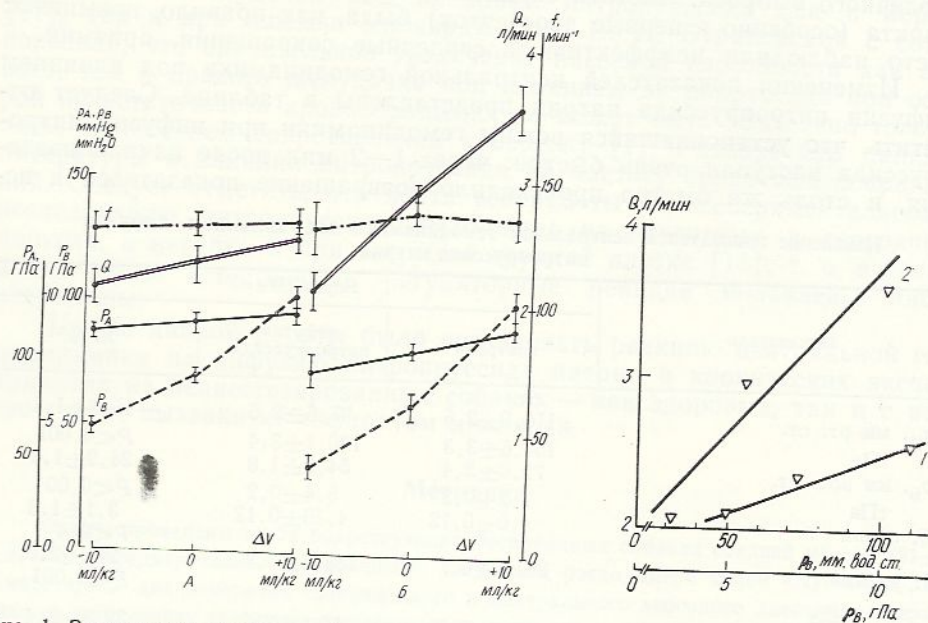


Рис. 1. Зависимость показателей центральной гемодинамики от объема крови в остром периоде экспериментального инфаркта миокарда: А — до инфузии нитропруссиды натрия, Б — на фоне инфузии нитропруссиды натрия в дозе 3 мг/кг в минуту, P_A — среднее артериальное давление, P_B — центральное венозное давление, Q — минутный объем крови, f — частота сердечных сокращений.

Рис. 2. Кривые функции сердца, полученные при нагрузке объемом до инфузии нитропруссиды натрия (1) и на фоне его инфузии (2). Обозначения те же, что и на рис. 1.

у собак с инфарктом миокарда инфузия нитропруссиды вызывала снижение общего периферического сопротивления. Насосный коэффициент сердца возрастал, особенно существенно (на 50,3 %) — при инфаркте. Среднее артериальное давление обычно снижалось (в среднем на 15,9 %); однако в некоторых опытах на здоровых животных оно оставалось на неизменном уровне или снижалось незначительно. Энергия сокращения сердца под влиянием нитропруссиды снижалась: у здоровых животных в среднем на 30,7 %, у собак с инфарктом — на 13,6 %. Меньшая мера снижения энергии сокращения при инфаркте объясняется тем, что в этих случаях наряду со снижением сопротивления выбросу происходит значительное увеличение ударного объема.

В норме при инфузии нитропруссиды, как правило, наблюдали рефлекторное учащение сердечного ритма (в среднем частота увеличивалась на 27,2 %), в то время как у животных с острым инфарктом в первые — третьи сутки после перевязки коронарной артерии рефлекторная тахикардия не возникала или была слабо выражена. По мере выздоровления собаки от инфаркта миокарда чувствительность барорефлекторных механизмов восстанавливалась и реакция частоты сердечных сокращений становилась более выраженной.

Сравнивая данные, полученные при исследовании здоровых животных и животных с экспериментальным инфарктом, мы видим, что

при инфаркте миокарда нитропруссид вызывает более существенные изменения центральной гемодинамики. Особенно это касается влияния на сердечный выброс и на насосный коэффициент сердца. Результаты наших исследований подтверждают выводы других авторов [2—4, 7, 10, 12, 14] о благоприятном действии нитропруссида натрия на центральную гемодинамику при остром инфаркте миокарда и показывают, что в этом процессе играет большую роль улучшение насосной функции сердца.

Влияние нитропруссида на насосную функцию сердца, ослабленного инфарктом, особенно четко выявляется в опытах с изменением общего объема крови. На рис. 1 представлены зависимости показателей центральной гемодинамики от объема крови, полученные на фоне инфузии нитропруссида и без него. Из рисунка видно, что при инфузии нитропруссида сердце работает на новом, более высоком инотропном уровне. Если до инфузии нитропруссида сердце находилось на плато кривой Старлинга и почти не повышало своей производительности при увеличении объема крови и соответственном росте центрального венозного давления, то при инфузии нитропруссида мы видим ярко выраженную гетерометрическую саморегуляцию работы сердца. По зависимостям среднего артериального давления и частоты сокращений сердца от изменений общего объема крови видно, что в состоянии острого периода инфаркта миокарда как до инфузии нитропруссида натрия, так и на ее фоне подавлен характерный для нормы барорефлекторный процесс регуляции артериального давления — механизм, в норме оказывающий значительное влияние на проявление гетерометрической саморегуляции (закона Старлинга) [5]. Таким образом, зависимость сердечного выброса от притока выступает здесь в чистом виде, и по кривой функции желудочка можно судить о сократительной активности сердца. Мы видим, что под влиянием нитропруссида эта кривая сдвигается влево и угол наклона ее растет (рис. 2). Повышение производительности сердца происходит в данном случае (при изменении объема крови) на фоне повышенной гемодинамической нагрузки: растет не только приток, но и артериальное давление. Это свидетельствует о том, что механизм повышения сократительной активности сердца при действии нитропруссида связан не только с «разгрузкой» сердца. В норме положительное инотропное влияние нитропруссида также имеется (о чем свидетельствует возросший насосный коэффициент сердца), но оно выражено слабее. В норме прямое действие нитропруссида перекрывается, сглаживается вторичными (рефлекторными) влияниями.

Исходя из полученных данных, мы не считаем, что единственной причиной повышения насосной способности сердца под влиянием нитропруссида является снижение сопротивления выбросу желудочка. Возможно, что нитропруссид натрия не оказывает прямого инотропного влияния на миокард (оно не обнаружено на папиллярной мышце) [12]. Мы предполагаем, что инотропный эффект нитропруссида обусловлен, главным образом, его влиянием на коронарный кровоток. По данным ряда авторов, нитропруссид очень существенно снижает сопротивление коронарных сосудов — в значительно большей мере, чем общее периферическое сопротивление [13, 17, 18] и, соответственно, увеличивает коронарный кровоток. При этом возрастает кровоснабжение как ишемизированных, так и неишемизированных участков миокарда за счет расширения местных артериол [11, 13]. Можно полагать, что увеличение коронарного кровотока под влиянием нитропруссида является не менее важным фактором повышения насосной функции сердца, чем снижение постнагрузки.

Существенным является вопрос об уровне артериального давления при действии нитропруссида натрия. Мы не можем согласиться с утверждением некоторых авторов, что критерием эффективности нитропруссида является снижение артериального давления на 20—30 % [6]. При тщательно подобранной скорости инфузии можно получить

благоприятный гемодинамический эффект при небольшом снижении артериального давления и даже при неизменном его уровне. Вызываемое нитропруссидом снижение периферического сопротивления и вслед за ним — среднего артериального давления приводит к рефлекторному повышению сократительной способности и частоты сокращений сердца, возрастанию минутного объема крови, в результате чего среднее артериальное давление может оставаться неизменным. Возможность поддержания артериального давления в пределах физиологической нормы имеет очень большое практическое значение, т. к. в противном случае может возникнуть угроза усиления ишемии из-за снижения перфузионного давления.

Выводы

1. Инфузия нитропруссида в дозе 3—4 мкг/кг·мин вызывает у здоровых неанестезированных животных и у животных с экспериментальным инфарктом миокарда существенное снижение общего периферического сопротивления и повышение насосной функции сердца.
2. При инфузии нитропруссида наблюдается повышение сократительной активности ишемизированного сердца. Кривая функции сердца сдвигается вверх и влево и угол ее наклона увеличивается.
3. В состоянии острого инфаркта миокарда, под влиянием нитропруссида наблюдается значительное увеличение сердечного выброса, в то время как в норме минутный объем практически не меняется. В норме прямое действие нитропруссида на гемодинамику сглаживается рефлекторными влияниями.
4. У здоровых животных при действии нитропруссида наблюдается рефлекторное учащение сердечного ритма. В период острого инфаркта миокарда барорефлекторная реакция сердечного ритма, как правило, подавлена. По мере выздоровления собаки от инфаркта происходит восстановление барорефлекторной реакции на инфузию нитропруссида.

L. S. Aleev, S. A. Patskina, O. I. Lissova,
T. E. Kochetenko, B. A. Beregovsky

EFFECT OF SODIUM NITROPRUSSIDE ON CENTRAL HEMODYNAMICS IN THE HEALTHY STATE AND IN ACUTE PERIOD OF THE MYOCARDIAL INFARCTION

Circulatory effects of sodium nitroprusside were studied in chronic experiments on healthy conscious dogs and on dogs with experimentally induced acute myocardial infarction. Cardiac output, heart rate, arterial and central venous pressures were measured before and during infusion of sodium nitroprusside (3-4 $\mu\text{g/kg}$ per min). Circulatory reaction to nitroprusside infusion in both groups of animals was characterized by the reduction of total peripheral resistance and central venous pressure and by significant elevation of cardiac contractility. The late effect was especially pronounced in dogs with myocardial infarction. A significant rise of cardiac output was registered in this group. Reflex tachycardia was found in normal dogs, but in dogs with myocardial infarction this effect was either absent or small. The results suggest a positive inotropic influence of sodium nitroprusside on ischemic myocardium.

Institute of Cybernetics, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Бураковский В. И., Лищук В. А., Стороженко И. Н. Первые результаты применения математических моделей и методов идентификации для лечения острых расстройств кровообращения // Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 8.— С. 18—32.
2. Вахляев В. Д., Померанцев Е. В., Аллилуев И. Г. и др. Применение периферических вазодилататоров и адренергических блокаторов в остром периоде инфаркта миокарда (гемодинамические и метаболические аспекты) // Кардиология.— 1983.— № 9.— С. 32—37.
3. Грацианский Н. А., Карпов Ю. А., Руда М. Я. Применение сосудорасширяющих средств для лечения острой сердечной недостаточности // Там же.— 1980.— № 10.— С. 25—31.

4. Евдокимов В. В. Активные сосудорасширяющие средства в остром периоде инфаркта миокарда // Диагностика и лечение острого инфаркта миокарда и его осложнений.— М., 1982.— С. 18—22.
5. Лиссова О. И., Палец Б. Л., Береговский Б. А. Регуляция кровообращения. Экспериментальные и математические исследования.— Киев: Наук. думка, 1977.—157 с.
6. Мареев В. Ю., Наумов В. Г. Применение нитропруссид натрия для лечения тяжелой сердечной недостаточности // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центр АМН СССР.— 1980.— № 1.— С. 70—75.
7. Орлов В. Н., Гайдукова Н. И., Радзевич А. Э., Соловьева Ф. В. Применение нитропруссид натрия у больных острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью // Кардиология.— 1984.— № 4.— С. 26—29.
8. Пацкина С. А., Лиссова О. И. Сравнительное изучение действия нитропруссид натрия и его аналога препарата «Ниприд» на центральную гемодинамику при инфаркте миокарда // Фармакологическая коррекция кислородзависимых патологических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. симпозиум.— М., 1984.— С. 140—141.
9. Татишвили Н. И., Чхаидзе З. К., Курашвили Р. Б. и др. Гемодинамические сдвиги при лечении нитропруссидом натрия больных с застойной сердечной недостаточностью // Кардиология.— 1983.— № 7.— С. 28—31.
10. Толпекин В. Е., Евдокимов В. В. Нитроглицерин, нитропруссид натрия и внутриаортальная контрпульсация при остром инфаркте миокарда // Там же.— 1981.— № 1.— С. 27—31.
11. Capurro N. L., Kent K. M., Epstein S. E. Comparison of nitroglycerin, nitroprusside and phenolamine, induced changes in coronary collateral function in dogs // J. Clin. Invest.— 1977.— 60, N 2.— P. 295—301.
12. Chatterjee K., Parmley W. W., Ganz W. et al. Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction // Circulation.— 1973.— 48, N 6.— P. 1183—1193.
13. Copal M., Neill W., Oxendine I. M. Effects of nitroprusside on myocardial blood flow in acute regional coronary ischaemia in conscious dogs with and without left ventricular distention // Cardiovasc. Res.— 1983.— 17, N 5.— P. 267—273.
14. Franciosa J. A., Guiha N. H., Limas C. J. et al. Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction // Lancet.— 1972.— 1, N 7752.— P. 650—654.
15. da Luz P. L., Forrester J. S., Wyatt H. L. et al. Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium // Circulation.— 1975.— 52, N 3.— P. 400—407.
16. Miller R. R., Vismara L. A., Zelis R. et al. Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease. Effect on peripheral vascular resistance and venous tone and on ventricular volume, pump and mechanical performance // Ibid.— 51, N 2.— P. 328—336.
17. Pagani M., Vatner S. F., Braunwald E. Hemodynamic effects of intravenous sodium nitroprusside in the conscious dog // Ibid.— 1978.— 57, N 1.— P. 144—151.
18. Rowe G. G., Henderson R. H. Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside // Amer. Heart J.— 1974.— 87, N 1.— P. 83—87.

Ин-т кибернетики АН УССР, Киев

Поступила 11.07.85

УДК 612.172

Ю. Л. Проценко, В. С. Мархасин, В. Я. Изаков, Ф. А. Бляхман

ОЦЕНКА СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА В АУКСОТЕНИЧЕСКОМ РЕЖИМЕ СОКРАЩЕНИЙ

Сократимость миокарда обычно оценивают по кривой «сила — скорость» [2, 3]. Эту зависимость получают либо методом постнагрузочных сокращений [16], либо методом быстрого высвобождения [15]. Установлено, что ни один из них не позволяет корректно получить параметры связи «сила — скорость». Это обусловлено тем, что при таких подходах в полной мере не учитывается переменный ход активации сократительных белков, изменение длины саркомеров в ходе укорочения, инактивирующий эффект деформации [2, 3, 13]. Кроме того, изотонический режим сокращений не соответствует характеру механического нагружения миокарда в интактном сердце ввиду наличия импеданса сосудистого русла.

Цель данного исследования состояла в разработке подхода к оценке сократимости миокарда в режиме с физиологической последовательностью механических нагрузок.

Методика

Эксперименты выполнены на изолированных трабекулах правого желудочка сердца кошки, длиной 3—5 мм и площадью поперечного сечения до 0,4 мм². Трабекулы извлекали из сердец наркотизированных фторотаном животных. Препарат фиксировали одним концом к датчику силы, другим — к сервосистеме. Использовался модифицированный раствор Кребса. При аэрации карбогеном pH раствора — 7,2. Стимуляцию проводили полем через массивные платиновые электроды, сверхпороговыми импульсами длительностью 5 мс и частотой 20 мин⁻¹. Эксперименты выполнены при 27°C ± 0,5°C.

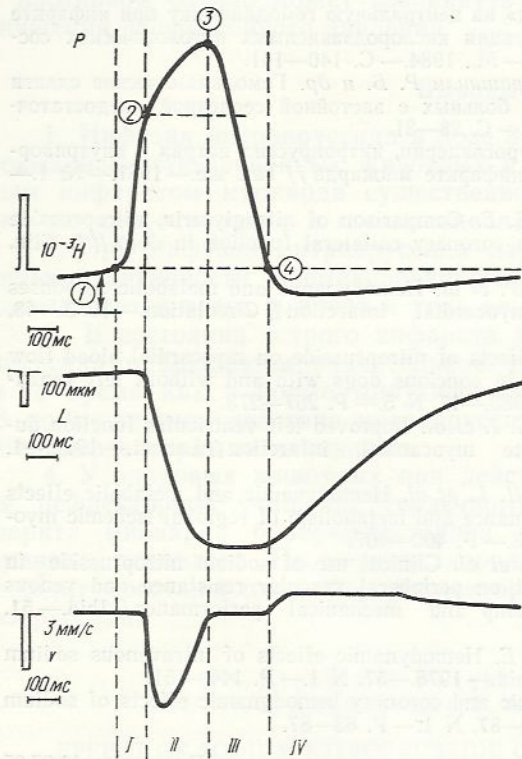


Рис. 1. Пример экспериментальной записи механического напряжения (P), длины (L) и скорости укорочения (V) изолированной мышцы сердца в физиологическом режиме механических нагрузок, при межпульсном интервале $T=3,0$ с, $t^{\circ}=27^{\circ}\text{C}$. Трабекула правого желудочка кошки.

I—IV — соответствуют фазам сердечного цикла (изоволюмического напряжения, выброса, изоволюмического расслабления и диастолического наполнения): 1 — напряжение преднагрузки (соответствует конечнодиастолическому давлению), 2 — напряжение, при котором начинается укорочение (соответствует диастолическому давлению в аорте), 3 — конечнодиастолическое напряжение (соответствует конечнодиастолическому давлению), 4 — напряжение, которое соответствует давлению открытия клапана между предсердиями и желудочками.

Подробное описание установки для задания физиологического режима механического нагружения было дано ранее [1]. Устройство позволяло изучать механическую активность миокарда в условиях, максимально приближенных к условиям нагружения сердечной мышцы в интактном сердце. При этом имела возможность моделировать уровень «конечнодиастолической длины» — $L_{к.д.}$, «давление открытия клапана» — $P_{к.}$, размер «сосудистого импеданса» — $P_{и.}$, скорость и форму «диастолического наполнения».

На рис. 1 представлена экспериментальная запись изменения длины L и силы P в физиологическом режиме механического нагружения (цифрами обозначены фазы, соответствующие фазам сердечного цикла).

После предварительной адаптации (60 мин) в изометрическом режиме определялась зависимость «длина — сила». Для анализа брали только те препараты, в которых соотношение пассивной и активной силы при $L=L_{\max}$ было не более 10 %. После достижения максимальной физиологической длины $L_{\max}$ переходили на физиологический режим нагружения. При этом механическую активность миокарда изучали как функцию $P_{и.}$ и $P_{к.}$. В этом режиме мышца укорачивается под грузом, равным $P_{и.}+P_{к.}$. Одновременно регистрировали силу, развиваемую мышцей, длину мышцы и мгновенную скорость ее изменения.

Обоснование метода оценки сократимости миокарда. В процессе укорочения мышцы число активированных мостиков непрерывно изменяется, как вследствие непрерывного изменения количества кальция, связывающегося с сократительными белками, так и вследствие непрерывно изменяющейся длины саркомера. Наличие переменной активации сократительных белков составляет основную трудность при оценке сократимости миокарда в одиночном цикле.

Наше основное предположение состоит в том, что характеристическая кривая «сила — скорость» является свойством одиночного мостика. Тогда активация, определяющая число мостиков, включенных в развитие напряжения или укорочения, будет при данной нагрузке на мышцу определять нагрузку на единичный мостик. Образно говоря, мостик «не знает» ничего, кроме своей собственной нагрузки, которая и определяет скорость механо-химических процессов, а значит и скорость укорочения мышцы под данной нагрузкой.

Наш подход к оценке связи «сила — скорость» состоит в том, чтобы непрерывно учитывать эту переменную нагрузку на мостик и ставить ей в соответствие скорость

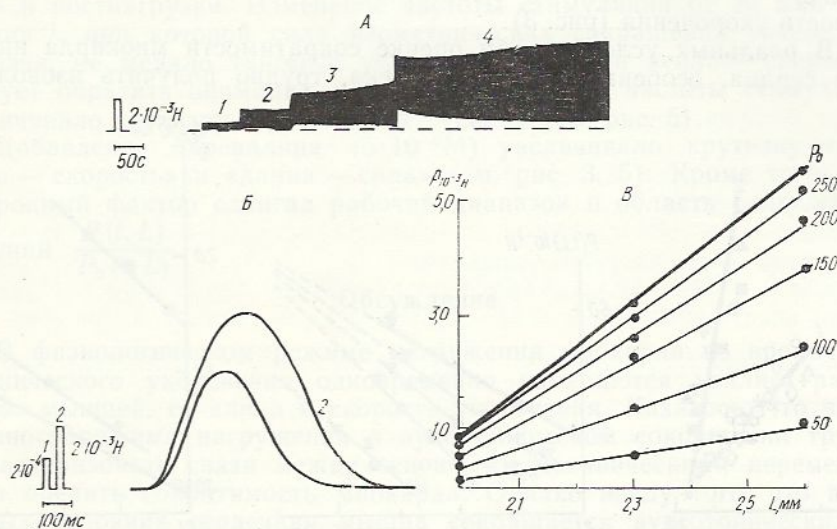


Рис. 2. Изометрические сокращения (А) при различных начальных длинах мышцы от L_0 (1) до $L_{\max}$ (4). Видно соотношение между пассивным и активно развиваемыми напряжениями; ход изометрических сокращений (Б) при L_0 (1) и $L_{\max}$ (2); связь «напряжение — начальная длина мышцы» для изометрических сокращений (В).

Цифрами обозначен характер этой связи для различных моментов времени изометрических сокращений при разных начальных длинах мышцы (семейство изохор). По горизонтали — начальная длина мышцы, по вертикали — активно развиваемая сила.

укорочения мышцы. Для этого необходимо определять ее «силовой потенциал» $P_0(t, L)$, который непрерывно изменяется в ходе сокращения и является мгновенной функцией активации сократительных белков кальцием и степени перекрытия нитей.

Мгновенное значение $P_0(t, L)$ следует отличать от обычно используемого в механике мышцы обозначения P_0 , которое соответствует максимальному значению усилия в изометрическом сокращении.

Для того чтобы определить связь «сила — скорость», характеризующую работу каждого мостика, необходимо для любого момента времени ауксотонического сокращения ставить в соответствие мгновенной скорости укорочения показатель нагрузки, приходящей на один мостик — $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$. В этом соотношении $P(t, L)$ — мгновенное значение силы, развиваемой мышцей в ауксотоническом сокращении, $P_0(t, L)$ — мгновенное значение силы изометрического сокращения, соответствующее тому же моменту времени от начала сокращения и той же длине мышцы, при которых измерены $P(t, L)$ и $v(t, L)$ в ауксотонических сокращениях. $P_0(t, L)$ характеризует количество активированных мостиков.

Результаты

На рис. 2 показаны изометрические сокращения при разных начальных длинах (А), суперпозиция, отражающая временной ход изометрических сокращений при длинах L близких к L_0 и $L_{\max}$ (Б), а также график зависимости между начальной длиной и силой изометрических сокращений мышцы в различные моменты времени от начала сокращения (В). Видно, что наклон линий, характеризующих связь «длина — сила», для различных изохор зависит от момента активации.

Далее рассчитываем показатель нагрузки на одиночный мостик $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$. Для этого в данный момент времени аусотонического сокращения определяем значение мгновенной силы $P(t, L)$ и мгновенной длины L . Затем на графике (см. рис. 2) для этих же значений длины и времени находим соответствующие значения $P_0(t, L)$.

В итоге, для получения связи «сила — скорость» для аусотонических сокращений, по горизонтали откладываем мгновенное значение $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$ и соответствующее этому моменту времени — мгновенное скорости укорочения (рис. 3).

В реальных условиях при оценке сократимости миокарда интактного сердца, особенно сердца человека, трудно получить изоволюми-

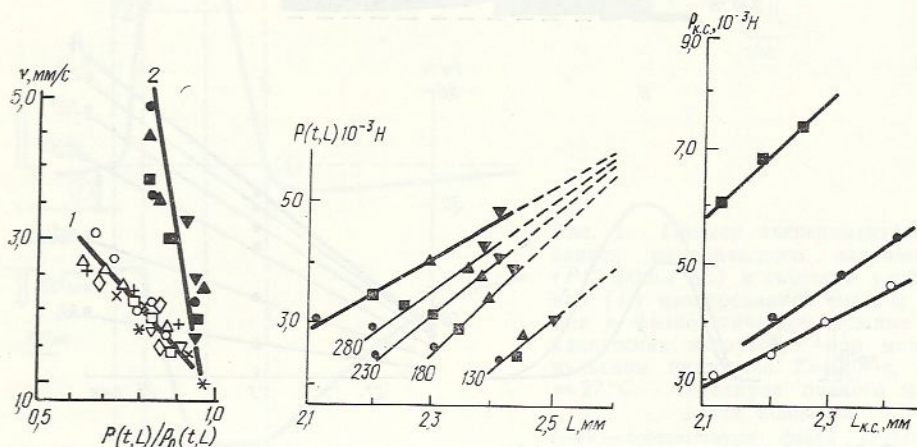


Рис. 3. Связь «сила — скорость» для аусотонических сокращений: 1 — нормальный раствор, 2 — раствор с адреналином.

Обозначения: $\circ$, ∇ , Δ , $\square$ — соответствует $P_K=0,29 P_0$ и P_H от 0,14—0,41 P_0 , $+$, $\times$, $*$ — соответствует $P_K=0,5 P_0$ и P_H от 0,11—0,25 P_0 , $\circ$, Δ , ∇ , $\square$, $+$, $\times$, $*$ — получены при $T=3,0$ с, $\diamond$, $\ominus$ — $T=1,5$ с, $\diamond$ — соответствует $P_K=0,3 P_0$ и $P_H=0,19 P_0$, $\ominus$ — соответствует $P_K=0,5 P_0$ и $P_H=0,12 P_0$. Зачерненные значки относятся к действию адреналина при различных P_K и P_H при $T=3,0$ с. По горизонтали — относительная нагрузка на каждый мостик $P(t, L)/P_0(t, L)$, по вертикали — скорость укорочения.

Рис. 4. Семейство изохор, полученных при аусотонических сокращениях.

Жирная линия — связь «конечносистолическая длина — сила». По горизонтали — мгновенная длина, по вертикали — мгновенное значение силы. Объяснения см. в тексте.

Рис. 5. Связь «конечносистолическое напряжение ($P_{K.c}$) — конечносистолическая длина ($L_{K.c}$)» мышцы.

Обозначения: $\circ$ — нормальный раствор, $T=3,0$ с, $\bullet$ — нормальный раствор, $T=1,5$ с, $\blacksquare$ — раствор с адреналином 5×10^{-6} моль/л, $T=3,0$ с.

ческие сокращения при разных значениях конечнодиастолического объема. Значительно проще получать аусотонические сокращения сердца при различных значениях пред- и постнагрузки. Поэтому рационально для оценки сократимости миокарда использовать второй способ определения $P_0(t, L)$.

Задавая различные постнагрузки, для определенных моментов времени аусотонических сокращений строили зависимость «длина — сила» (рис. 4). Для получения значений $P_0(t, L)$ в разные моменты времени экстраполировали прямые до пересечения с перпендикуляром, восстановленным из точки $L=L_{\max}$. Сечение семейства прямых «длина — сила» при $L=L_{\max}$ приблизительно соответствует величинам изометрического напряжения в разные моменты времени. При таком подходе, когда $L=L_{\max}$, отношение силы в любой момент времени к P_0 (где P_0 — максимальная сила изометрического сокращения) назовем «фактором активации» α .

Чтобы получить величину $P_0(t, L)$ для любой произвольной длины, необходимо значение силы на стационарной зависимости «конеч-

носистолическая длина — конечносистолическая сила» (рис. 5) умножить на найденный фактор активации α . Далее построение зависимости «сила — скорость» аналогично для первого способа.

Связь «сила — скорость» была определена для ауксотонических сокращений при разных значениях преднагрузки и P_k , P_n . Видно (см. рис. 3), что все точки лежат вблизи одной прямой. Иными словами,

тангенс угла наклона в координатах v и $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$ не зависит от пред- и постнагрузки. Изменение частоты стимуляции от 20 мин⁻¹ до 40 мин⁻¹, при которой сила изометрических сокращений возросла в 1,5 раза, не меняло тангенса угла наклона связи «сила — скорость». Следует обратить внимание, что такое изменение частоты стимуляции увеличивало крутизну связи «длина — сила» (см. рис. 5).

Добавление адреналина ($5 \cdot 10^{-6} M$) увеличивало крутизну связи «сила — скорость» и «длина — сила» (см. рис. 3, 5). Кроме того, этот инотропный фактор сдвигал рабочий диапазон в область больших от-

ношений $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$.

Обсуждение

В физиологическом режиме нагружения миокарда во время ауксотонического укорочения одновременно изменяются усилие, развиваемое мышцей, ее длина и скорость укорочения. Казалось, что ввиду сложного режима нагружения в ауксотоническом сокращении трудно охарактеризовать связи между основными механическими переменными и оценить сократимость миокарда. Однако ввиду того, что в реальных условиях сердечная мышца сокращается ауксотонически, необходимо оценивать сократимость миокарда именно в этом режиме.

С нашей точки зрения, в процессе сокращения вследствие переменной активации непрерывно меняется число активированных мостиков. Поэтому нагрузка, приходящая на один мостик, будет определяться соотношением между числом мостиков и грузом, под которым происходит укорочение. Естественно считать, что связь «сила — скорость» является характеристикой механических процессов каждого мостика. Следовательно, задача сводилась к определению нагрузки на мостик в процессе сокращения в условиях переменной активации. Это значит, что для каждого момента времени необходимо вычислять число активированных мостиков, поднимающих груз $P_0(t, L)$. Мерой $P_0(t, L)$ может являться изометрическое напряжение, развиваемое мышцей в данный момент времени и при данной длине. На самом деле не очевидно, что число мостиков не зависит от груза. Однако, как показано в работе [12], число активированных мостиков при переходе от изометрического режима к изотоническому под нулевой нагрузкой уменьшалось на 40 %. В условиях ауксотонических сокращений, когда скорости укорочений далеки от максимальной ($v_{\max}$), зависимостью числа мостиков от груза можно пренебречь. Следовательно, число мостиков в каждый момент времени сокращения определяется только степенью активации и мгновенной длиной, а соотношение $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$ — есть мера относительной нагрузки на мостик.

Используя данный подход, получена связь «сила — скорость» для ауксотонических сокращений (см. рис. 3). Отметим, что имитируя режим реального нагружения миокарда стенки желудочка (меняя «давление открытия клапана» и «импеданс»), оказалось, что диапазон относительных нагрузок на мостик $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$ является достаточно узким и составляет 0,7—1,0. Кроме того, видно, что в данном диапазоне связь «сила — скорость», независимо от условий механического нагружения, близка к линейной, а тангенс угла наклона этой прямой не зависит от пред- и постнагрузки. Это обстоятельство позволяет считать,

что тангенс угла наклона $P-v$ связи может служить индексом сократимости миокарда.

Наклон прямой связи «сила — скорость» не зависел и от изменения частоты стимуляции. С другой стороны, добавление адреналина резко увеличивало крутизну этой связи и еще более сужало рабочий диапазон

$$\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}.$$

Линейность связи «сила — скорость» не является неожиданно. Так, в ряде работ [3, 7, 11] показано существенное отклонение этой связи от гиперболической при $P > 0,7P_0$. Линейный характер связи «сила — скорость» для ауксотонических сокращений естественно облегчает ее использование в качестве индекса сократимости. В отличие от данных других авторов [5, 6, 8], у которых параметры связи «сила — скорость» зависели от частоты стимуляции и внеклеточной концентрации кальция, в нашем случае наклон $P-v$ связи не зависел от этих факторов.

Возможное объяснение этого факта состоит в том, что в данных условиях увеличение частоты стимуляции (или $[Ca]_o$), повышая уровень активации, не влияет на АТФазную активность актомиозина. Поскольку при построении связи «сила — скорость» изменение активации учи-

тывалось новым отношением $\frac{P(t, L)}{P_0(t, L)}$, то влияние активации при увеличении частоты стимуляции фактически сводилось к уменьшению нагрузки на мостик и соответственно увеличению скорости укорочения, при неизменности параметров «сила — скорость».

Легко понять, почему другие авторы [5, 6, 8, 9] при построении $P-v$ связи даже в нормированном виде, получали увеличение скорости укорочения при любом данном грузе и увеличение v_{max} . Это связано с тем, что при большей активации в каждый момент сокращения растет мгновенное значение $P_0(t, L)$. Подчеркнем, что инвариантность угла наклона связи «сила — скорость» относительно изменения частоты стимуляции является дополнительным преимуществом данного индекса сократимости миокарда.

В то же время, как видно на рис. 3, этот индекс высоко чувствителен к адреналину. Относительно эффекта катехоламинов известно, что они не только увеличивают уровень активации, но и повышают скорость работы актомиозиновой АТФазы [4, 14].

Данный индекс сократимости, характеризуя работу единичного мостика, не дает информации об изменениях уровня активации. О сдвигах активации можно судить по связи «длина — сила» (см. рис. 5). Наши данные согласуются с результатами других авторов [17] о том, что связь «конечносистолическая длина — сила», полученная по ауксотоническим сокращениям, является линейной, а ее наклон увеличивается при действии положительных инотропных факторов [15]. По нашим данным связь «конечносистолическая длина — сила» не зависит от преднагрузки и характера нагружения.

Таким образом, сократимость миокарда характеризуется параметрами зависимостей «сила — скорость» и «длина — сила».

С практической точки зрения важно отметить, что наш метод позволяет разделить недостаточность миокарда на два типа — первый, связанный с недостаточной активацией сократительных белков, что должно выражаться в уменьшении крутизны связи «длина — сила» и второй, обусловленный изменением (например, уменьшением) скорости гидролиза АТФ актомиозином. В последнем случае меняется другая связь — «сила — скорость».

Теперь перейдем к обсуждению источников ошибок и ограничений данного метода оценки сократимости миокарда. 1. В наших экспериментах использовались препараты миокарда с низким значением пассивного напряжения ($P_{пасс.}/P_{акт.} \leq 0,1$) и, следовательно, высокий диастолической податливостью. Поэтому, можно было пренебречь вкладом

параллельного упругого элемента. При низкой диастолической податливости миокарда нагрузка на kontrakтивный элемент будет дополнительно определяться не только перекрытием толстых и тонких нитей саркомеров и уровнем активации, но и переменной нагрузкой, обусловленной изменением длины параллельного упругого элемента. 2. Следующий источник ошибок — неточное определение мгновенных значений $P_0(t, L)$ по изометрическим сокращениям вследствие наличия внутреннего укорочения мышцы. Это вносит ошибку при определении мгновенной длины kontrakтивного элемента и занижает значения $P_0(t, L)$ вследствие инактивирующего влияния внутреннего укорочения. Аналогичная проблема наблюдается и при аусотонических сокращениях препаратов миокарда, связанная с неточной оценкой длины kontrakтивного элемента.

Подчеркнем, что ошибка в определении длины, связанная с внутренним укорочением, при сопоставлении изометрических и аусотонических сокращений, вероятно, невелика, поскольку внутренне укорочение наблюдается в обоих режимах. В интактном сердце ввиду существенно большей жесткости последовательного упругого элемента [2] вклад этого фактора должен быть существенно меньше, чем в препаратах изолированного миокарда. 3. Как известно [3], в области длин от L_0 до $L_{\max}$ связь «длина — сила» для изометрических сокращений не линейна. Однако при длинах меньше $0,95 L_{\max}$ эта зависимость имеет линейный участок. В этом же диапазоне длин связь «конечнодиастолическая длина — сила» для аусотонических сокращений также линейна. Поэтому корректное использование индексов сократимости правомочно именно в этом диапазоне, который совпадает с физиологическим. 4. При любом способе определения связи «сила — скорость» и «длина — сила» наблюдается деактивирующий эффект деформации, а степень деактивации варьирует от используемого метода [3]. Так, при быстром высвобождении инактивация выражена больше, чем при медленном [10]. Эффект деактивации снижает скорость укорочения. Возможно, когда миокард сокращается аусотонически, феномен деактивации выражен значительно слабее вследствие того, что существует обратная связь между скоростью укорочения и постнагрузкой. Таким образом, аусотоническое укорочение в отношении деактивации ближе к сокращениям при медленном высвобождении под относительно высокими постнагрузками. Об этом, по-видимому, свидетельствует совпадение связи «конечносистолическая длина — сила» аусотонических сокращений со связью «длина — сила» изометрических сокращений. В любом случае феномен деактивации, который наблюдается при аусотонических сокращениях, уже учитывается в соотношении конечносистолической длины и конечносистолической силы.

В качестве оценки мгновенного значения $P_0(t, L)$ в ходе аусотонического укорочения было использовано мгновенное значение силы изометрического сокращения при данной длине мышцы в данный момент времени, соответствующее этому же моменту времени аусотонического сокращения. Однако трудно рассчитывать, что в условиях интактного сердца можно получить изометрические (изоволюмические) сокращения при разных начальных длинах (конечнодиастолических объемах). Поэтому для оценки $P_0(t, L)$ был использован второй подход. Для этого строилось семейство прямых связи «длина — сила» для разных моментов времени аусотонического сокращения (см. рис. 4). Использование этого способа для оценки $P_0(t, L)$ менее корректно, так как активация оценивается только при длине $L_{\max}$. Поэтому приходится допускать, что активация не зависит от длины, что в общем случае неверно. Однако в том диапазоне нагрузок (физиологическом), которые наблюдались в аусотонических сокращениях, ошибка в оценке $P_0(t, L)$ невелика (в пределах 10 %). Параметры связи «сила — скорость», построенной этими методами, совпадают.

Предложенный подход можно использовать для оценки сократи-

мости миокарда целого сердца. Для этого необходимо одновременно регистрировать внутрижелудочковое давление (или же с учетом геометрии желудочка — напряжение стенки) и объем или длину сегмента миокарда желудочка в ходе сердечного цикла, а также скорость укорочения сегмента. Такие циклы нужно зарегистрировать при разных значениях давления открытия клапана или при разных значениях импеданса сосудистого русла.

Yu. L. Protsenko, V. S. Markhasin, V. Ya. Izakov, F. A. Blyakhman

THE ESTIMATION OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN AUXOTONIC REGIMEN OF CONTRACTIONS

The contractility of the isolated myocardium from the right ventriculum of a cat was investigated in auxotonic regimen. It was supposed that the shortening velocity is determined by the load normalized on one crossbridge. A procedure of account (during the contraction) of the load distributed on the crossbridge with consideration of variable activation and instant muscle length was suggested on the basis of this assumption. Index of myocardial contractility independent of mechanical conditions was suggested as a result of analysis of auxotonic contractions.

Institute of Labour Hygiene and Professional Diseases, Sverdlovsk

1. Бляхман Ф. А., Изаков В. Я., Мих А. Д. Метод задания физиологического режима механического нагружения на изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла) // Физиол. журн. СССР.— 1984.—70, № 11.— С. 1581—1583
2. Григорян С. С., Изаков В. Я., Мархасин В. С. Проблема сократимости миокарда // Успехи физиол. наук.— 1983.—13, № 2.— С. 82—97.
3. Изаков В. Я., Иткин Г. П., Мархасин В. С. и др. Биомеханика сердечной мышцы.— М.: Наука, 1981.—325 с.
4. Четверикова Е. Ф., Изаков В. Я., Маевский Е. И. Адреналин и инотропия миокарда // Успехи физиол. наук.— 1976.—7, № 1.—67—93.
5. Brady A. J. Time and displacement dependence of cardiac contractility: Problems in defining the active state and force-velocity relations // Fed. Proc.— 1965.—24, N 8.— P. 1410—1420.
6. Brady A. J. Problems in the analysis of force-velocity relations in heart muscle // biology.— New York, 1972.— P. 71—87.
7. Brutsaert D. L. Force-velocity-length-time interrelationship of cardiac muscle // Physiological basis of starling's law of the heart.— Amsterdam; ASP, 1974.— P. 155—175.
8. Brutsaert D. L., Claes V. A., Sonnenblick E. H. Velocity of shortening of unloaded heart muscle and the length-tension relation // Circ. Res.— 1971.—29, N 1.— P. 63—75.
9. Edman K. A. P. The instantaneous force-velocity relationship as a index of contractile state in cardiac muscle // Hypertrophied heart.— Darmstadt, 1977.— P. 94—101.
10. Edman K. A. P. Depression of mechanical performance by active shortening during twitch and tetanus of vertebrate muscle fibres // Acta physiol. scand.— 1980.—109, N 1.— P. 15—26.
11. Edman K. A. P., Mulier L. A., Scubon-Mulieri B. Non-hyperbolic force-velocity relationship in single muscle fibres // Ibid.— 1976.—98, N 2.— P. 143—156.
12. Ferenczi M. A., Goldman Y. E., Simmons R. M. The dependence of force and shortening velocity on substrate concentration in skinned muscle fibres from *Rana temporaria* // J. Physiol.— 1984.—350, N 6.— P. 519—543.
13. Gordon D. G. Muscle mechanics // Circ. Res.— 1975.—36, N 1.— P. 236—237.
14. Katz A. M. Role of the contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in the response of the heart to catecholamines: an historical review // Adv. Cyclic Nucleotide Res.— 1979.—11, N 5.— P. 303—343.
15. Piene H., Covell J. W. A force-length-time relationship describes the mechanics of canine left ventricular wall segments during auxotonic contractions // Circ. Res.— 1981.—49, N 1.— P. 70—79.
16. Sonnenblick E. H. Mechanics of myocardial contraction // Myocardial cells: structure, function and modification / Ed by Briller S. A., Conn H. L.— Philadelphia: Univ. Pens. press, 1966.— P. 173—250.
17. Suga H., Saeki V., Sagawa K. End-systolic force-length relationship of nonexcised canine papillary muscle // Amer. J. Physiol.— 1977.—233, N 6.— P. H711—H717.

Свердл. ин-т гигиены труда и профзаболеваний

Поступила 27.06.85

КИСЛОРОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ИБС) ПРИ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

В патогенезе ИБС большую роль играют нарушения кислородного снабжения как миокарда, так и периферических тканей. Однако мера этих нарушений иногда бывает настолько слабо выражена, что не всегда диагностируется в состоянии покоя, но четко проявляется при повышенной энергетической потребности. Исследование нарушений напряжения кислорода в мышце при физической деятельности имеет важное значение как для выяснения механизмов развития тканевой гипоксии, так и для изучения особенностей кислородного обеспечения тканей у больных ИБС [1—5].

Мы исследовали кислородное и гемодинамическое обеспечение организма в условиях выполнения больными дозированной физической нагрузки в зависимости от тяжести ИБС.

Методика

Обследованы 125 больных ИБС (в возрасте 30—59 лет) с различной тяжестью заболевания. У 68 больных произведена ангиография коронарных сосудов по методу, описанному ранее [3]. Суммарное поражение артерий сердца (СПАС) определяли по методу Петросяна и Иоселиани (1976).

Все исследуемые были разделены на три класса по классификации функционального состояния больных ИБС. В I функциональный класс вошли 38 человек с высокой ($820 \pm 49,2$) или удовлетворительной ($690 \pm 48,2$) кгм/мин переносимостью физических нагрузок. Стенокардитические боли у них возникали несколько раз в месяц после значительной физической или нервно-эмоциональной нагрузки, продолжались не более 3 мин. Купированию боли способствовал переход к состоянию покоя; к нитроглицерину не прибегали. У 21 больного сосуды были извитыми или интактными.

Во II функциональный класс вошло 56 больных, у которых выявлена сниженная ($489,6 \pm 61,8$) кгм/мин толерантность к физической нагрузке. Приступы стенокардии у них возникали при обычных психоэмоциональных и физических напряжениях, иногда и в покое, в частности ночью. Для купирования приступа в большинстве случаев принимали нитроглицерин. В анализе 24 человек — мелко- и крупноочаговый инфаркт миокарда. 26 больным произведена коронарография. Из них СПАС (до 50 %) имели 19 человек, у остальных сосуды были интактными или извитыми.

III функциональный класс — больные с низкой ($250,0 \pm 10,0$) кгм/мин толерантностью к нагрузке. У них наблюдались частые приступы стенокардии в состояниях напряжения и покоя, которые не всегда купировались нитроглицерином. В этой группе обследовано 31 человек. У 19 из них — перенесенный инфаркт миокарда, часто повторный. СПАС (до 50 %) было у пяти больных, более 50 % — у 16.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей возрастом 27—51 г. с нормальной ЭКГ и отрицательной велоэргометрической пробой. Исследовали некоторые показатели транскapиллярного обмена (в основном энергетического): напряжение кислорода в артериальной и венозной крови, в тканях, скорость кровотока.

Определение напряжения кислорода и скорости кровотока в дельтовидной мышце плеча проведено на полярографе LP-7 (ЧССР) по методикам Березовского (1966) и Вогралика (1975). Напряжение кислорода в артериальной и венозной крови проводилось на Микро-Аструпе фирмы «Radiometer». Окислительно-восстановительные процессы в тканях оценивали по концентрации молочной и пировиноградной кислот по методу Barker и соавт. Тест с нагрузкой проводили на велоэргометре 380М фирмы «Elema — Siemens» в положении сидя. Характер нагрузки был ступенчато возрастающий, непрерывный, мощность на каждой последующей ступени увеличивалась на 25 Вт; продолжительность ступени — 5 мин. Критерием прекращения нагрузочной пробы служили ЭКГ и клинические признаки согласно рекомендациям ВОЗ (1973) и Института кардиологии ВКНЦ АМН СССР (1978). Параметры центральной гемодинамики определяли методом трансторакальной тетраполярной реографии на аппарате РПГ-2-02.

Результаты и их обсуждение

При исследовании характера изменений транскапиллярного обмена при дозированной физической нагрузке у лиц контрольной группы получены следующие результаты (табл. 1). В соответствии с увеличением нагрузки происходили соответствующие изменения центральной и периферической гемодинамики: ударный индекс повышался до $(46,0 \pm 2,1)$ мл/м² ($P < 0,02$), сердечный — до $(6,7 \pm 0,7)$ л/мин/м² ($P < 0,001$), мышечный кровоток на 100 г мышцы достоверно увеличивался до $(8,4 \pm 0,7)$ мл·мин⁻¹ ($P < 0,001$). Напряжение кислорода в артериальной и венозной крови, а также артерио-венозная разность по кислороду на высоте нагрузки были идентичны начальным показателям. Оставалось в пределах нормальных цифр и отношение лактата к пирувату ($P > 0,05$). Напряжение кислорода в мышечной ткани после велоэргометрии составило $(35,5 \pm 5,0)$ гПа, статистически не отличаясь от исходного уровня ($P > 0,05$), что свидетельствовало о хорошей регуляции кислородного гомеостаза в условиях резкой интенсификации тканевого дыхания.

Таблица 1. Некоторые показатели гемодинамики, окислительно-восстановительных процессов и газового состава крови и тканей у практически здоровых лиц при выполнении дозированной физической нагрузки ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	До физической нагрузки	После физической нагрузки	P^*
УИ, мл/м ²	$38,0 \pm 1,7$	$46,0 \pm 2,1$	$< 0,02$
СИ, л/мин/м ²	$2,59 \pm 0,17$	$6,7 \pm 0,7$	$< 0,001$
МК, мл/100 г/мин	$3,1 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,7$	$< 0,001$
paO_2 , гПа	$101,7 \pm 4,2$	$107,7 \pm 3,8$	$> 0,05$
pvO_2 , гПа	$57,3 \pm 4,2$	$57,0 \pm 3,7$	$> 0,05$
ptO_2 , гПа	$36,9 \pm 1,9$	$35,5 \pm 5,0$	$> 0,05$
$pa-v$, гПа	$43,0 \pm 3,5$	$45,3 \pm 3,4$	$> 0,05$
М/ПВК	$9,6 \pm 0,7$	$8,2 \pm 1,7$	$> 0,05$

P^* — достоверность различий между состояниями до и после физической нагрузки

На ранних стадиях развития атеросклеротического процесса у больных ИБС I функционального класса (табл. 2) не выявлены тканевые гипоксические сдвиги. Несмотря на интенсификацию обменных процессов в тканях при физической нагрузке, увеличение центральной (сердечный индекс в л/мин/м² с $2,33 \pm 0,28$ до $5,56 \pm 0,86$; $P < 0,01$ и ударный индекс в мл/м² с $34,2 \pm 1,8$ до $42,5 \pm 3,3$; $P < 0,05$) и периферической (мышечный кровоток (мл/100 г/мин) с $2,97 \pm 0,1$ до $8,3 \pm 1,1$; $P < 0,001$) гемодинамики являлось адекватным для их оксигенации. Работа на велоэргометре не приводила к накоплению недоокисленных продуктов в крови, о чем свидетельствовало отношение лактата к пирувату (до нагрузки $10,1 \pm 1,3$, после — $12,3 \pm 0,9$; $P > 0,05$). Напряжение кислорода в тканях у больных этой группы в покое составляло $(31,3 \pm 3,3)$ гПа, после велоэргометрии оно несколько снизилось до $(26,4 \pm 2,2)$ гПа, но статистически не отличалось от исходного уровня ($P > 0,05$). В артериальной крови напряжение кислорода достигало $(103,5 \pm 2,5)$ гПа, что было идентично показателям практически здоровых лиц ($P > 0,05$). В венозной крови напряжение кислорода было $(57,0 \pm 3,7)$ гПа, что также не отличалось от показателей в норме ($P > 0,05$). Артерио-венозная разница по напряжению кислорода составляла $(46,1 \pm 1,9)$ гПа ($P > 0,05$).

С прогрессированием атеросклероза у больных II и особенно III функционального класса изменение центральной и периферической гемодинамики во время физической нагрузки не в состоянии обеспечить возросшие метаболические потребности тканей. Так, ударный индекс

у больных III класса (см. табл. 2) на высоте нагрузки статистически не отличался от исходного уровня ($P > 0,05$). Также не претерпевал существенных изменений и сердечный индекс ($2,51 \pm 0,40$) л/мин/м²; $P > 0,05$). Мышечный кровоток после выполнения максимальной работы увеличился с ($1,7 \pm 0,1$) до ($3,6 \pm 0,06$) мл/100 г/мин, однако это было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($P < 0,001$) и у больных I класса ($P < 0,001$). Из-за несоответствия между доставкой кислорода и его запросами, в мышечной ткани резко возрастал анаэробный гликолиз, о чем свидетельствовало повышение отношения лактата к пировуату ($17,3 \pm 1,5$ и $25,6 \pm 1,2$; $P < 0,001$). Напряжение кислорода в тканях до выполнения дозированной физической нагрузки составляло ($23,1 \pm 1,6$) гПа, что достоверно ниже, чем в группе практически здоровых испытуемых ($P < 0,02$) или у больных I функционального класса ($P > 0,05$). На высоте нагрузки напряжение кислорода в тканях достоверно снизилось до ($17,4 \pm 1,9$) гПа; $P > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2. Некоторые показатели гемодинамики, окислительно-восстановительных процессов и газового состава крови и тканей у больных ИБС при выполнении дозированной физической нагрузки ($M \pm m$)

Изучаемый показатель	I функциональный класс		II функциональный класс		III функциональный класс	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
УИ, мл/м ²	$34,2 \pm 1,80$	$42,5 \pm 3,3$	$31,2 \pm 2,50$	$40,6 \pm 3,10$	$27,8 \pm 4,5$	$34,8 \pm 5,2$
	$P < 0,05$		$P < 0,05$		$P > 0,05$	
СИ, л/мин/м ²	$2,33 \pm 0,28$	$5,56 \pm 0,86$	$2,30 \pm 0,19$	$4,25 \pm 0,70$	$2,10 \pm 0,27$	$2,51 \pm 0,40$
	$P < 0,01$		$P < 0,01$		$P > 0,05$	
МК, мл/100 г/мин	$2,97 \pm 0,1$	$8,3 \pm 1,1$	$2,3 \pm 0,05$	$5,1 \pm 0,33$	$1,7 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,06$
	$P < 0,001$		$P < 0,001$		$P < 0,001$	
раО ₂ , гПа	$100,3 \pm 4,4$	$103,5 \pm 2,5$	$96,8 \pm 2,3$	$98,4 \pm 2,5$	$100,5 \pm 2,3$	$101,6 \pm 2,7$
	$P > 0,05$		$P > 0,05$		$P > 0,05$	
рвО ₂ , гПа	$57,2 \pm 3,6$	$57,0 \pm 3,7$	$54,4 \pm 4,2$	$46,7 \pm 1,5$	$47,3 \pm 2,2$	$47,1 \pm 2,4$
	$P > 0,05$		$P < 0,02$		$P > 0,05$	
ртО ₂ , гПа	$31,1 \pm 3,3$	$26,4 \pm 2,2$	$27,3 \pm 3,0$	$26,9 \pm 2,2$	$23,1 \pm 1,6$	$17,4 \pm 1,9$
	$P > 0,05$		$P > 0,05$		$P < 0,05$	
ра—в, гПа	$41,9 \pm 3,7$	$46,1 \pm 1,9$	$45,1 \pm 1,6$	$51,6 \pm 2,1$	$51,3 \pm 1,5$	$53,3 \pm 2,9$
	$P > 0,05$		$P < 0,05$		$P > 0,05$	
М/ПВК	$10,1 \pm 1,3$	$12,3 \pm 0,9$	$11,1 \pm 0,9$	$18,6 \pm 0,7$	$17,3 \pm 1,5$	$25,6 \pm 1,2$
	$P > 0,05$		$P < 0,001$		$P < 0,001$	

Примечание. P —достоверность различий между состояниями до и после физической нагрузки

Таким образом, у больных II и III функциональных классов, несмотря на увеличение мышечного кровотока, ухудшаются окислительно-восстановительные процессы в тканях, что свидетельствует о недостаточном снабжении тканей кислородом. В результате неадекватного гемодинамического обеспечения тканей кислородом в ответ на физическую нагрузку развивается циркуляторная форма гипоксии, максимальной выраженная у больных III функционального класса.

При анализе полученных полярограмм можно отметить, что в контрольной группе реакция напряжения кислорода в мышце на стандартную нагрузку (50 Вт) протекала однотипно, в одну фазу, о чем свидетельствовали стабильные цифры на всем протяжении исследования. Это говорит о полном обеспечении кислородом возросших потребностей мышечной ткани при дозированных физических нагрузках.

У больных ИБС эта же реакция характеризовалась следующими двумя типами полярограмм: 1-й тип — стабильные цифры на всем протяжении выполнения нагрузки (эта реакция наблюдалась преимущественно у лиц, у которых пороговая мощность превышала 100 Вт); 2-й тип — снижение напряжения кислорода в мышце, что свидетельствовало об усиленном потреблении тканями кислорода и сниженной его доставке (такая реакция встречалась в основном у больных ИБС, пороговая нагрузка которых не превышала 75 Вт).

По мере прогрессирования заболевания процентное соотношение числа больных с первым и вторым типами реакций напряжения кислорода на физическую нагрузку менялось в пользу второго типа. Так, если у больных I функционального класса это соотношение было 68,4 % (1-й тип) и 31,6 % (2-й тип), у больных II функционального класса соответственно — 57,9 и 42,1 %, то у больных III функционального класса это соотношение значительно изменилось в пользу 2-го типа реакций — 66,7 % больных (33,3 % имели 1-й тип).

Гетерогенность реакций напряжения кислорода у больных ИБС может быть отражением временной неадекватности доставки кислорода его запросу, который усугубляется нарушениями гемодинамического обеспечения и системой внешнего дыхания, проявляющейся изменениями напряжения кислорода в артериальной и венозной крови. Сложное сочетание этих факторов приводит к выраженным явлениям кислородной недостаточности, что подтверждается повышением концентрации молочной и пировиноградной кислот в венозной крови у больных ИБС после физической нагрузки.

У больных с легким течением ИБС во время велоэргометрии происходит увеличение центральной и периферической гемодинамики, которое является адекватным их оксигенации. Работа на велоэргометре не приводит к накоплению недоокисленных продуктов в крови у данной группы больных, что подтверждается нормальной концентрацией молочной и пировиноградной кислот в венозной крови и отношением лактат/пируват. Отсутствие тканевых гипоксических сдвигов свидетельствует о своевременном включении компенсаторных реакций в ответ на «рабочую» гипоксию или гипоксию «нагрузки», т. е. о высоком качестве регуляции кислородного гомеостаза.

Далеко зашедший атеросклероз вызывает функциональную недостаточность сердечной мышцы. Снижение контрактильной функции миокарда одновременно с рефлекторной вазоконстрикцией артериолярного звена микроциркуляторного русла приводят к изменению характера тканевого кровотока, повышенному образованию эритроцитарных агрегатов с последующим увеличением вязкости крови [4]. Несоответствие объемной скорости кровотока кислородному запросу тканей проявляется в компенсаторном увеличении экстракции кислорода из притекающей крови, что отмечалось как увеличение артерио-венозной разницы по кислороду. На более поздних этапах заболевания этой компенсаторной реакции было недостаточно для обеспечения возросших метаболических потребностей тканей, в результате чего у больных развивается циркуляторная форма гипоксии. Подтверждением развития гипоксии в периферических тканях являлось повышение концентрации молочной и пировиноградной кислот в венозной крови и увеличение соотношения лактат — пируват.

Выводы

1. Снижение напряжения кислорода в тканях, выявляемое при дозированной физической нагрузке у больных ИБС с ограниченными функциональными возможностями сердца, указывает на усугубление циркуляторной гипоксии, начальные проявления которой обнаруживаются уже в состоянии покоя.

2. При анализе характера полиарграмм у больных ИБС во время дозированной физической нагрузки выявлены следующие два типа реакций: 1-й тип — стабильные цифры на всем протяжении выполнения нагрузки; 2-й тип — снижение напряжения кислорода в мышце, что свидетельствовало об усиленном потреблении тканями кислорода и сниженной его доставке. Эта реакция наблюдалась у лиц, у которых пороговая мощность нагрузки не превышала 75 Вт.

OXYGEN SUPPLY OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER DOSED PHYSICAL EXERCISES

A decrease in the oxygen tension in tissues revealed under dosed physical exercise in patients with ischemic heart disease (IHD) indicates aggravation of the circulatory hypoxia whose initial displays are detected as early as at rest. When analyzing responses of the cardiorespiratory system in patients with IHD to the dosed physical exercise two types of responses are revealed; the 1st type — stable figures during the whole period of physical exercise; the 2nd type — a decrease of the oxygen tension in the muscle, which testifies to the intensified oxygen consumption by tissues with the decreased oxygen delivery. This reaction is observed in patients whose threshold capacity of the exercise does not exceed 75 W.

Institute of Cardiology, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Аронов Д. М., Васильев А. П. Изменение кислородного режима кожи и микроциркуляции под влиянием интенсивных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 1982. — 22, № 1. — С. 44—49.
2. Выренков Ю. Е., Соболева Э. Л., Беклемишев М. А. Морфологические особенности гемо- и лимфомикроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1981. — 80, № 5. — С. 30—38.
3. Гавалова Р. Ф., Чевалкова Р. А. Физическая работоспособность и кислородный режим работы у больных ИБС в зависимости от резервов коронарного кровотока и сократительной функции миокарда // Терапевт. арх. — 1977. — 69, № 4. — С. 108—110.
4. Фуркало Н. К., Гавриш А. С., Куць В. А., Давыдова И. В. Морфофункциональная характеристика микроциркуляции и сократительного миокарда при дозированном ограничении коронарного кровотока // Cor et vasa. — 1982. — № 1. — С. 73—82.

Укр. науч.-исслед. ин-т кардиологии
им. акад. Н. Д. Стражеско МЗ УССР, Киев

Поступила 16.05.84

УДК 616.127—005.8.001.6

Т. А. Антонова, Л. Б. Аксельрод, Л. М. Шведов,
Л. С. Кравченко, Д. М. Суколовская

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ И ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА ДО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ И НА ЕГО ФОНЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) нередко сопровождается воспалительными легочными осложнениями, в связи с чем возникает необходимость применения антибиотиков. Наряду с положительным влиянием стрептомицина и пенициллина, однако, оказывают в некоторых случаях неблагоприятное воздействие на функцию ряда органов и систем. В литературе есть данные о коронаростазическом [1, 2, 10] и ваготропном влиянии стрептомицина, отрицательном его воздействии на окислительные ферменты, клеточное дыхание, угнетение активности дегидрогеназ [3], а также депрессорном влиянии на иммунологическую реактивность [6].

На модели ИМ мы изучали влияние стрептомицина и пенициллина на электрическую активность сердца, иммунологическую реактивность и коагуляционные свойства крови, что может способствовать выбору наиболее рациональной антибактериальной терапии при пневмониях у больных ИМ.

Методика

Опыты проведены на 45 собаках, которые были разделены на три группы: I—15 животных с моделированным ИМ, нелеченных (контрольная); II—15 животных, леченных стрептомицином; III—15 животных, леченных пенициллином.

У всех собак до воспроизведения ИМ, а также на 3-и и 7-е сутки (перед забоем) снимали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях; определяли основные показатели коагулограммы; время свертывания крови [15], толерантность плазмы к гепарину [17], фибринолитическую активность [14], содержание фибриногена [8]. Для характеристики иммунологической реактивности использовали реакции пассивной гемагглютинации [11, 15] и бласттрансформации лимфоцитов [12]. ИМ воспроизводили хирургическим путем с помощью лигирования нисходящей ветви левой передней венечной артерии. На 2-е сутки после воспроизведения ИМ приступали к лечению стрептомицином и пенициллином. Антибиотики вводили в дозе 125 тыс. ед./кг в течение семи дней.

Результаты и их обсуждение

У всех собак в результате лигирования нисходящей ветви левой передней венечной артерии моделировали передне-перегородочный ИМ. Наблюдения за животными с таким ИМ показали различия в изменениях ЭКГ контрольной и опытной групп (табл. 1).

Таблица 1. Частота и характер изменений электрокардиограммы к концу наблюдения при инфаркте миокарда в условиях применения стрептомицина и пенициллина (в % $\pm m$)

Характер изменений ЭКГ	Инфаркт миокарда				
	без применения антибиотиков (контроль)	после применения стрептомицина	P к контролю	после применения пенициллина	P к контролю
Отрицательный T и элевация ST в U_{1-2-3} (ИМ без положительной динамики)	$20 \pm 10,3$	$33,3 \pm 12,2$	$<0,01$	$38,5 \pm 12,6$	$<0,001$
Высокий остроконечный зубец T (гипоксия)	$33,4 \pm 12,2$	$26,7 \pm 11,4$	$>0,1$	$23,1 \pm 10,9$	$<0,01$
Наличие «QS» в отведениях U_{1-2-3} (рубцовые изменения)	$33,4 \pm 12,2$	$26,7 \pm 11,4$	$>0,1$	$23,1 \pm 10,9$	$<0,01$
Нормализация ЭКГ	$13,2 \pm 8,7$	$13,3 \pm 8,7$	$>0,1$	$15,3 \pm 9,3$	$>0,1$

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что в условиях применения антибиотиков замедляется динамика электрокардиографических признаков повреждения и некроза на рубцовой стадии и процент животных с нарушением коронарного кровообращения значительно больший, чем животных контрольной группы (нелеченый ИМ). У нелеченых собак нарушение кровоснабжения встречалось реже, чем у животных опытных групп, и к концу эксперимента наблюдались лишь остаточная слабо выраженная гипоксия и рубцовые изменения.

В литературе имеются сообщения об отрицательном влиянии антибиотиков на сердечно-сосудистую систему. Ряд авторов указывает на сосудосуживающее действие стрептомицина [5, 7]. При лечении антибиотиками некоторые авторы [9] наблюдали появление признаков коронарной недостаточности, отразившееся на электрокардиограмме. Электрокардиографические исследования указывают, что под влиянием стрептомицина замедляется ритм сердечных сокращений, снижается амплитуда зубца R . Отмечено гипотензивное влияние антибиотиков, обусловленное как воздействием их на хеморецепторы, так и угнетением сосудодвигательного центра. По данным литературы [10] стрептомицин вызывает нарушение функционального состояния периферических капилляров с преобладанием спастического сдвига и ухудшения коронарного кровообращения.

Высказывается предположение, что стрептомицин влияет на обмен веществ в центральных образованиях интероцептивного анализатора и действует на интероцептивные рефлексы, что также может сказаться на коронарном кровообращении. Следует также учесть, что антибиотики

отрицательно влияют на метаболизм клетки, угнетают аэробную фазу углеводного обмена и обмена тиамина, принимающего участие в углеводном обмене, а также при антибактериальной терапии нарушают баланс пантотеновой кислоты и снижают содержание аскорбиновой кислоты, которая участвует в окислительных процессах. По данным литературы [3], при лечении пенициллином наблюдалось быстрое развитие декомпенсации, что дало основание высказать предположение о возможности токсического действия пенициллина на миокард.

У животных II и III групп вскоре после применения пенициллина и стрептомицина отмечено укорочение времени свертывания крови по сравнению с собаками контрольной группы (нелеченый ИМ) снижение толерантности плазмы к гепарину и фибринолитической активности, увеличение содержания фибриногена (табл. 2).

Таблица 2. Изменения показателей коагулограммы при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях применения стрептомицина и пенициллина ($M \pm m$)

Группа и число животных	Время свертывания крови, с						
	до операции	на 3-и сутки	%	P к исходному	перед забоем	%	P к исходному
Контрольная группа, (нелеченый ИМ), 15	256 $\pm$ 20,1	390 $\pm$ 27,3	152	<0,001	286 $\pm$ 20,9	112	>0,1
После применения стрептомицина, 15	284 $\pm$ 12,6	212 $\pm$ 11,4	75	<0,001	294 $\pm$ 11,2	103	>0,5
После применения пенициллина, 15	261 $\pm$ 14,2	210 $\pm$ 11,3	80	<0,01	258 $\pm$ 21,6	99	<0,05
Толерантность плазмы к гепарину, с							
Контрольная группа, 15	148 $\pm$ 2,0	106 $\pm$ 4,3	72	<0,001	120 $\pm$ 5,0	81	<0,001
После применения стрептомицина, 15	146 $\pm$ 6,4	180 $\pm$ 5	123	<0,001	164 $\pm$ 6,4	112	<0,01
После применения пенициллина, 15	141 $\pm$ 6,2	173 $\pm$ 6,0	123	<0,001	159 $\pm$ 9,2	113	<0,01
Содержание фибриногена, мкмоль/л							
Контрольная группа, 15	8,8 $\pm$ 0,3	14,5 $\pm$ 0,7	165	<0,001	13,0 $\pm$ 4,8	148	<0,001
После применения стрептомицина, 15	9,0 $\pm$ 0,4	15,5 $\pm$ 0,5	171	<0,001	11,9 $\pm$ 3,8	132	<0,001
После применения пенициллина, 15	9,3 $\pm$ 0,4	15,6 $\pm$ 0,5	168	<0,001	12,4 $\pm$ 4,9	133	<0,001
Фибринолитическая активность, мин							
Контрольная группа	59 $\pm$ 2,8	47 $\pm$ 2,3	80	<0,01	54 $\pm$ 2,4	91	<0,01
После применения стрептомицина, 15	59 $\pm$ 3,1	48 $\pm$ 1,6	81	<0,001	53 $\pm$ 2,5	90	<0,01
После применения пенициллина, 15	58 $\pm$ 3,3	45 $\pm$ 6	77	<0,001	49 $\pm$ 1,8	84	<0,005

Как видно из таблицы, по мере увеличения срока применения антибиотиков (к концу наблюдения) существенных различий в изменениях показателей коагуляции крови у собак всех групп не наблюдалось, за исключением толерантности плазмы к гепарину, которая в контрольной группе была выше, чем у собак, леченных антибиотиками. Данные о влиянии антибиотиков на время свертывания крови и содержание фибриногена противоречивы. Одни авторы относят такие антибиотики, как пенициллин, к средствам, повышающим свертываемость крови [9], другие — не подтверждают это [1].

На 3-и сутки ИМ у собак всех групп наблюдали существенные различия изменения иммунологической реактивности. Стрептомицин и пенициллин, по нашим данным, не снижали титр антикардианальных

антител к инфарктному антигену, и он на 3-и сутки оказался повышенным по отношению к исходному у животных, леченных стрептомицином, в 10 раз, пенициллином — в 8 раз, тогда как у нелеченых собак он превышал исходное значение всего лишь в 5,5 раза (табл. 3).

По мере улучшения электрокардиограммы, к концу наблюдения, титр антикардиальных антител снижался, но оставался наиболее высоким по отношению к инфарктному антигену после применения стрептомицина (увеличен в 8 раз); после применения пенициллина титр антикардиальных антител был увеличен в 4,5 раза, а в контрольной группе — в 2,7 раза.

Таблица 3. Изменения титра антикардиальных антител к антигену из инфарктной зоны у собак опытных и контрольной групп (средние геометрические титры)

Этап исследования	Собаки с инфарктом миокарда нелеченые, $n=15$	P к исходному	После применения стрептомицина, $n=15$	P к исходному	После применения пенициллина, $n=15$	P к исходному
До моделирования ИМ	1:3,6 $\pm$ 0,9		1:2,5 $\pm$ 0,6		1:2,63 $\pm$ 0,6	
3-е сутки после операции	1:19,8 $\pm$ 5,1	<0,01	1:24,4 $\pm$ 6,7	<0,002	1:23 $\pm$ 6,1	<0,001
7-е сутки после операции	1:10,0 $\pm$ 2,6	<0,05	1:20,0 $\pm$ 5,3	<0,01	1:11,6 $\pm$ 3,3	<0,01

Таблица 4. Влияние стрептомицина и пенициллина на систему T -лимфоцитов при экспериментальном инфаркте миокарда, %

Характер антигена	До операции	Контрольная группа, $n=15$			
		3-и сутки после операции	P к исходному	6-е сутки после операции	P к исходному
Без антигена	0	0,57 $\pm$ 0,4	<0,05	0,5 $\pm$ 0,2	<0,05
ФГА	42 $\pm$ 4	17 $\pm$ 3,4	<0,001	28 $\pm$ 3,7	<0,02
инфарктный	0	0,6 $\pm$ 0,4	<0,05	0,7 $\pm$ 0,2	<0,01
интактный	0,1	0	<	0,3 $\pm$ 0,2	<0,05
После применения стрептомицина, $n=15$					
Без антигена	0	0,8 $\pm$ 0,5	<0,001	0,2 $\pm$ 0,1	<0,05
ФГА	32 $\pm$ 4	17 $\pm$ 3	<0,01	29 $\pm$ 4	<0,05
инфарктный	0	2,1 $\pm$ 0,3	<0,001	0,5 $\pm$ 0,1	<0,02
интактный	0	0,4 $\pm$ 0,1	<0,001	0,2 $\pm$ 0,1	<0,05
После применения пенициллина, $n=15$					
Без антигена	0	0,8 $\pm$ 0,2	<0,002	0,5 $\pm$ 0,1	<0,002
ФГА	41 $\pm$ 4,4	16 $\pm$ 1,8	<0,001	32 $\pm$ 3,1	<0,05
инфарктный	0	1,6 $\pm$ 0,15	<0,001	1,0 $\pm$ 0,2	<0,001
интактный	0	0,6 $\pm$ 0	<0,001	0,4 $\pm$ 0,1	<0,001

Изучение функциональной активности T -лимфоцитов, по данным реакции бласт-трансформации, выявило на 3-и сутки инфаркта уменьшение числа бластов в культуре лимфоцитов, стимулированных ФГА во всех группах животных, причем к концу наблюдения у леченых собак этот показатель не достигал исходного значения. В ответ на применение антигена из инфарктной зоны в начале лечения число бластов в культуре лимфоцитов увеличивалось. Однако по мере удлинения срока лечения пенициллином и стрептомицином число бластов значительно уменьшалось, что указывало на иммунодепрессивное действие антибиотиков (табл. 4).

Данные литературы о влиянии антибиотиков на титр антител различны. Некоторые авторы отмечают угнетение гуморальных факторов иммунитета при лечении пенициллином и оксациллином [4]. В экспериментах на мышях, вакцинированных паратифозной, тифозной и дру-

гими культурами, не наблюдали влияния стрептомицина на продукцию антител [6]. Хотя в наших опытах изучаемые антибиотики не приводили к снижению показателей гуморального иммунитета, выявлялось их влияние на показатели тканевого иммунитета.

Таким образом, комплексные исследования, проведенные у собак с воспроизведенным ИМ, подвергшихся лечению стрептомицином и пенициллином, выявили неблагоприятное влияние стрептомицина и пенициллина на сердечно-сосудистую систему, что выражалось в более частом, по сравнению с нелечеными животными, ухудшении коронарного кровообращения.

Отмечено иммунодепрессивное действие стрептомицина и пенициллина на клеточный иммунитет, что свидетельствует о целесообразности комплексного применения антибиотиков с иммуностимулирующими препаратами и указывает на необходимость иммунологического контроля при антибактериальном лечении больных инфарктом миокарда.

T. A. Antonova, L. B. Akselrod, L. M. Shvedov,
L. S. Kravchenko, D. M. Sukolovskaya

CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAPHY, IMMUNOLOGY AND BLOOD COAGULATION IN CASE OF EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION BEFORE AND AFTER APPLYING ANTIBIOTICS

The influence of streptomycin and penicillin on the functional state of the myocardium, blood coagulation and immunological reactivity has been investigated with a myocardium infarction reproduced in an experiment on 45 animals.

The electrocardiography revealed an unfavourable influence of streptomycin and penicillin on the coronary blood circulation but this influence on blood coagulation was not strongly pronounced while applied antibiotics as a course of treatment.

The immunodepressive effect of streptomycin and penicillin on the functional activity of lymphocytes is quite evident.

Medical Institute, Odessa

1. Масик М. Г. Коронароспастическое действие стрептомицина // Врачеб. дело.—1954.— № 7.— С. 641—642.
2. Михнев А. Я., Ганджа И. М. Отрицательное действие стрептомицина на коронарное кровообращение // Там же.— 1952.— № 11.— С. 975—976.
3. Мясников А. Л., Кечкер Л. Ф., Панфилова Т. А. Проблема пенициллинотерапии затяжного септического эндокардита // Лечение антибиотиками: Тр. III науч. сессии отд-ния клин. медицины АМН СССР.— М.: Медицина, 1960.— С. 58—67.
4. Нефедова Н. Н. Влияние пенициллина и оксациллина на иммунологическую реактивность организма в эксперименте // Иммунологическая реактивность в патологии.— Москва; ВНИИ, 1979.— С. 219—220.
5. Платонов Г. Е., Блох Э. О., Прокопенко Н. А. Влияние стрептомицина на клеточную реакцию при туберкулезной инфекции // Стрептомицин в терапии туберкулеза.— 1949.— 2, вып. 5.— С. 35—42.
6. Петров Р. В., Манько В. М. Иммунодепрессоры.— М.: Медицина, 1971.— 299 с.
7. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом.— М.: Медицина, 1970.— 399 с.
8. Рутберг Р. Л. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибриногена крови // Лаб. дело.— 1961.— № 6.— С. 6—6.
9. Худзик Л. К. К вопросу о влиянии стрептомицина на свертывание крови // Фармакология и токсикология.— 1962.— № 3.— С. 351—353.
10. Харьков А. А. Влияние стрептомицина на сердечно-сосудистую систему у туберкулезных больных // Стрептомицин и терапия туберкулеза.— 1949.— 2, вып. 5.— С. 113—122.
11. Boyden S., Daniel T., Stavitsky A. Passive hemagglutination in study of antigens and antibodies // Methods Med. Res.— 1964.— N 10.— P. 152—152.
12. Hungerford D., Danelly A., Beck S. The chromosome constitution of a human phenotypic intersex // Amer. J. Human Gen.— 1959.— N 11.— P. 215—236.
13. Kowalski E., Kopek M., Nowiarowski S. An evolution of euglobulin method for the determination of fibrinolysis // J. Clin. Pathol.— 1959.— 12, N 2.— P. 215—218.
14. Lee P., White P. Clinical study of the coagulation time of blood // Amer. J. Med. Sci.— 1913.— N 4.— P. 495—503.
15. Middlebrock G., Dubos P. Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli // J. Exp. Med.— 1948.— 88, N 1.— P. 5—15.
16. Sigg B. Der Microheparintest / Klin. Wschr.— 1952.— H. 9/10.— P. 205—206.

Одес. мед. ин-т

Поступила 24.04.84

ИМПУЛЬСНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА, СВЯЗАННАЯ СЕРДЕЧНЫМ И ДЫХАТЕЛЬНЫМ РИТМАМИ

Периферические проявления сердечно-сосудистых и дыхательных ритмов находятся в тесной корреляции вплоть до их синхронизации в определенных условиях [6]. В связи с этим особый интерес представляет исследование их взаимоотношений на уровне нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, которые являются морфо-функциональным субстратом для конвергенции афферентной импульсации с сердечно-сосудистых и дыхательных систем и могут включаться по вероятностному принципу в реализацию данных функций [14—17, 19].

Целью настоящей работы было выявление сердечно-дыхательной модуляции в импульсной активности отдельных нейронов и близлежащих пар ретикулярных нейронов с помощью статистических методов обработки [2, 11].

Методика

Опыты проведены на 54 кошках под хлоралозо-нембуталовым наркозом (50 мг/кг хлоралозы и 10 мг/кг нембутала внутривенно). Подход к дну IV желудочка продолговатого мозга осуществляли с дорсальной стороны посредством трепанации затылочной кости. Внеклеточную регистрацию импульсной активности нейронов проводили с помощью вольфрамовых микроэлектродов. Отведение биопотенциалов близлежащих пар нейронов осуществляли одним микроэлектродом. Исследовали импульсную активность специфических структур (ядер вагусного комплекса) и нейронов ретикулярной формации (мелкоклеточного, вентрального и гигантоклеточного ядер). Одновременно с нейтрограммой (НГ) проводили регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) и электромиограммы (ЭМГ) диафрагмальной мышцы. Усиление регистрируемых биопотенциалов осуществляли с помощью нейрофизиологической установки УФУ-БК. Синхронную запись импульсной активности нейронов, ЭКГ и ЭМГ проводили на шлейфном осциллографе И-700. Проанализирована импульсная активность 194 отдельных и 127 пар нейронов ретикулярной формации, а также 30 нейронов с залповой сердечной периодикой.

В качестве исходной характеристики импульсной активности ретикулярных нейронов была взята плотность распределения импульсации в течение сердечного цикла. Для этого интервал $R-R$ ЭКГ разбивали на 20 равных частей и подсчитывали среднее число импульсов, приходящихся на каждую часть интервала $R-R$, по 50 сердечным циклам и относили к полному числу импульсов в интервале. Полученные значения использовали для построения гистограмм, отражающих характер распределения частоты импульсации и ее конфигурации в течение сердечного цикла. При интерпретации гистограмм для оценки статистической значимости отклонений пиков активности от ее постоянного уровня был использован критерий Пирсона. Силу взаимосвязи и ее направленность в импульсных потоках пар нейронов на протяжении интервала $R-R$ ЭКГ, а также в фазы вдоха и выдоха, оценивали по значению коэффициентов корреляции, достоверность которых определяли по Фишеру [10].

С целью выявления дыхательной периодики в импульсной активности отдельных ретикулярных нейронов производили подсчет среднего значения числа импульсов и дисперсий в фазы вдоха и выдоха по 10 дыхательным циклам, определяя достоверность различий между ними.

Результаты и их обсуждение

Из 30 зарегистрированных нейронов, имеющих связь залповых импульсных разрядов с ритмом сердца, были выделены 5 нейронов, в фоновой активности которых отмечалось присутствие одновременно двух модуляций — сердечной и дыхательной. Соотношение залповой активности, синхронной сердечным и дыхательным ритмам, носило различный характер: так, один нейрон, проявляющий себя на вдохе как инспираторный, во время выдоха имел залповые разряды, синхронные

ритму сердца (рис. 1, А), а у трех нейронов на вдохе происходило достоверное увеличение числа импульсов в сердечном залпе по сравнению с фазой выдоха (рис. 1, Б). Был зарегистрирован нейрон, импульсная структура которого имела сложные комбинации связи с сердечной и дыхательной периодиками, т. е. она могла включать как описанные варианты связи с ритмами, так и переходить в инспираторную, экспира-

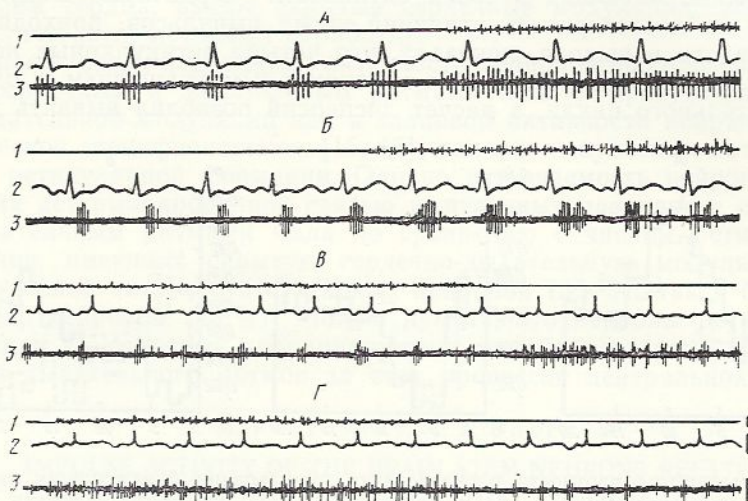


Рис. 1. Типы залповой импульсной активности нейронов продолговатого мозга, связанной с сердечным и дыхательным ритмами: 1 — ЭМГ, 2 — ЭКГ, 3 — НГ, А, Б, В, Г — объяснение в тексте. Калибровка: ЭМГ — 50 мкВ, ЭКГ — 1 мВ, Н — 100 мкВ, отметка времени — 0,1 с.

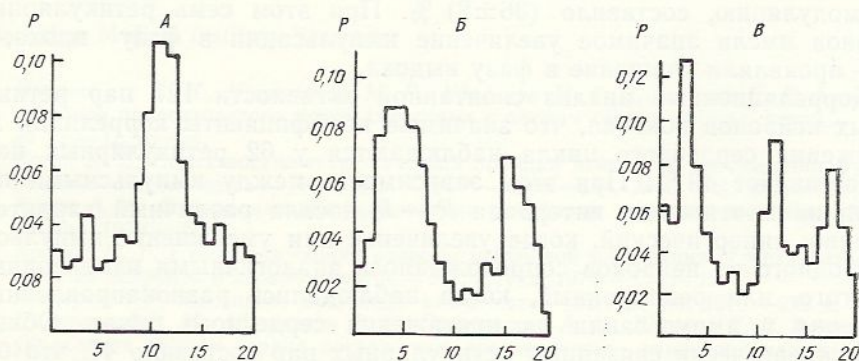


Рис. 2. Гистограммы плотности распределения импульсации ретикулярных нейронов с одним (А), двумя (Б) и тремя (В) пиками активности в интервале R—R ЭКГ.

По горизонтали — номер бина интервала R—R ЭКГ; по вертикали — вероятность возникновения импульсов в данном бине.

торную или сердечную залповую активность, исчезать и вновь возобновляться с различными вариантами связи (рис. 1, В, Г).

Анализ фоновой импульсной активности 194 отдельных ретикулярных нейронов продолговатого мозга обнаружил присутствие сердечной модуляции у 62 нейронов, что составило 32 % их общего числа. Наличие сердечной модуляции проявлялось в статистической значимости отклонений пиков активности в интервале R — R ЭКГ. По характеру распределения импульсации на гистограммах были выделены ретикулярные нейроны, имеющие в импульсной структуре один, два и три достоверных максимума на протяжении сердечного цикла (рис. 2). При этом для большинства нейронов характерен один пик активности (для 43 нейронов), значительно меньшее число составили нейроны с двумя

пиками (15 нейронов), и только четыре ретикулярных нейрона обнаружили присутствие трех пиков в течение сердечного цикла. Местоположение выявленных пиков активности по отношению к интервалу $R-R$ ЭКГ было различным, но доминировало в его центральной части.

С целью определения зависимости импульсной активности от фаз дыхательного цикла были проанализированы 28 отдельных ретикулярных нейронов, имеющих в своей активности сердечную модуляцию. Проверка на достоверность различий числа импульсов, приходящихся на фазы вдоха и выдоха, показала, что четыре ретикулярных нейрона из 28 исследованных работают с закономерным учащением в одну из фаз дыхательного цикла, а расчет дисперсий позволил выявить допол-

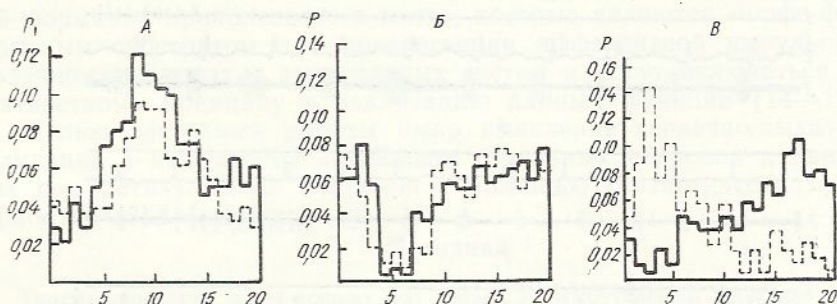


Рис. 3. Гистограммы плотности распределения импульсации близлежащих пар нейронов с синергическими (А, Б) и реципрокными (В) взаимоотношениями в интервале $R-R$ ЭКГ
Обозначения см. на рис. 2.

нительно еще шесть нейронов с дыхательной периодикой. Таким образом, общее число ретикулярных нейронов, имеющих сердечно-дыхательную модуляцию, составило $(36 \pm 2) \%$. При этом семь ретикулярных нейронов имели значимое увеличение импульсации в фазу вдоха, а три — проявляли учащение в фазу выдоха.

Корреляционный анализ спонтанной активности 127 пар ретикулярных нейронов показал, что значимые коэффициенты корреляции на протяжении сердечного цикла наблюдаются у 62 ретикулярных пар, что составляет 48 %. При этом зависимость между импульсными потоками на протяжении интервала $R-R$ носила различный характер, а именно: синергический, когда увеличение или уменьшение импульсации у одного из нейронов сопровождалось аналогичными изменениями у другого, или реципрокный, когда наблюдались разнонаправленные изменения в импульсации на протяжении сердечного цикла. Общее число синергически связанных ретикулярных пар составило 47, что более чем в три раза превосходит реципрокно реагирующие нейроны (14 пар нейронов). Примеры нейронных пар с указанными формами взаимосвязи представлены на рис. 3.

Анализ корреляционных взаимоотношений импульсных потоков 21 пары ретикулярных нейронов по фазам дыхательного цикла, имеющих значимую корреляцию с ритмом сердца, обнаружил, что девять пар нейронов (43 %) имеют достоверные коэффициенты корреляции и с дыхательной периодикой. При этом шесть пар ретикулярных нейронов показали значимые изменения тесноты взаимосвязи импульсной активности в фазу вдоха, а три пары — в фазу выдоха. Связь между нейронами также носила как синергический (семь пар нейронов), так и реципрокный характер (две пары нейронов).

Согласно концепции о вероятностно-статистическом принципе организации нейронных механизмов [2, 3, 11] можно допустить, что нейроны с залповой сердечной активностью [1, 7, 9, 12, 13, 18] представляют собой наиболее высокоспециализированные элементы центрального аппарата регуляции сердца с фиксированными формами участия в его деятельности и составляют как бы жестко-детерминированное

звено центра. В то же время нейроны ретикулярной формации участвуют в его организации путем перестройки импульсации на протяжении сердечных циклов у отдельных нейронов, а также посредством изменения корреляционных отношений импульсных потоков близлежащих пар нейронов, и образуют более гибкое, вероятностное звено, обеспечивающее высокую надежность и пластичность центра. Таким образом, ретикулярные нейроны, не обнаруживая явной визуальной связи с ритмом сердца, имеют скрытые сердечные модуляции, выявляемые статистическими методами обработки.

Анализ связи импульсной активности нейронов продолговатого мозга с сердечным и дыхательным ритмами выявил присутствие сердечно-дыхательной модуляции как в залповой активности нейронов с «динамической специфичностью» [15, 16], так и в импульсных потоках нейронов ретикулярной формации. Однако встречаемость нейронов, обладающих детерминированной связью импульсных разрядов с сердечным и дыхательным ритмами мала по сравнению с числом ретикулярных нейронов, имеющих скрытую сердечно-дыхательную модуляцию, как в импульсной активности отдельных нейронов (36 %), так и близлежащих пар нейронов (43 %). Можно думать, что нейроны ретикулярной формации — основные координирующие звенья в сопряжении сердечного и дыхательного ритмов за счет процессов центральной интеграции [4].

V. M. Pokrovsky, M. A. Bobrova

IMPULSE ACTIVITY OF THE BRAIN STEM NEURONS RELATED BY CARDIAC AND RESPIRATORY RHYTHMS

Analysis of impulse activity in the brain stem neurons has revealed a clearly determined relationship of neuronal discharges with cardiac and respiratory rhythms and hidden cardiac respiratory modulation of impulse activity in single reticular neurons. The results obtained testify to close relations between cardiovascular and respiratory centres of the brain stem.

The Kuban Medical Institute, Krasnodar

1. Ионавичуте В. И., Никольская М. Г., Удельнов М. Г., Самонина Г. Е. Активность нейронов продолговатого мозга, связанных с ритмом сердца // Биол. науки.— 1971.— № 11.— С. 26—34.
2. Коган А. Б. Вероятностно-статистический принцип нейронной организации функциональных систем мозга // Докл. АН СССР.— 1964.— 154, № 5.— С. 1231—1234.
3. Коган А. Б. Функциональная организация нейронных механизмов мозга.— М.: Медицина, 1979.— 223 с.
4. Костюк П. Г. Некоторые общие вопросы нейронной интеграции // Механизмы объединения нейронов в нервном центре.— Л.: Наука, 1974.— С. 6—12.
5. Мещерский Р. М. Анализ нейронной активности.— М.: Наука, 1972.— 222 с.
6. Покровский В. М., Абушкевич В. Г., Дашковский А. И., Шапиро С. В. Возможность управления ритмом сердца посредством произвольного изменения частоты дыхания // Докл. АН СССР.— 1985.— 283, № 3.— С. 738—740.
7. Самонина Г. Е., Ионавичуте В. И., Удельнов М. Г. Биоэлектрическая активность нейронов продолговатого мозга, воспринимающих афферентную импульсацию от сердца // Физиол. журн. СССР.— 1970.— 56, № 9.— С. 1218—1226.
8. Сафонов В. А., Ефимов В. Н., Чумаченко А. А. Нейрофизиология дыхания.— М.: Медицина, 1980.— 222 с.
9. Удельнов М. Г. Физиология сердца.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975.— 301 с.
10. Фишер Р. А. Статистические методы для исследований.— М.: Госстатиздат, 1958.— 143 с.
11. Чораян О. Г. Вероятностные принципы нервной деятельности // Успехи физиол. наук.— 1983.— 14, № 3.— С. 53—67.
12. Calaresu F. R., Thomas M. R. Electrophysiological connection in the brain stem involved in cardiovascular regulation // Brain Res.— 1975.— 87, N 2/3.— P. 335—338.
13. Hukuhara J. T. Spontaneous activity pattern and anatomical distribution of brain stem reticular neurones showing correlations with phrenic and renal sympathetic nerve activities // Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems.— Berlin etc.: Springer, 1980.— P. 21—29.
14. Koepchen H. P. The respiratory-cardiovascular of stem oscillator in the context of afferent and central excitatory and inhibitory systems // Ibid.— P. 197—205.
15. Koepchen H. P. Respiratory and cardiovascular «centres» functional entirety or separate structures? // Central neuronal environment and the control systems of breathing and circulation.— Berlin etc.: Springer, 1983.— P. 221—237.

16. Langhorst P., Schulz B., Lambertz M. et al. Dynamic characteristics of the «unspecific brain stem system» // Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems.— Berlin etc.: Springer, 1980.— P. 30—41.
17. Langhorst P., Schulz B., Schulz G., Lambertz M. Reticular formation of the lower brain stem. A common system for cardiorespiratory and somatomotor functions: discharge patterns of neighbouring neurons by cardiovascular and respiratory afferent // J. Auton. Nerv. Syst.— 1983.— 9, N 2/3.— P. 411—432.
18. Stroh-Werz M., Langhorst P., Camerer H. Neuronal activity with cardiac rhythm in the nucleus of the solitary tract in cats and dogs // Brain. Res.— 1977.— 133, N 1.— P. 65—93.
19. Trzebski A. Central interaction between circulatory and respiratory neuronal systems // Acta. physiol. pol.— 1979.— 30, N 1.— P. 29—30.

Кубан. мед. ин-т

Поступила 08.07.85

УДК 616.441—008.6:612.911—092.9

Е. А. Маркова, В. В. Файфура, Л. Н. Бабинская, Р. Е. Нечай

ОЦЕНКА ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Холинергическая иннервация имеет доминирующее значение в формировании сердечного ритма у человека и животных [4, 6]. Эта ведущая роль сохраняется за блуждающим нервом и в организации адаптивной перестройки сердечной деятельности при физических, эмоциональных и гормональных нагрузках [11, 13]. Тонус блуждающего нерва обеспечивает экономную форму сердечной деятельности путем поддержания частоты сокращений на оптимальном уровне [5].

Мы провели анализ холинергически-адренергических взаимоотношений в регуляции сердца при экспериментальном гипертиреозе с помощью математической обработки систолических интервалов электрокардиограммы. Результаты анализа сопоставлены с изменениями содержания ацетилхолина в сердце и чувствительности сердца к раздражению блуждающего нерва.

Методика

Опыты проведены на белых крысах-самцах. Гипертиреоз воспроизводили введением тиреоидина (1 г/кг массы) в течение 5—30 сут). Электрокардиограмму регистрировали на осциллографе «Keiser» до нагрузки тиреоидином, а также на 5, 10, 20 и 30 сут гипертиреоза. Затем определяли [1] (M) — среднее значение интервалов $R-R$; моду (Mo) — значение длительности интервалов $R-R$, которое чаще других встречается на исследуемом отрезке времени; амплитуду Mo (AMo) — относительное число интервалов $R-R$ (в %), определяющих моду; размер вариационного размаха (ΔX) в виде разницы между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов $R-R$. Из этих данных вычисляли показатель вегетативного баланса (ПВБ), представляющий собой отношение $AMo/\Delta X$, и индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = AMo/2\Delta XMo$ [1].

Колебания показателя ΔX трактуют как свидетельство адаптивных изменений тонуса ядер блуждающих нервов [2]. AMo , как полагают, является показателем активности тех регуляторных влияний, которые реализуются через симпатические нервы. Отсюда следует, что увеличение ПВБ или ИН будет свидетельствовать о смещении вегетативной регуляции в сторону преобладания активности симпатико-адреналоговой системы, а уменьшение — в сторону преобладания парасимпатического тонуса.

О чувствительности сердца к эндогенному ацетилхолину судили по отрицательно-хронотропным эффектам раздражения периферического конца перерезанного блуждающего нерва. Раздражение осуществляли с помощью электростимулятора ЭСЛ-2 в течение 1 мин прямоугольными импульсами напряжением тока — 5, 10 и 20 В, частотой — 50 Гц, длительностью стимула — 1 мс, задержкой — 1 мс.

Содержание ацетилхолина в сердце определяли биологическим методом на прямой мышце живота лягушки. Животных умерщвляли под эфирным наркозом.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, в динамике 30-суточного экспериментального гипертиреоза происходит нарушение вегетативного гомеостаза со сдвигом в сторону симпатикотонии. Об этом свидетельствуют учащение сердечного ритма, а также увеличение ПВБ и ИН.

Исходные значения этих показателей близки к опубликованным нами ранее [3]. Их абсолютные значения у крыс довольно высоки, что объясняется превалированием симпатической нервной системы даже в нормальном состоянии.

Таблица 1. Данные математического анализа сердечного ритма в динамике гипертиреоза ($\bar{X} \pm S_x$)

Время, прошедшее после введения тиреоидина (n=32), сут	Частота ритма в 1 мин	Mo	AMo	ΔX	ПВБ	ИН
До введения тиреоидина	550 $\pm$ 6	104,8 $\pm$ 1,27	26,7 $\pm$ 1,17	8,7 $\pm$ 0,51	3,45 $\pm$ 0,259	0,017 $\pm$ 0,0013
5	620 $\pm$ 7	93,5 $\pm$ 1,13	32,1 $\pm$ 1,40	7,0 $\pm$ 0,25	4,90 $\pm$ 0,334	0,027 $\pm$ 0,0019
P	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
10	640 $\pm$ 6	89,0 $\pm$ 0,85	30,1 $\pm$ 1,09	6,5 $\pm$ 0,25	5,03 $\pm$ 0,348	0,028 $\pm$ 0,0020
P	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
20	640 $\pm$ 8	90,6 $\pm$ 1,20	36,2 $\pm$ 2,27	6,0 $\pm$ 0,28	6,44 $\pm$ 0,588	0,036 $\pm$ 0,0033
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
30	680 $\pm$ 4	84,8 $\pm$ 0,63	32,0 $\pm$ 1,78	5,6 $\pm$ 0,21	5,89 $\pm$ 0,439	0,035 $\pm$ 0,0026
P	<0,001	<0,001	=0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Начиная с 5-х суток гипертиреоза, параллельно с учащением ритма и укорочением сердечного цикла отмечено достоверное возрастание ПВБ и ИН. Это происходит как за счет увеличения числителя (AMo), так и за счет уменьшения знаменателя (ΔX , Mo). Ведущую роль играет здесь сужение вариационного размаха — на 43,8 %, в то время как амплитуда моды увеличилась только на 21,5 %. Увеличение амплитуды моды указывает на то, что уже с первых дней гипертиреоза сердце подвергается сильным адренергическим воздействиям. И наоборот, уменьшение вариационного размаха свидетельствует об ограничении холинергической регуляции.

На 10-е и 20-е сутки гипертиреоза наблюдалось дальнейшее увеличение значений обоих показателей. Другими словами, превосходство адренергических влияний стало еще более заметным. При этом наблюдали ограничение вариационного размаха, который уменьшался к 10-м суткам на 47,7 %, а к 20-м — на 50,8 %. К 30-м суткам наблюдалось заметное, хотя и не достоверное ($P > 0,25$), падение ПВБ. ИН на фоне неуклонного укорочения интервалов $R-R$ остался практически на уровне значений 20-х суток. Уменьшение ПВБ объясняется в основном падением амплитуды моды — на 11,6 %.

Вариационный размах в это время продолжал уменьшаться, но медленно, так что уровень значений на 30-е сутки почти не отличался от уровня на 20-е ($P > 0,25$), т. е. при далеко зашедшем гипертиреозе включались защитные системы ограничения адренергических влияний на сердце, а интенсивность холинергических влияний стабилизировалась на предельно допустимых нижних границах.

Характерно, что синусный ритм при гипертиреозе становится более однообразным, диапазон колебаний продолжительности интервалов $R-R$ резко сужается. Такие изменения свидетельствуют об ограничении приспособительных возможностей сердца в условиях гипертиреоза. Они характерны для всех случаев, когда уменьшается влияние парасимпатической регуляции и повышается частота сердечного ритма. Сужение вариабельности $R-R$ установлено, например, у здоровых

Таблица 2. Изменения интенсивности отрицательно-хронотропных эффектов

Интервал времени от начала раздражения	Максимальная интенсивность			
	5 В			
	контроль (n=14)	гипертиреоз (n=16)	P	контроль (n=12)
Исходная частота ритма	460±14	600±8	<0,001	480±13
0—5	6,3±1,21	3,0±0,53	<0,02	10,0±1,70
6—10	5,9±0,82	3,5±0,45	<0,02	9,1±2,00
11—15	5,6±0,55	3,2±0,38	<0,001	5,9±0,45
16—20	5,3±0,49	3,0±0,35	<0,001	5,1±0,50
21—25	4,7±0,49	2,6±0,35	<0,002	4,7±0,47
26—30	4,3±0,47	2,4±0,34	<0,01	4,1±0,46
31—35	3,7±0,47	2,4±0,34	<0,05	4,1±0,41
36—40	3,6±0,47	2,2±0,29	<0,02	3,6±0,48
41—45	3,4±0,45	2,0±0,27	=0,01	3,3±0,48
46—50	3,1±0,45	1,8±0,22	<0,02	2,9±0,49
51—55	3,1±0,44	1,7±0,22	<0,01	2,6±0,49
56—60	2,8±0,42	1,7±0,19	=0,02	2,6±0,48

Примечание. $R-R_{\text{исх}}$ — длительность интервалов до раздражения нерва; $R-R_{\text{макс}}$ — в

лиц, принимающих рискованные решения [9], а также у больных сахарным диабетом с проявлениями вегетативной дисфункции [12].

Дальнейшие исследования были направлены на выяснение причин ослабления холинергического контроля сердца в условиях гипертиреоза.

Опыты с раздражением блуждающего нерва (табл. 2) показали, что при гипертиреозе интенсивность отрицательно-хронотропного ответа сердца на раздражение значительно ниже, чем у здоровых крыс. Например, на первых секундах при напряжении тока 5 В разница составляла 52,4 %, при напряжении 10 В — 57,0 %, при напряжении 20 В — 51,8 %. Эта закономерность сохранялась в течение всей реакции. При напряжении тока 10 В значения брадикардии у гипертиреоидных крыс были достоверно ниже до 40-й секунды раздражения. В дальнейшем у части животных наступила нормализация ритма или приближение к норме. Средние значения интенсивности брадикардии при гипертиреозе продолжали оставаться ниже контрольных, а на последних секундах разница составляла 26,9 %. При напряжении тока 20 В максимальная брадикардия в течение всей реакции была слабее, чем в контроле. Только на последних секундах разница в реакциях у гипертиреоидных и контрольных крыс не была достоверной, но в числовом выражении — все равно эта разница оставалась значительной (33,3 %).

Наиболее вероятной причиной затруднения вагусных влияний на сердце гипертиреоидных животных может быть уменьшение рабочей концентрации ацетилхолина в области холинергических синапсов. Средние данные о содержании ацетилхолина в предсердиях и желудочках сердца в контроле и при гипертиреозе представлены в табл. 3.

Распределение ацетилхолина в различных отделах сердца оказалось неравномерным. Содержание его в предсердиях контрольных животных составляло 11,34—25,98 нмоль/г ткани, в желудочках — 1,60—2,70 нмоль/г, т. е. уровень его в предсердиях был примерно в 10 раз выше, чем в желудочках. При гипертиреозе содержание ацетилхолина в сердце было ниже по сравнению с контролем — в предсердиях на 31 % (предельные значения 13,38—20,15 нмоль/г), в желудочках на 35 % (предельные значения — 1,38—1,71 нмоль/г). Распределение ацетилхолина между предсердиями и желудочками сохранилось таким же, как и в норме. Столь значительная разница в содержании ацетилхолина определяет и неодинаковую функциональную активность предсердий и желудочков.

10 В			20 В		
гипертиреоз (n=16)	P	контроль (n=13)	гипертиреоз (n=15)	P	
600±9	<0,001	480±13	610±9	<0,001	
4,3±0,45	<0,002	11,4±1,98	5,5±1,47	<0,05	
4,0±0,44	<0,01	7,7±0,68	5,0±1,28	>0,05	
3,8±0,37	<0,002	6,7±0,44	3,8±0,42	<0,001	
3,4±0,33	<0,01	5,9±0,39	3,5±0,42	<0,001	
3,2±0,33	<0,02	5,6±0,43	3,2±0,35	<0,001	
2,8±0,30	<0,02	5,1±0,48	3,2±0,34	<0,01	
2,8±0,28	<0,02	4,4±0,42	3,0±0,34	<0,02	
2,4±0,30	<0,05	4,0±0,45	2,8±0,32	<0,05	
2,3±0,30	>0,05	3,8±0,46	2,6±0,29	<0,05	
2,1±0,29	>0,1	3,5±0,47	2,2±0,22	<0,02	
2,0±0,29	>0,25	3,4±0,53	2,0±0,24	<0,02	
1,9±0,28	>0,1	3,0±0,55	2,0±0,25	>0,05	

мент наиболее выраженной брадикардии

Окончания блуждающих нервов сконцентрированы, главным образом, в области синоатриального узла, т. е. в правом предсердии. Значительно меньше их в ткани левого предсердия и совсем мало — в миокарде желудочков. В соответствии с плотностью окончаний блуждающего нерва распределяется и содержание ацетилхолина, а в результате — степень автоматизма отдельных звеньев проводящей системы. Установлено, например [10], что у собак степень автоматизма уменьшается от синоатриального узла к левому предсердию и основанию желудочков и от основания — к верхушке, т. е. в том же направлении, в котором убывает концентрация медиатора.

Таблица 3. Содержание ацетилхолина в сердце контрольных и гипертиреозных крыс (нмоль/г свежей ткани, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Серия опыта	Предсердие	Желудочек
Контроль	21,30±0,935 (13)	2,20±0,082 (16)
Гипертиреоз	14,25±0,738 (10)	1,43±0,044 (8)
P	<0,001	<0,001

Примечание. В скобках — число опытов

Хотя при гипертиреозе распределение ацетилхолина между предсердиями и желудочками не изменилось, однако, как показали наши предыдущие исследования [7, 8], активность ацетилхолинэстеразы уменьшалась в желудочках более значительно, чем в предсердиях, при неизменной активности холинацетилтрансферазы. Это создает условия для некоторого повышения возбудимости нижележащих отделов проводящей системы сердца.

Выводы

1. При экспериментальном гипертиреозе происходит смещение холинергически-адренергического равновесия в сторону симпатикотонии. Это обусловлено, с одной стороны, усилением адренергических, с другой — ослаблением холинергических влияний.

2. Ослабление холинергического контроля сердца при гипертиреозе связано с затруднением реализации импульсов с блуждающего нерва на кардиомиоциты, о чем свидетельствует уменьшение отрицатель-

но-хронотропных ответов сердца на электростимуляцию блуждающего нерва.

3. Ослабление вагусных влияний при гипертиреозе имеет в основе низкое содержание в сердце парасимпатического медиатора ацетилхолина.

E. A. Markova, V. V. Faifura, L. N. Babinskaya, R. E. Nechai

ESTIMATION OF THE CHOLINERGIC HEART REGULATION IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

Mathematical treatment of R-R electrocardiogram intervals was performed in rats with experimental thyroidin toxicosis and the obtained results were compared with acetylcholine content in the heart and heart sensitivity to the vagus nerve irritation. Rearrangement of the cholinergic-adrenergic interrelation with the predominance of sympathicotonia was found to take place in hyperthyroidism which was due to the increased adrenergic influence on the one hand and inhibition of cholinergic influence on the other. A decrease of the cholinergic heart control in hyperthyroidism may be explained by difficulties in transmission of nerve impulses from the vagus nerve to cardiomyocytes, which is indicated by a decrease of negative chronotropic heart responses to electrostimulation of the vagus nerve. Inhibition of the vagus impulsation in hyperthyroidism is due to the low acetylcholine content in the heart.

Medical Institute, Ternopol

1. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.— М.: Медицина, 1979.—295 с.
2. Баевский Р. М., Никулина Г. А., Тазетдинов И. Г. Математический анализ ритма сердца в оценке особенностей адаптации организма к условиям космического полета // Вестн. АМН СССР.— 1984.— № 4.— С. 62—69.
3. Маркова Е. А., Зоря Л. В. Изменения вегетативного баланса организма при экспериментальной гипокинезии // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1983.— № 2.— С. 25—29.
4. Самонина Г. Е., Соколова Н. А., Копылова Г. Н. Функциональная организация вегетативной нервной системы // Науч. докл. высш. шк. Биол. науки.— 1983.— № 3.— С. 6—20.
5. Смирнов А. И. Роль тонуса центров блуждающих нервов в экономной форме сердечной деятельности.— М.: Медицина, 1967.—51 с.
6. Удельнов М. Г. Физиология сердца.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975.—303 с.
7. Файфура В. В. Холинэстераза сердца крыс с экспериментальным тиреотоксикозом и гипотиреозом // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1974.— № 4.— С. 67—69.
8. Файфура В. В. Активность холинацетилтрансферазы в миокарде крыс при тиреотоксикозе и гипотиреозе // Там же.— 1982.— № 5.— С. 58—60.
9. Czyżewska E., Kiczka K., Pokinko P. Veränderungen der Herzarrhythmie bei Bahnabschnittsdispatchern während des Treffens komplizierter und riskanter Entscheidungen // Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin.— 1983.— 18, N 5.— S. 121—124.
10. Faucon G., Eureux J. C., Bazaugour R. et al. Gradients cardiaques d'automatisme sur le coeur in situ // J. physiol., France.— 1971.— 63, N 6.— P. 211—211.
11. Funatsu T. Hemodynamics of hyperthyroidism. The effects of autonomic nervous blocking and antithyroid drug treatment // Jap. Heart J.— 1976.— 17, N 1.— P. 12—24.
12. Persson A., Solders G. R—R variations, a test of autonomic disfunction // Acta neurol. scand.— 1983.— 67, N 5.— P. 285—293.
13. Shimada K., Oshima S. Effect of thyroxine on nervous system in controlling chicken heart rate // Gen. and Comp. Endocrinol.— 1973.— 21, N 1.— P. 196—201.

Тернополь. мед. ин-т

Поступила 05.10.84

УДК 612.821+612.146+612.181.2

М. И. Гуревич, Л. Н. Шаповал

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА И БУЛЬБАРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ

Регуляция гемодинамики на бульбарном уровне центральной нервной системы осуществляется в соответствии с афферентацией, поступающей из рецептивных зон системы кровообращения. Здесь же происходит сопряжение сосудистой регуляции с функцией дыхания и регуляцией мышечного тонуса. Бульбарные регуляторные механизмы обладают фрагментарной организацией, они высоко дифференцированы. Афферентные сигналы не только активируют нейроны продолговатого мозга, но также запускают тормозные механизмы, что вполне закономерно, ибо регуляция любого физиологического процесса невозможна, если биологическая система регулирования не включает тормозные механизмы. Это обстоятельство определяет повышенный интерес к изучению тормозных медиаторов ЦНС, одним из которых является γ -аминомасляная кислота (ГАМК).

Основным источником биосинтеза ГАМК в ткани мозга является подвергаемая декарбоксилированию глютаминовая кислота. Реакция катализируется пиридоксаль-зависимым ферментом глутаматдекарбоксилазой (ГДК), характерной исключительно для ЦНС и связанной с фракцией синапсом нервных терминалей нейронов, в которых медиатором является ГАМК. По этой причине иммуноцитохимическое определение ГДК часто используется в качестве индикатора синаптических участков синтеза ГАМК. Активностью этого фермента, видимо, обусловлено относительное постоянство уровня ГАМК в ЦНС. Инактивация этой аминокислоты происходит путем ее связывания на мембранах нейронов и последующего трансаминирования в митохондриях с помощью фермента ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т). Различиями в активности этого фермента обусловлено наличие трех основных форм ГАМК: свободной — в синаптической щели; легко связанной — в митохондриях, примыкающих к постсинаптической мембране, где активность ГАМК-Т очень высока; прочно связанной — в нервных терминалях с низкой активностью ГАМК-Т. Следствием низкой активности ГАМК-Т в митохондриях пресинаптических терминалей является сохранение синаптически активной ГАМК вплоть до ее высвобождения приходящим нервным импульсом. Сопряженное с нервным импульсом высвобождение ГАМК — сложный, гетерогенный, Ca^{2+} -зависимый процесс [17]. В основе синаптического действия ГАМК лежит изменение проводимости мембран нейронов преимущественно для ионов Cl^- , приводящее к гиперполяризации постсинаптической мембраны нейрона или деполяризации пресинаптических нервных окончаний, т. е. и в том, и в другом случае — к торможению нейрона [17, 42, 51]. Существует предположение о наличии, по крайней мере, двух конформаций ГАМК — вытянутой и свернутой [16]. Для взаимодействия ГАМК с рецептором важное значение имеет наличие в ее молекуле двух заряженных центров. В последние годы появилось много работ, свидетельствующих о гетерогенности рецепторов ГАМК в различных отделах ЦНС [26, 31, 51]: ГАМК_а-рецепторы чувствительны к бикикуллину и связаны с каналами Cl^- , а ГАМК_б-рецепторы не чувствительны к бикикуллину и сопряжены с особой группой Ca^{2+} -каналов. Высказывается предположение, что эффект бикикуллина достигается, когда ГАМК находится в

вытянутой конформации, а не чувствительный к бикукуллину эффект — когда она пребывает в свернутой форме [16]. Некоторые эффекты ГАМК₆-рецепторов связаны с аденилатциклазной активностью [43].

ГАМК достаточно широко представлена в ЦНС, но распределена между различными ее уровнями неравномерно. Об участии ГАМК в деятельности нервных структур продолговатого мозга свидетельствует совокупность биохимических, гистохимических, иммуногистохимических, фармакологических, электрофизиологических данных, которые еще, однако, не систематизированы и не обобщены. В частности, биохимическими методами [17] в гомогенатах продолговатого мозга обнаружено умеренное содержание ГАМК (3,5 мкМ/г). Конечно это меньше, чем в черной субстанции (10; 5 мкМ/г) где у кошки выявлено максимальное ее содержание; красном ядре (5,0 мкМ/г) и таламусе (4,5 мкМ/г), но сопоставимо с содержанием ГАМК в гиппокампе (3,8 мкМ/г) и лобных долях коры головного мозга (3,5 мкМ/г) и существенно больше, чем в мозжечке (1,5 мкМ/г). У крысы в продолговатом мозгу выявлено 3,4 мкМ/г ГАМК, у кролика 2,4 мкМ/г, у морской свинки 2,7 мкМ/г. Наличие и обмен ГАМК показаны, по крайней мере, в десяти областях продолговатого мозга, включая ядра блуждающего нерва [61]. Получены иммуноцитохимические доказательства наличия ГАМК-ергических нейронов в дорсальном ядре шва [52]. Отмечено скопление тормозных нейронов довольно однородного строения с короткими аксонами в ретикулярной формации продолговатого мозга вблизи ликворопроводящих путей IV желудочка головного мозга [17].

В микроионофоретических исследованиях показано тормозное влияние ГАМК на спонтанную и вызванную активности нейронов вентро-каудальной области медиальной ретикулярной формации продолговатого мозга [44, 66, 67]. Микроионофоретическое подведение ГАМК к ретикулярным нейронам вызывает гиперполяризацию их постсинаптической мембраны [67].

Существуют сведения о высвобождении [³H] ГАМК из клиновидного ядра продолговатого мозга при электрической стимуляции спинного мозга крысы [57], причем оно более выражено, чем высвобождение из лобной доли коры головного мозга [46]. Получены данные о Са²⁺-зависимом высвобождении [³H] ГАМК из изолированных фрагментов продолговатого мозга крысы, содержащих ядра шва [47]. Спонтанный выход ГАМК из изолированных синапсом продолговатого мозга увеличивается на 86 % при электрической их стимуляции, или повышении концентрации К⁺ в среде и прекращается после прекращения воздействия [54].

Агонисты ГАМК — мусцимол [25, 35, 36, 63, 68], баклофен [56, 34] и другие — при микроинъекционном и интрацистернальном введении вызывают гемодинамические эффекты, сходные с эффектами ГАМК. При ионофоретическом подведении агонистов ГАМК к нейронам продолговатого мозга их активность угнетается [51]. Наиболее активным агонистом ГАМК считается мусцимол.

Антагонисты ГАМК — пикротоксин и бикукуллин [17, 32]. Пикротоксин — эквимоллярная смесь пикротоксинина и пикротина. Ее выделяют из растений семейства менисперум. Существует предположение [53], что пикротоксин не блокирует рецепторы ГАМК, но вмешивается в нейротрансдукцию этого медиатора, возможно нарушая открытие каналов Cl⁻. Бикукуллин выделен из растений семейства дымянковых. Он является относительно специфическим антагонистом ГАМК во всех отделах ЦНС [53], включая ствол мозга [66, 74]. При микроионофоретическом введении [66] он обратимо ослабляет угнетающее влияние ГАМК на нейроны ретикулярной формации продолговатого мозга, которое не устраняется стрихнином. Аппликации пикротоксина и бикукуллина на промежуточную область вентральной поверхности продолговатого мозга [74] кошки блокируют рефлекторные реакции с механорецепторов каротидного синуса. Чувствительными к бикукуллину являются ГАМК_а-рецепторы. Антагонисты ГАМК₆-рецепторов неизвестны. Совокупность

приведенных данных свидетельствует о возможности синаптического действия ГАМК в пределах нервных структур продолговатого мозга.

Изучение участия ГАМК в регуляции деятельности системы кровообращения началось еще в 50-е годы, вскоре после выявления этой аминокислоты в ткани мозга. В частности, было высказано предположение [64, 27], что влияние ГАМК на гемодинамику обусловлено угнетением сосудодвигательных образований каудальной части продолговатого мозга. За прошедшие двадцать с лишним лет накоплено огромное число работ, посвященных изучению влияния ГАМК на различные стороны деятельности системы кровообращения у различных видов животных, при различных способах введения. Между тем работ, свидетельствующих более или менее убедительно об участии ГАМК в бульбарных, да и вообще в центральных механизмах регуляции гемодинамики, в сущности, немного. В частности, получены данные [12, 49] об угнетении сосудистых рефлексов с механорецепторов и облегчении рефлексов с хеморецепторов каротидного синуса, замыкающихся преимущественно на бульбарном уровне ЦНС, после внутривенного введения ГАМК. ГАМК оказывает угнетающее влияние на гипертензивные реакции, регионарные сосудистые ответы и эфферентную симпатическую активность в почечном нерве, вызванные электрической стимуляцией ряда ретикулярных ядер продолговатого мозга [13] — гигантоклеточного, вентрального, мелкоклеточного; а также угнетает сосудистые реакции, вызванные электрической стимуляцией ядра солитарного тракта и парамедианного ретикулярного ядра, блокируя нисходящее торможение с этих структур [10]. Ограничением метода внутрисосудистого введения ГАМК является прежде всего необходимость вводить ее в достаточно больших количествах, ввиду плохой проницаемости гемато-энцефалического барьера для этой аминокислоты. Это обстоятельство, в сущности, в значительной степени ограничивает ее применение в терапевтических целях и способствует направленному поиску более легко проникающих через этот барьер структурных аналогов ГАМК и ее производных, обладающих прямым или косвенным ГАМК-миметическим действием. Основными соединениями, имеющими клиническое применение в терапии сосудистой патологии, являются гаммалон и аминалон-промышленные препараты ГАМК, оксибутират натрия, мусцимол, фенибут, баклофен, натрия валпроат и другие. Изучение вазоактивных свойств 38 аналогов ГАМК и 20 ее производных показало, что наиболее выраженным действием на систему кровообращения обладают аналоги ГАМК, имеющие заместители по углероду в карбонильной группе [11].

Введение ГАМК в полость IV желудочка головного мозга вызывает зависимое от дозы снижение уровня САД и ЧСС у крыс [70, 56, 33], кроликов [4] и кошек [39]; угнетает рефлекторные реакции, вызванные стимуляцией седлищного нерва [39] и сосудистые рефлексy, возникающие с хеморецепторов сино-каротидной зоны [10]. Аналогичным образом, агонист ГАМК мусцимол при инъекции в полость IV желудочка вызывает снижение уровня САД, уменьшение ЧСС [56] и симпатической активности в почечном нерве [25, 73]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ГАМК взаимодействует с нервными структурами, включенными в гемодинамический контроль и расположенными вблизи поверхности продолговатого мозга.

Локальные аппликации ГАМК на различные участки вентральной поверхности продолговатого мозга приводят к развитию гипотензивных реакций САД, снижению ЧСС, дилатации сосудов почки и скелетных мышц [41, 40, 71, 73] только в случае приложения ее к ограниченному участку вентральной поверхности, определяемому как промежуточная область. Эта же область играет существенную роль в регуляции кардио — и гемодинамики [30, 50, 60, 7, 14]. Согласно данным [73], в промежуточной области вентральной поверхности продолговатого мозга локализованы основные синапсы барорецепторного рефлекторного пути,

которые являются ГАМК-ергическими и размещены на глубине до 2 мм от поверхности мозга.

Микроинъекции ГАМК в отдельные ядра медиальной ретикулярной формации, вовлеченные в гемодинамический контроль, сопровождаются сдвигами уровня САД гипотензивными [64, 12, 72] или неоднозначными: гипо- и гипертензивными [19, 20, 33, 72]. Направленность гемодинамических сдвигов, видимо, в какой-то степени, зависит от применяемой дозы ГАМК. Нами отмечено, что ГАМК в дозировках, близких к пороговым вызывает у кошки достаточно часто гипертензивные реакции САД. При увеличении применяемых доз ГАМК развиваются преимущественно гипотензивные реакции, хотя гипертензивные реакции при этом не исключаются полностью. Создается впечатление, что главной причиной неоднородности сдвигов уровня САД на микроинъекции ГАМК в ядра продолговатого мозга является функциональная неоднозначность включенных в гемодинамический контроль нервных структур продолговатого мозга, обладающих различным порогом активации. Угнетая тормозные нейроны, ГАМК способствует гипертензии, а угнетая возбуждающие нейроны — гипотензии. Нельзя исключить также видовые отличия, во всяком случае уже давно замечено преобладание гипертензивных реакций у кошки при внутрисосудистых введениях ГАМК. Следствием микроинъекций ГАМК в ядра медиальной ретикулярной формации является угнетение сомато-симпатических рефлексов [65], симпатической активности в почечном нерве [20] и подавление гипотензивных сосудистых реакций, возникающих при растяжении стенок каротидных синусов [10]. Точкой приложения влияния ГАМК на сосудистые рефлексy с хемо- и механорецепторов сино-аортальной рефлексогенной зоны [10] является область парамедианных ретикулярных ядер, моносинаптически связанных с рецепторами каротидных синусов и дуги аорты, на том основании, что микроинъекции ГАМК в эти ядра подавляют гипотензивные сосудистые реакции, возникающие при растяжении стенок каротидных синусов. В то же время, микроинъекции ГАМК в ядро солитарного тракта, тоже моносинаптически связанного с сино-аортальной зоной в их опытах не оказывали влияния на течение прессорно-депрессорных реакций САД, возникающих при химическом или электрическом их раздражении, что позволило авторам исключить это ядро из сферы влияния ГАМК. Возможно отсутствие реакции обусловлено функциональной неоднозначностью нейронов в пределах ядер солитарного комплекса. Во всяком случае, микроинъекции ГАМК в каудальную часть ядра вблизи *obex*, где выявляется максимальное скопление включенных в регуляцию гемодинамики нейронов, сопровождается угнетением симпатической активности в почечном нерве [19], снижением сопротивления периферических сосудов [22], достаточно выраженными сдвигами уровня САД [19], т. е. в пределах ядра солитарного тракта размещены чувствительные к ГАМК нейроны, включенные в гемодинамический контроль. Вызывает удивление отсутствие хронотропных и небольшая выраженность инотропных влияний ГАМК при ее микроинъекциях в ядра продолговатого мозга, составляющие основу парасимпатического выхода к сердцу у кошки — обоюдные ядра [22]. Создается впечатление, что ГАМК как тормозной медиатор частично снимает тормозные влияния с этих ядер на сердце, другими словами, растормаживает тормозные нейроны. Это предположение подтверждается данными [35] об уменьшении тормозной импульсации в сердечных ветвях блуждающего нерва при микроинъекционном введении агониста ГАМК мусцимола в это ядро у кошки. Существует предположение [36], что в центральной регуляции кровообращения ГАМК выполняет две функции: участвует в тоническом торможении активности парасимпатических нейронов продолговатого мозга в тоническом торможении активности структур переднего мозга, активация которых вызывает интегративную реакцию — одновременное возбуждение симпатических и торможение парасимпатических нейронов. Безусловно участие ГАМК в центральных механиз-

мах регуляции кровообращения не исчерпывается этими двумя функциями уже хотя бы потому, что в пределах продолговатого мозга ГАМК оказывает влияние не только на парасимпатические, но также на симпатические нейроны. Антагонист ГАМК бикикуллин при введении в вазопрессорные нейроны повышал уровень САД, увеличивал ЧСС, пульсовое давление [35], а при введении в обоюдное парасимпатическое ядро вызывал связанную с дозой депрессию ЧСС и САД. Исследование эндогенных ГАМК-ергических механизмов регуляции САД в продолговатом мозгу у крыс [72] путем введения L-глутамата в структуры переднебоковой области продолговатого мозга позволило выявить нейроны с вазопрессорной и вазодепрессорной активностью.

В основе нормальной деятельности ЦНС, как известно, лежит взаимодействие нейронов, содержащих различные нейромедиаторы. В частности, известны данные об участии ГАМК в регуляции содержания биогенных аминов в различных областях головного мозга [9, 38, 56]. Как правило, введение ГАМК достоверно снижает уровень норадреналина и увеличивает содержание серотонина в срезах мозга. Эта закономерность распространяется и на структуры продолговатого мозга [1]. Возрастание содержания серотонина в структурах мозга за счет торможения его высвобождения под влиянием ГАМК происходит на уровне нервных окончаний [9], причем это Ca^{2+} зависимый процесс. В моноаминергических терминалях выявлены [51] ГАМК_B-рецепторы, не чувствительные к бикикуллину. Воздействуя на них, можно влиять на выделение катехоламинов из срезов головного мозга [27]. Высказывается предположение [18] о ГАМК как пресинаптическом регуляторе высвобождения норадреналина в ткани мозга. ГАМК-ергические нейроны выявлены иммуоцитохимическим методом в дорсальном ядре шва, содержащем в больших количествах серотонин [47]. Совокупность приведенных данных свидетельствует о возможности взаимодействия ГАМК с моноаминами в центральных регуляторных механизмах системы кровообращения, хотя в некоторых случаях [56] связь между влиянием ГАМК на центральные норадреналинергические и допаминергические нейроны и ее кардиоваскулярными эффектами не установлена. Более того, ГАМК видимо взаимодействует не только с центральными моноаминами-моноаминами мозга, но также с периферическими моноаминергическими рецепторами. В пользу этого предположения свидетельствуют данные [6] об устранении облегчающих влияний ГАМК на сосудистые реакции тонкого кишечника пропранололом и дигидроэрготоксином, что рассматривается как следствие участия ГАМК в процессах высвобождения катехоламинов из надпочечников. Селективным подавлением симпато-адреналовой активности объясняют [68] гипотензивное действие ГАМК у спонтанно гипертензивных крыс.

Введение ГАМК анестезированным собакам [69] и кроликам [45] после предварительной резерпинизации животного не сопровождается гипотензией и брадикардией. Интерес представляет предположение [34], что действие ГАМК на сердечно-сосудистую систему опосредовано активацией специфических рецепторов ГАМК, которая сопровождается ингибированием выделения медиатора из окончаний адренергических волокон.

Получены данные о реализации гемодинамических эффектов ГАМК у кроликов и крыс за счет увеличения выброса не только катехоламинов, но также гистамина [45]. У собак уровень гистамина под влиянием ГАМК не изменяется [69].

При аппликации ГАМК на границе между продолговатым и спинным мозгом [37] отмечено угнетение выделения вазопрессина, вызываемого окклюзией сонных артерий.

Существует предположение [58] о реализации гемодинамических эффектов ГАМК путем образования или активации биологически активных эстеров холина — ацетилхолина или ГАМК-холина. В рамки этого предположения укладываются в какой-то мере данные об изменении под влиянием ГАМК уровня ацетилхолина в супрабульбарных

структурах [5, 62, 28], а также о торможении освобождения ГАМК при введении ацетилхолина [8, 23]. Интрацистернальное введение ГАМК вызывает снижение ЧСС, которое не снимается фармакологической десимпатизацией сердца, в силу чего кардиальный эффект ГАМК рассматривается [48] как связанный с атропинчувствительным механизмом. Эффекты ГАМК усиливаются блокадой мускариновых рецепторов высокими дозами атропина [56], а после введения ГАМК-миметиков снижается активность центральных холинергических нейронов.

В то же время влияние ГАМК на синтез и высвобождение ацетилхолина в гомогенате мозговой ткани крысы не показано [59], не выявлены влияния центральных холинолитиков на гипотензивные реакции интрацистернально введенной ГАМК у кроликов [4], отсутствуют облегчающие сосудистые реакции тонкого кишечника эффекты ГАМК [11]. У кошки количество областей с высокой активностью холинацетилтрансферазы — фермента синтеза ацетилхолина — невелико в ретикулярной формации моста и продолговатого мозга [55], в силу чего взаимодействие ГАМК с холинергическими нейронами здесь должно видимо носить ограниченный характер.

Анализ результатов, полученных различными методами, дает основание утверждать, что ГАМК участвует в синаптических процессах на бульбарном уровне ЦНС. Более детального исследования требует вопрос о взаимодействии на уровне продолговатого мозга ГАМК с другими медиаторами в реализации гемодинамических ее эффектов.

1. Армениян А. Р., Есаян Н. А. Действие аминокислотной кислоты на серотонин мозга // *Вопр. биохимии мозга*.— 1969.—5.— С. 147—152.
2. Бендиков Э. А., Шмуйлович Л. Н., Копелевич В. М. О влиянии γ -аминомасляной кислоты и ее этилового эфира на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 1972.—73, № 1.— С. 65—69.
3. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса.— Л.: Медицина, 1976.—326 с.
4. Вольбек В. И., Римшени Г. Н. Кардиоваскулярные эффекты γ -аминомасляной кислоты на фоне действия атропина, амизила, аминазина и седуксена // *Фармакология нейротропных средств*.— Рига, 1978.— С. 25—28.
5. Галоян А. А., Манасян Р. Ф. Об изменении ацетилхолинэстеразной активности в микроструктурах гипоталамуса под влиянием гаммааминомасляной кислоты // *Вопросы биохимии*.— Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1963.— С. 53—61.
6. Годовалова Л. А. Изучение действия ГАМК на периферические механизмы регуляции вегетативных функций // *Фармакология и токсикология*.— 1976.—39, № 6.— С. 668—672.
7. Гуревич М. И., Карцева А. Г. Морфо-функциональная организация структур вентральной поверхности продолговатого мозга, участвующих в регуляции кровообращения // *Физиол. журн.*— 1983.—29, № 6.— С. 722—730.
8. Демин Н. Н., Нилова Н. С. Пути участия ацетилхолина и аммиака в регуляции метаболизма γ -аминомасляной кислоты в головном мозгу // *Вопр. биохимии мозга*.— 1967.—3.— С. 45—52.
9. Есаян Н. А., Армениян А. Р. Изменение содержания серотонина и гаммааминомасляной кислоты в срезах среднего мозга, инкубированных в средах с различным ионным составом, и действие гамма-аминомасляной кислоты на высвобождение серотонина // *Там же*.— 1970.—6.— С. 171—181.
10. Ковалев Г. В. Влияние нейроактивных аминокислот на центральные механизмы сосудистой регуляции.— *Физиол. журн. СССР*, 1978.—64, № 5.— С. 702—710.
11. Ковалев Г. В. Препараты ГАМК и ее аналогов в эксперименте и клинике // *Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов*.— 1979.—31, вып. 3.— С. 11—25.
12. Ковалев Г. В., Морозов И. С. Действие ГАМК и фенибута на центральные звенья сосудистых рефлексов с хемо- и механорецепторов аорто-каротидной зоны // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 1975.—79, № 4.— С. 71—74.
13. Косицына А. Ф. Аналоги ГАМК и сосудистые рефлексы // *Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов*.— 1979.—31, вып. 3.— С. 94—98.
14. Лебедев В. П., Красюков А. В., Никитин С. А. О значении симпатизирующих структур вентро-латеральной поверхности продолговатого мозга в вазомоторной регуляции // *Физиол. журн. СССР*.— 1984.—70, № 8.— С. 1221—1239.
15. Морозов И. С., Никитин С. А., Петров В. И. Об участии ГАМК в торможении барорецепторных сосудистых рефлексов // *Фармакология процессов регуляции кровообращения*.— 1977.—30, вып. 3.— С. 76—83.
16. Раевский К. С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ // *Фармакология и токсикология*.— 1981.— № 6.— С. 517—528.

17. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л.: Наука, 1977. — 139 с.
18. Тозолокян П. В. Гамма-аминомасляная кислота — пресинаптический регулятор высвобождения парадrenalина в мозгу: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Ереван, 1978. — 20 с.
19. Шаповал Л. Н., Побегайло Л. С. О влиянии серотонина и ГАМК на бульбарные механизмы регуляции гемодинамики // Центральная регуляция кровообращения. — Киев: Наук. думка, 1981. — С. 136—138.
20. Шаповал Л. Н., Побегайло Л. С. Влияние введения ГАМК в структуры продолговатого мозга на симпатическую активность и уровень САД // Физиол. журн. СССР. — 1982. — 68, № 11. — С. 1500—1505.
21. Шаповал Л. Н. Взаимодействие нейромедиаторов в центральных регуляторных механизмах системы кровообращения // Центральная регуляция кровообращения. — Ростов н/Д, 1984. — С. 186.
22. Шаповал Л. Н., Бойко В. И., Дмитриева А. В., Побегайло Л. С. Влияние микроинъекций ГАМК в структуры продолговатого мозга на показатели кардио- и гемодинамики // Физиол. журн. — 1985. — 31, № 2. — С. 219—224.
23. Шевченко Н. В. Механизмы регуляции обмена гамма-аминомасляной кислоты и активности ГАМК-ергических структур мозга ГАМК-ергическими и холинергическими препаратами // Регуляция нейромедиаторных механизмов деятельности мозга. — Минск: Беларусь, 1982. — С. 17—25.
24. Antonacio M. J., Taylor D. G. Involvement of central GABA receptors in the regulation of blood pressure and heart rate of anesthetized cats // Eur. J. Pharmacol. — 1977. — 46. — P. 283—289.
25. Antonacio M. J., Kervin L., Taylor D. G. Reduction in blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve discharge in cats after the central administration of muscimol — a GABA agonist // Neuropharmacology. — 1978. — 17, N 10. — P. 783—791.
26. Beart P. M. Wanted: novel antagonists for GABA_A receptors // Trends. Pharmacol. Sci. — 1982. — 3, N 10. — P. 387—388.
27. Bhargawa K. P., Bhattacharya S. S., Srimal R. S. Central cardiovascular actions of γ -aminobutyric acid // Brit. J. Pharmacol. and Chemotherap. — 1964. — 23. — P. 383.
28. Billewicz-Stankiewicz J., Gorny D., Kleinrok A. Gamma-aminobutyric acid effect on acetylcholine level and metabolism rat cerebral cortex // Acta physiol. pol. — 1980. — 31, N 1. — P. 1—7.
29. Bolme P., Fuxe K. Possible involvement of GABA mechanisms in central cardiovascular and respiratory control. Studies on the interaction between diazepam, picrotoxin and clonidine // Med. Biol. — 1977. — 55, P. 301—309.
30. Bousquet P., Feldman J., Block R., Schwartz J. The ventromedullary hypotensive effect of muscimol in the anaesthetized cat // Clin. Exp. Hypertension. — 1981. — N 3. — P. 195—205.
31. Bowerly N. G., Price G. W., Hudson A. L. et al. GABA receptor multiplicity visualization of different receptor types in the mammalian CNS // Neuropharmacology. — 1984. — 23, N 28. — P. 219—231.
32. Curtis D. R., Johnston G. A. R., Game C. J. A., McCulloch R. A. Central action of bicuculline // J. Neurochem. — 1974. — 23. — P. 605—606.
33. De Feudis F. V. GABA — an inhibitory neurotransmitter that is involved in cardiovascular control // Pharmacol. Res. Commun. — 1982. — 14, N 7. — P. 567—575.
34. De Feudis F. V. GABA and neuro-cardiovascular mechanisms // Neurochem. Int. — 1981. — 3. — P. 113—122.
35. DiMicco J. A., Gale K., Hamilton B., Gillis R. A. GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: characterization and brain stem localisation // Science. — 1979. — 204, N 4397. — P. 1106—1109.
36. DiMicco J. A., Alsip N. L., Wible J. H. Multiple roles for CNS GABA mechanisms in the autonomic regulation of cardiovascular function: pharmacological evidence // Neuropharmacology. — 1984. — 23, N 7b. — P. 819—820.
37. Feldberg W., Georgiev V. P. Central effects of picrotoxin when acting from the liquor spaces in anaesthetized cats // Brit. J. Pharmacol. — 1970. — 40. — P. 23—36.
38. Fuxe K., Andersson K., Ogren S.-O. et al. GABA neurons and their interaction with monoamine neurons. An anatomical, pharmacological and functional analysis // GABA-neurotransmitters. — Copenhagen/ Munksgaard, 1979. — P. 74—94.
39. Georgiev V. P., Doba M., Gyorgy L. The effects of intraventricularly administered GABA and picrotoxin and their interaction on somatovegetative reflexes in cats // Arch. Int. Pharmacodyn. — 1978, 231. — P. 139—147.
40. Gillis R. A., Jamada K. A., DiMicco J. A. Central γ -aminobutyric acid involvement in blood pressure control. — Fed. Proc. — 1984. — 43, N 1. — P. 32—38.
41. Guertzenstein P. G. Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem // J. Physiol. — 1973. — 229. — P. 395—408.
42. Guidotti A., Corda M. G., Wise B. C. et al. GABAergic synapses. Supramolecular organization and biochemical regulation // Neuropharmacology. — 1983. — 22, N 12b. — P. 1471—1479.
43. Hill D. R., Dolphin A. C. Modulation of adenylate cyclase activity by GABA receptors // Neurop.armacol. — 1984. — 23, N 7b. — P. 829—830.
44. Hosli L., Tebecis A. K. Actions of aminoacids and convulsants on bulbar reticular neurons // Exp. Brain Res. — 1970. — 11. — P. 111—127.
45. Ito R., Uchijama T., Ichikawa M. et al. Mechanism analysis of GABA and GABOB induced blood pressure fall // Jap. J. Pharmacol. — 1978. — 28, suppl. — P. 106.

46. Katz R. I., Chase T. N., Kopin I. J. Effects of ions on stimulus induced release of amino acids from mammalian brain slices // J. Neurochem.—1969.—16.—P. 961.
47. Kervin R. W., Pycock C. J. Interactions of putative neurotransmitters in the region of the raphe nuclei of the rat // Brit. J. Pharmacol.—1979.—66, N 3.—P. 474.
48. Kobinger W., Pighler L. Differentiation of drugs acting upon the cardiovascular system by means of sympathetic and vagal responses // Clin. Exp. Hypertension.—1978.—1.—P. 229—249.
49. Lalley P. M. Inhibition of depressor cardiovascular reflexes by a derivative of γ -aminobutyric acid (GABA) and by general anesthetics with suspected GABA-mimetic effects // J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1980.—215, N 2.—P. 418—425.
50. McAllen R. M., Neil J. J., Loewy A. D. Effects of kainic acid applied to the ventral surface of the medulla oblongata on vasomotor tone, the baroreceptor reflex and hypothalamic autonomic responses // Brain Res.—1982.—238.—P. 65—76.
51. Meldrum B. γ -aminoacid neurotransmitters and new approaches to anticonvulsant drug action // Epilepsia.—1984.—25, suppl. 2.—P. 140—149.
52. Nopoulos D., Belin M. F., Maitre M. et al. Immunocytochemical evidence for the existence of GABA-ergic neurons in the nucleus raphe dorsalis // Brain Res.—1982.—2.—P. 375—389.
53. Olsen R. W., Ticku K. M., Greenle D., Van Ness P. GABA receptor and ionophore binding sites: Interactions with various drugs // GABA-neurotransmitters.—Copenhagen, 1979.—P. 165—178.
54. Osborne R. H., Bradford H. E., Jones D. G. Patterns of aminoacid release from nerve-endings isolated from spinal cord and medulla // J. Neurochem.—1973.—21.—P. 407—419.
55. Polkovits M. Topography of chemically identified neurons in the central nervous system: a review // Acta morph. acad sci hung.—1978.—26, N 3/4.—P. 211—290.
56. Persson B. GABA ergic mechanisms in blood pressure control. A pharmacological analysis in the rat // Acta physiol. scand.—1980.—Suppl. 491.—P. 5—54.
57. Roberts P. The release of aminoacids with proposed neurotransmitter function from the cuneate and gracile nuclei of the rat *in vivo* // Brain Res.—1974.—67.—P. 419.
58. Romanowski W. Analiza mechanizmu hipotensyjnego dzialania Kwazu γ -aminomaslowego // Acta physiol. pol.—1962.—13, N 1.—P. 57—76.
59. Romanowski W., Yanota-Lukaszewska Y. Rola Kwazu γ -aminomaslowego. I. Kwazu 1-Glutaminowego w «cyklu acetylcholinowym» // Acta physiol. pol.—1962.—13, N 6.—P. 729—740.
60. Schläpke M. E., See W. R. Ventral medullary surface stimulus response in relation to ventilatory and cardiovascular effects // Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems.—Berlin: Springer, 1980.—P. 56—63.
61. Siemers E. R., Rea M. A., Felten D. I., Aprison M. H. Distribution and γ -aminobutyric acid in the vagal nuclei and eight other regions of the rat medulla oblongata // Neurochem. Res.—1982.—7, N 4.—P. 455—468.
62. Stoof Y., Breuyen Y. S., Mulder A. H. GABA modulates the release of dopamine and acetylcholine from rat caudate nucleus slices // Eur. J. Pharmacol.—1979.—57, N 1.—P. 35—42.
63. Sweet C. S., Wenger H. C., Gross D. M. Central antihypertensive properties of muscimol and related γ -aminobutyric acid agonists and the interaction of muscimol with baroreceptor reflexes.—Can. J. Physiol. and Pharmacol.—1979.—57.—P. 600—605.
64. Takahashi H., Tiba M., Yamazaki T., Naguchi F. On the site of acting of γ -aminobutyric acid on blood pressure.—Jap. J. Physiol.—1958.—8.—P. 378—390.
65. Taylor D. G., Taylor K. A., Antonacio M. J. Pharmacological studies on sympatho-inhibition produced by the medial medullary depressor region. Proposed gamma-aminobutyric acid involvement in inhibition of somatosympathetic reflexes // J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1982.—222.—P. 517—525.
66. Tebecis A. K., Hosli L., Haas H. L. Bicuculline and depression of medullary reticular neurons by GABA and glycine // Experientia.—1971.—27.—P. 548.
67. Tebecis A. K., Ishikawa I. Glycine and GABA as inhibitory transmitters in the medullary reticular formation // Pflügers Arch.—1973.—338.—P. 273—278.
68. Ungar T., Becker H., Dietz R. et al. Antihypertensive effect of the GABA receptor agonist muscimol in spontaneously hypertensive rats: Role of the sympathoadrenal axis // Circulat Res.—1984.—54, N 1.—P. 30—37.
69. Vemulapalli S., Barletta M. The role of systemically administered γ -aminobutyric acid // Arch. int. pharmacodyn et ther.—1984.—267, N 1.—P. 46—58.
70. Wallis C. I., Printz M. P. Effects of intracerebroventricularly administered GABA on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in small rats // Circulation, 1979.—60, N 4.—P. 2, 177.
71. Wennergren G., Oberg B. Cardiovascular effects elicited from the ventral surface of medulla oblongata in the cat // Pflügers Arch.—1980.—387.—P. 189—195.
72. Willette R. N., Barcas P. P., Krieger A. I., Sapru H. N. Endogenous GABA ergic mechanisms in the medulla and the regulation of blood pressure.—J. Pharmacol. and Exp. Ther.—1984.—230, N 1.—P. 34—39.
73. Jamada K. A., McAllen R. M., Loewy A. D. GABA antagonists applied to the ventral surface of the medulla oblongata block the baroreceptor reflex // Brain Res.—1984.—297.—P. 175—180.

С. Г. Казьмин, С. И. Киришук

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА КОНЕЧНОСИСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ

Знание текущих значений конечносиастолического давления (*ESP*) в левом желудочке необходимо для оценки функции сердечной мышцы методом построения конечносистолических зависимостей объем — давление левого желудочка [7]. Хотя высокая информативность этого метода показана многими экспериментальными исследованиями [7, 1, 2 и др.], его практическое использование затрудняется рядом факторов [7, 2]. Одним из них является необходимость регистрации давления в полости левого желудочка или давления в аорте, прямое измерение которых не всегда возможно. Поэтому практический интерес могут представлять попытки косвенной оценки *ESP* левого желудочка по показателям, получаемым неинвазивно. В единственной работе такого рода [6] предлагается уравнение, связывающее *ESP*, определяемое как давление закрытия аортальных клапанов, с измеряемым методом Короткова систолическим давлением в плечевой артерии. Однако эти исследования [6] проведены на людях в состоянии покоя, т. е. при узком диапазоне вариаций артериального давления. Нет данных, позволяющих полагать, что такой метод оценки конечносиастолического давления в левом желудочке пригоден также для ситуаций, сопряженных со значительными изменениями насосной функции сердца и артериального давления.

Основываясь на отсутствии существенных различий между величинами давления в аорте и плечевой артерии [4], мы провели исследование характера связи *ESP* левого желудочка с диастолическим и систолическим значениями аортального давления, а также с частотой сердечных сокращений в широком диапазоне их вариаций.

Методика

Для исследований были использованы результаты опытов на 16 собаках массой 15—20 кг, наркотизированных хлоралозой (0,08 г/кг) и уретаном (0,36 г/кг), у которых изменения функции левого желудочка и аортального давления происходили вследствие внутривенных инфузий допамина (10—40 мкг/кг·мин) и изадрина (0,1—0,4 мкг/кг·мин), вливаний полиглюкина (100—200 мл), кровопускания (100—200 мл), а также тампонады сердца, моделируемой введением физиологического раствора в полость перикарда через предварительно имплантированный катетер. Давление в аорте регистрировали с помощью электроманометров типа EMT-35 и самописца «Mingograf-34» фирмы «Elema — Schönander» (Швеция). Катетерно-манометрическая система имела линейную характеристику до 40 Гц. По записи аортального давления при скорости движения ленты 500 мм/с измеряли его систолические (*SP*) и диастолические (*DP*), значения, а также давление закрытия аортальных клапанов, равное *ESP* в левом желудочке, если считать закрытие аортальных клапанов концом систолы. Для машинного анализа использовались результаты 177 измерений *ESP*, *SP*, *DP* и частоты сердечных сокращений в широком диапазоне их изменений (таблица).

На ЭВМ М-4030 с помощью стандартных программ определяли коэффициенты линейной и нелинейной (квадратичной) функций, аппроксимирующих полученную в эксперименте зависимость *ESP* от *SP* и *DP*. Значимость коэффициентов аппроксимации определяли по критерию Стьюдента, незначимые коэффициенты отбрасывали.

Прежде всего, как и в работе [6], определили характер линейной связи между ESP и SP :

$$ESP = a \cdot SP + b. \quad (1)$$

Коэффициенты a и b в наших исследованиях оказались равными 0,935 и $-10,43$ соответственно ($r=0,956$), в отличие от описанных [6], где они составляли 0,889 и 8,119 ($r=0,97$). Основной причиной отличия наших данных, вероятно, является более широкая вариация исследуемых параметров. Обращает на себя внимание и то, что величина стандартной ошибки аппроксимации такого вида в наших опытах весьма значительна — 10,5 мм рт. ст. Все это позволяет заключить, что линейная зависимость ESP от SP , предложенная [6], не может считаться корректной в широком диапазоне изменения артериального давления.

Характеристики исходных экспериментальных данных

Измеряемый показатель	Максимальные значения	Минимальные значения	Статистический показатель	
			$M \pm m$	
Систолическое аортальное давление, мм рт. ст.	207	47	123,4	35,1
(гПа)	(275)	(63)	(164,1)	(46,7)
Диастолическое аортальное давление мм рт. ст.	165	16	86,1	32,6
(гПа)	(219)	(21)	(114,5)	(43,4)
Пульсовое аортальное давление, мм рт. ст.	100	14	37,9	16,1
(гПа)	(133)	(19)	(50,4)	(21,4)
Давление закрытия аортальных клапанов, мм рт. ст.	185	26	105,1	34,4
(гПа)	(246)	(35)	(139,8)	(45,8)
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	276	72	177,0	33,5

Исходя из предположения о значительной роли величины пульсового артериального давления для косвенной оценки ESP в левом желудочке, мы определили также зависимость ESP от SP и DP . Полученная зависимость имела вид:

$$ESP = 0,419 \cdot SP + 0,619 \cdot DP. \quad (2)$$

Для нее коэффициент корреляции r был выше (0,992), а стандартная ошибка аппроксимации существенно меньше (4,5 мм рт. ст.), чем в случае уравнения (1), что свидетельствует о большей точности этого метода оценки ESP по сравнению с методом, предлагаемым в [6]. Кроме того, предлагаемый нами подход косвенной оценки ESP меньше зависит от погрешностей измерения артериального давления методом Короткова. Известно, что этот метод дает заниженные величины SP и завышенные величины DP приблизительно на одну и ту же величину (-10 и $+8$ мм рт. ст. соответственно) [5,4 и др]. Такого рода систематические ошибки метода Короткова мало влияют на определение ESP предлагаемым методом, так как, судя по уравнению (2), ESP приблизительно равно полусумме SP и DP . Подсчитанная нами ошибка в определении ESP по формуле (2), связанная с неточностью метода Короткова, приблизительно равна 1 %. Учитывая величину стандартной ошибки аппроксимации, суммарная ошибка определения ESP по формуле (2) составляет около 5 %. Интересно, что точность определения ESP не увеличивается при переходе к нелинейной (квадратичной) аппроксимации его зависимости от SP и DP с учетом частоты сердечных

сокращений (HR). Уравнение такого типа в наших исследованиях имело вид:

$$ESP = -8,7 + 0,53SP + 0,7DP + 0,0008DP \cdot HR - 0,0004SP^2 + \\ + 0,0002HR^2. \quad (3)$$

Стандартная ошибка такой аппроксимации составляла 4,1 мм рт. ст., т. е. практически равная ошибке уравнения (2). Ошибка определения ESP по формуле (3), связанная с неточностью метода Короткова, составляет около 1 % при нормальных значениях входящих в уравнение параметров ($SP=120$ мм рт. ст., $DP=70$ мм рт. ст., $HR=70$ мин⁻¹), и около 3 % при крайних значениях. С учетом стандартного отклонения экспериментальных точек от значений ESP , полученных из аппроксимирующего уравнения (3), суммарная ошибка определения ESP составляет около 5 % в норме и около 8 % в экстремальных ситуациях. Важно отметить, что нелинейные члены уравнения (3), вносят малый вклад (меньше ошибки аппроксимации) в величину ESP , и поэтому их можно отбросить без существенного уменьшения точности метода. Особенно мал вклад членов, содержащих частоту сердечных сокращений. Расчеты показали, что только при частоте сердечных сокращений более 150 мин⁻¹ их вклад в величину ESP начинает превышать стандартную ошибку аппроксимации.

Таким образом, в широком диапазоне изменений систолического и диастолического значений артериального давления и частоты сердечных сокращений простое линейное уравнение (2) является достаточно корректным для неинвазивной оценки конечносистолического давления в левом желудочке.

1. Казьмин С. Г. Оценка функции сердца по конечносистолической зависимости объем — давление левого желудочка // Физиол. журн.,— 1985.—31, № 1.— С. 88—93.
2. Мойбенко А. А., Казьмин С. Г., Сагач В. Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Там же.— 1984.—30, № 3.— С. 333—345.
3. Harrison E. G., Roth G. M., Hines E. A. Bilateral indirect and direct arterial pressure // Circulation.— 1960.—22, N 3.— P. 419—436.
4. Holland W. W. Measurement of blood-pressure: comparison of intra-arterial and cuff values // Brit. Med. J.— 1964.—2, N 6003.—P. 1241—1243.
5. Hunyouz S. N. Comparison of performance of various sphygmomanometers with intra-arterial blood-pressure readings // Ibid.— 1978.— N 6131.— P. 159—162.
6. Reichek N., Wilson J., Sutton M., Plappert T. et al. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application // Circulation.— 1982.—65, N 1.— P. 99—108.
7. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relations of the ventricle: definition, modifications and clinical use // Ibid.— 1981.—63, N 6.— P. 1227—1233.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 20 02.85

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ СЕРДЦА

К. И. Кульчицкий, О. Ю. Роменский

Киев: Здоров'я, 1985.— 345 с.

Монография К. И. Кульчицкого и О. Ю. Роменского посвящена разрешению важнейшего вопроса об эволюции кровеносных сосудов сердца, тесно связанного с морфо-функциональными преобразованиями самого сердца в процессе исторического развития позвоночных животных, сопровождающегося изменением их среды обитания (водной на наземной), заменой жаберного дыхания на легочное. Для решения указанного вопроса потребовались широкие сравнительно-анатомические исследования морфологии кровеносных сосудов сердца у многочисленных представителей основных классов позвоночных.

Авторы приводят цитату выдающегося советского анатома В. Н. Тонкова о том, что основные знания эмбриологии и сравнительной анатомии для врача — вовсе не излишняя роскошь, эти знания облегчают понимание анатомических фактов. Несомненно монография способствует лучшему пониманию особенностей строения кровеносных сосудов сердца у человека и следовательно полезна врачам как теоретического, так и практического направлений.

Подобная монография выходит впервые в мировой литературе. Кроме широкого использования данных литературы авторы исследовали огромный собственный материал (562 сердца разных животных и человека), что позволило им делать объективные заключения.

В результате исследований К. И. Кульчицкий и О. Ю. Роменский смогли подтвердить и уточнить часть имевшихся положений, в других случаях — опровергнуть некоторые из них и, наконец, получить принципиально новые данные. Авторы подтверждают мнение, согласно которому в процессе эволюции от водных к наземным позвоночным животным происходит замещение каудальных артерий сердца, отходящих от дорсальной аорты на краниальные, отходящие от вентральной аорты и убедительно объясняют причину его изменением условий кровообращения в организме животных, степе-

пенью разделения венозной и артериальной крови.

Особенно интересным является раздел монографии, в котором авторы излагают результаты изучения вопроса о характере распределения кровеносных сосудов в стенках сердца у различных представителей позвоночных животных, которое они проводят в аспекте эволюции миокарда. Здесь авторам на основании собственных исследований удалось получить новые данные о наличии кровеносных сосудов в губчатом миокарде у хрящевых и костнохрящевых рыб и аллигатора. Эти данные позволили авторам выдвинуть новые концепции об эволюции кровеносных сосудов миокарда. В связи с этими данными авторы отвергают широко распространенную теорию Grant and Regnier (1926) о том, что кровеносные сосуды в миокарде появляются только в компактном миокарде одновременно с исчезновением губчатого слоя. Авторы анализируют собственные данные с позиций эволюционных положений А. Н. Северова (1934) о прогрессивном развитии сердца у позвоночных животных в связи с прогрессивным развитием функции дыхания, челюстного аппарата и мышечной активности животных. Авторы убедительно показали, что васкуляризация миокарда тесно связана с насыщенностью кислородом артериальной и венозной крови, а также с разделением сердца на 4 камеры и происходящим вследствие этого полным разделением потоков артериальной и венозной крови в организме животных, что имеет решающее значение для эволюции многих органов, в том числе и самого сердца.

Анализируя процесс компактизации миокарда в процессе эволюции позвоночных животных К. И. Кульчицкий и О. Ю. Роменский предполагают, что этот процесс происходит после развития капилляров в губчатом слое. Наличие кровеносных сосудов в губчатом миокарде у аллигатора убедительно подтверждает это предположение. Авторы считают, что уплотнение мышцы

сердца происходит, во-первых, благодаря прорастанию кровеносных сосудов в губчатый миокард и, во-вторых, вследствие повышенной функциональной нагрузки, предъявляемой к сердцу в связи с повышением уровня общей организации животных.

Исследуя изменения в кровоснабжении миокарда у представителей различных классов позвоночных животных авторы показали значительную разницу в васкуляризации миокарда у холоднокровных и теплокровных животных. У рыб, амфибий и рептилий количество капилляров в 1 мм² приблизительно одинаково и составляет 1100—1200, у птиц и млекопитающих этот показатель достигает 3500—4000. Авторы объясняют эту разницу различным уровнем обмена веществ, зависящим от температуры тела.

На основании результатов собственных исследований венозных сосудов миокарда авторы выдвигают еще одно важное в теоретическом и практическом плане положение, согласно которому интрамуральные венозные сосуды миокарда, включая и вены Тебезия в процессе эволюции формируются из межтрабекулярных пространств губчатого слоя стенки сердца. В процессе полной компактизации миокарда межтрабекулярные щели губчатого слоя преобразуются в венозные сосуды и таким образом образуются внутривентрикулярные вены, которые связаны как с субэпикардиальными сосудами, так и с полостями сердца. Авторы считают, что вследствие разделения желудочка на две камеры с неодинаковым составом крови,

циркулирующим через эти камеры, процесс формирования интрамуральных вен происходит неодинаково в стенках правого и левого желудочков. В стенках, окружающих полость левого желудочка, интрамуральные вены обособляются от камеры, в которой циркулирует артериальная кровь, так что в дефинитивном сердце вены миокарда почти не сообщаются с этой камерой. С другой стороны, в миокарде, входящем в стенки правого желудочка, где циркулирует венозная кровь (как и в сердце рыб) эти вены сохраняют связи с полостью (вены Тебезия). Таким образом, становится понятным наличие наименьших вен (вен Тебезия) в стенках сердца и резкое их превалирование в правых камерах сердца. Эти данные позволяют более правильно оценить значение тебезиевых вен в оттоке венозной крови из миокарда.

Таким образом, своими исследованиями, изложенными в монографии, К. И. Кульчицкий и О. Ю. Роменский получили убедительные данные, позволившие им сделать важные заключения. Теоретический интерес этого труда заключается в том, что он значительно расширяет наши сведения об общем плане изучения кровоснабжения сердца в условиях неразрывной связи с условиями обитания и характером жизнедеятельности организмов. Несомненно, что многие теоретические положения авторов будут способствовать разрешению задач практической медицины.

В. В. Фролькис.

СОДЕРЖАНИЕ

Чазов Е. И., Семеновский М. Л., Смирнов В. Н., Шумаков В. И., Сакс В. А., Шаров В. Г., Могилевский Г. М., Северин В. В., Асмоловский А. В., Махотина Л. А. Морфологические и биохимические критерии эффективности клинического применения фосфокреатина (неотона) при интраоперационной защите миокарда	3
Ткаченко Б. И., Костко С. З., Степанова Т. Г., Шилькрут Б. Л. Сравнительная характеристика влияния некоторых антагонистов Са ²⁺ на коронарные сосуды и миокард	14
Фролькис В. В., Фролькис Р. А., Дубур Г. Я., Хмелевский Ю. В., Шевчук В. Г., Головченко С. Ф., Мхитарян Л. С., Воронков Г. С., Циомик В. А., Лысенко И. В., Побережкина Н. Б. Антиоксиданты как антиаритмические средства	24
Мойбенко А. А., Сагач В. Ф., Буряков И. Е., Марченко Г. И. Зональные изменения сократительной и электрической активностей, а также напряжения кислорода в миокарде при его локальном иммунном повреждении	32
Капелько В. И., Горина М. С. Действие гипонатриемии и френолона на сократительную функцию изолированной мышцы сердца	39
Чередищенко Г. А., Воробец З. Д., Курский М. Д., Марченко Г. И., Мойбенко А. А. О некоторых мембранных механизмах нарушений функции сердца иммунного генеза	43
Пидопличко В. И., Верхратский А. Н. Парадоксальное влияние снижения концентрации внеклеточного натрия на параметры входящего тока в мембраны изолированных кардиомиоцитов	50
Строганова Н. П., Коваленко В. И. Сократительная функция миокарда и коронарное кровообращение при острой коарктации аорты	53
Мудрая И. С., Ляхович Ю. С. Изменение сократительной и электрической активностей миокарда крыс под влиянием верапамила в условиях недостаточного обеспечения кислородом	60
Шевчук В. Г., Вакуленко Л. Г. Сократительная функция папиллярной мышцы сердца крыс разного возраста	66
Голубых В. Л., Павленко А. Ю., Трубецкой А. В. Влияние вагусной брадикардии на реактивную гиперемию миокарда	69
Казьмин С. Г., Коркушко О. В., Сагач В. Ф., Шабловская О. В., Мороз Г. З. Применение блокады β-адренорецепторов для повышения информативности индексов сократимости при оценке функционального состояния мышцы сердца	71
Алеев Л. С., Пацкина С. А., Лиссова О. И., Кочетенко Т. Е., Береговский Б. А. Влияние нитропруссиды натрия на центральную гемодинамику в норме и в состоянии острого инфаркта миокарда	75
Проценко Ю. Л., Мархасин В. С., Изаков В. Я., Бляхман Ф. А. Оценка сократимости миокарда в аутокотоническом режиме сокращений	81
Давыдова И. В., Ришко Н. В. Кислородное обеспечение организма больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при дозированных физических нагрузках	89
Антонова Т. А., Аксельрод Л. Б., Шведов Л. М., Кравченко Л. С., Суколовская Д. М. Электрокардиографические, иммунологические сдвиги и изменения свертываемости крови при экспериментальном инфаркте миокарда до применения антибиотиков и на его фоне	93
Покровский В. М., Боброва М. А. Импульсная активность нейронов продолговатого мозга, связанная сердечным и дыхательным ритмами	98
Маркова Е. А., Файфура В. В., Бабинская Л. Н., Нечай Р. Е. Оценка холинергической регуляции деятельности сердца при экспериментальном гипертиреозе	102

Обзоры

Гуревич М. И., Шаповал Л. Н. Гамма-аминомасляная кислота и бульбарные механизмы регуляции гемодинамики	107
--	-----

Методики

Казьмин С. Г., Кирищук С. И. Неинвазивная оценка конечносистолического давления в левом желудочке	115
---	-----

Рецензии

Фролькис В. В. К. И. Кульчицкий, О. Ю. Роменский. Сравнительная анатомия и эволюция кровеносных сосудов сердца	118
--	-----

CONTENTS

<i>Chazov E. I., Semenovskiy M. L., Smirnov V. N., Shumakov V. I., Saks V. A., Sharov V. G., Mogilevskiy G. M., Severin V. V., Asmolovskiy A. V., Makhotina L. A.</i> Morphological and Biochemical Criteria of the Efficiency of Clinical Application of Phosphocreatine (Neoton) for Intraoperative Protection of Myocardium	3
<i>Tkachenko B. I., Kostko S. Z., Stepanova T. G., Shilkrut B. L.</i> Comparative Characteristics of the Effect of Certain Ca^{2+} Antagonists on the Coronary Vessels and Myocardium	14
<i>Frolkis V. V., Frolkis R. A., Dubur G. Ya., Khmelevskiy Yu. V., Shevchuk V. G., Golovchenko S. F., Mkhitarian L. S., Voronkov G. S., Tsiomik V. A., Lysenko I. V., Poberezkina N. B.</i> Antioxidants as Antiarrhythmic Remedies	24
<i>Moibenko A. A., Sagach V. F., Buryakov I. E., Marchenko G. I.</i> Zonal Changes of Contractile and Electrical Activity and Oxygen Tension in Heart Under Its Local Immune Damage	39
<i>Kapelko V. I., Gorina M. S.</i> Effect of Low Sodium Perfusion and Phrenolon on the Contractile Function of the Isolated Cardiac Muscle	39
<i>Cherednichenko G. A., Vorobets Z. D., Kursky M. D., Marchenko G. I., Moibenko A. A.</i> Some Membrane Mechanisms Breaking Immune Genesis Heart Function	43
<i>Pidoplichko V. I., Verkh ratsky A. N.</i> The Paradoxical Influence of Extracellular Sodium Lowering on the Inward Current Parameters in the Membrane of Isolated Cardiomyocytes	50
<i>Stroganova N. P., Kovalenko V. I.</i> Contraction function of myocardium and coronary circulation by acute aortic stenosis	53
<i>Mudraya I. S., Lyakhovich Yu. S.</i> Changes in Contractile and Electrical Activity of the Rat Myocardium Affected by Verapamil under Conditions of Different Oxygenation	60
<i>Shevchuk V. G., Vakulenko L. G.</i> Contractile Function of the Papillary Muscle in the Heart of Rats of Different Ages	66
<i>Golubykh V. L., Pavlenko A. Yu., Trubetskoi A. V.</i> Influence of the Vagal Bradycardia on Reactive Myocardial Hyperemia	69
<i>Kazmin S. G., Korkushko O. V., Sagach V. F., Shablovskaya O. V., Moroz G. Z.</i> The Use of β -Adrenergic Blockade to Increase Informativity of Contractility Indices in Estimation of the Myocardial Functional State	71
<i>Aleev L. S., Patskina S. A., Lissova O. I., Kochetenko T. E., Beregovskiy B. A.</i> Effect of Sodium Nitroprusside on Central Hemodynamics in the Healthy State and in Acute Period of the Myocardial Infarction	75
<i>Protsenko Yu. L., Markhasin V. S., Izakov V. Ya., Blyakhman F. A.</i> The Estimation of Myocardial Contractility in Auxotonic Regimen of Contractions	81
<i>Davydova I. V., Rishko N. V.</i> Oxygen Supply of the Organism in Patients with Ischemic Heart Disease Under Dosed Physical Exercises	89
<i>Antonova T. A., Akselrod L. B., Shvedov L. M., Kravchenko L. S., Sukolovskaya D. M.</i> Changes in Electrocardiography, Immunology and Blood Coagulation in Case of Experimental Myocardial Infarction Before and After Applying Antibiotics	93
<i>Pokrovskiy V. M., Bobrova M. A.</i> Impulse Activity of the Brain Stem Neurons Modulated by Cardiac and Respiratory Rhythms	98
<i>Markova E. A., Faifura V. V., Babinskaya L. N., Nechai R. E.</i> Estimation of the Cholinergic Heart Regulation in Experimental Hyperthyrosis	102

Surveys

<i>Gurevich M. I., Shapoval L. N.</i> γ -Aminobutyric Acid and Bulbar Mechanisms of the Hemodynamics Regulation	107
--	-----

Procedures

<i>Kazmin S. G., Kirishchuk S. I.</i> Non-Invasion Estimation of the Finite-Systolic Pressure in the Left Ventricle	115
---	-----

Reviews

<i>Frolkis V. V. K. I. Kulchitsky, O. Yu. Romensky.</i> Comparative Anatomy and Evolution of Cardiac Blood Vessels	118
--	-----

УДК 616.126.3—089:616.12—78]—06:616.127—084—036.8—076

Морфологические и биохимические критерии эффективности клинического применения фосфокреатина (неотона) при интраоперационной защите миокарда / Чазов Е. И., Семёновский М. Л., Смирнов В. Н., Шумаков В. И., Сакс В. А., Шаров В. Г., Могилевский Г. М., Северин В. В., Асмоловский А. В., Махотина Л. А. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— с. 3—13.

Изучено защитное действие фосфокреатина на ишемический миокард при операциях по поводу протезирования клапанов сердца с применением искусственного кровообращения. Пациенты (13) контрольной группы были оперированы с применением обычной кровяной кардиopleгии. Больные (16) первой группы оперированы с добавлением в кровяной кардиopleгический раствор фосфокреатина. В группе больных с применением неотона наблюдали значительно более быстрое послеоперационное восстановление гемодинамики и нормальной электрической активности, практическое отсутствие фибрилляций, более частое восстановление синусового ритма, отсутствие необходимости применения микродоз катехоламинов для поддержания гемодинамики. Анализ биопсийного материала показал значительное уменьшение проницаемости сарколеммы сократительных кардиомиоцитов по отношению к коллоидному лантану, что свидетельствует об улучшении состояния клеточной мембраны в присутствии фосфокреатина. Биохимический анализ биопсийного материала показал также полное сохранение макроэргических фосфатных соединений в миокарде при кардиopleгии с применением неотона. Эти наблюдения свидетельствуют об эффективности и перспективности использования фосфокреатина в кардиopleгии. Ил. 6. Табл. 2. Библиогр. 24.

УДК 512.1.4

Сравнительная характеристика влияния некоторых антагонистов Ca^{2+} на коронарные сосуды и миокард / Ткаченко Б. И., Костко С. З., Степанова Т. Г., Шилькрут Б. Л. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 14—24.

В острых опытах на кошках в условиях перфузии постоянным объемом крови показано, что антагонисты Ca^{2+} — коринфар, изоптин и сензит — вызывают доза-зависимое снижение перфузионного давления в коронарных сосудах, причем коринфар обладает более выраженным коронародилататорным действием. Возникающая коронародилатация обусловлена прямым релаксирующим действием препаратов на гладкую мышцу сосуда. Антагонисты Ca^{2+} вызвали изменения венозного оттока: в большей части он увеличивался и в меньшей — уменьшался. Препараты оказали доза-зависимый отрицательный хронотропный и инотропный эффект, последний проявлялся в дозах, не оказывающих влияния на частоту ритма сердца. Коринфар проявляет более выраженное угнетающее влияние на миокард, сравнительно с изоптином и сензитом. Сензит и изоптин обладают более значительным отрицательным хронотропным действием. Указанные препараты снижали потребление кислорода миокардом. Ил. 2. Табл. 3. Библиогр. 21.

Антиоксиданты как антиаритмические средства / Фролькис В. В., Фролькис Р. А., Дубур Г. Я., Хмелевский Ю. В., Шевчук В. Г., Головченко С. Ф., Мхитарян Л. С., Воронков Г. С., Цюмик В. А., Лысенко И. В., Побережкина Н. Б. // Физиол. журн.— 1986, 32, № 1.— С. 24—32.

В опытах на крысах и кроликах с использованием четырех моделей аритмий (вазопрессиновой, адреналиновой, строфантиновой, хлоркальциевой) показано, что антиоксиданты (производные 1,4-дигидропиридинов, дибунол, α -токоферол) обладают выраженным антиаритмическим действием. Под влиянием антиоксидантов снижается частота возникновения экстрасистол, нарушений атриовентрикулярной проводимости, фибрилляций сердца. Применяемые препараты предупреждают изменения фосфолипидного состава мембран, активацию перекисного окисления; понижают активность фосфолипаз; препятствуют снижению Ca^{2+} -АТФазы, связыванию и поглощению Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулулом; способствуют повышению K^+ , Na^+ -АТФазы сарколеммы, креатинфосфокиназы ретикулула. Табл. 7. Библиогр. 27.

УДК 612.12—001.36—07:616.127—072

Зональные изменения сократительной и электрической активностей, а также напряжения кислорода в миокарде при его локальном иммунном повреждении / Мойбенко А. А., Сагач В. Ф., Бураков И. Е., Марченко Г. И. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 32—38.

В острых экспериментах на собаках для выяснения механизмов нарушения сократительной функции миокарда после иммунного повреждения сердца (внутрикоронарное введение противосердечных антител) проведено сопоставление локальных изменений механической активности (тензодатчики), электрической активности миокарда (электроды-присоски) и напряжения кислорода в миокарде (импульспад-полярография) в интактном и поврежденном участках.

Показано, что в поврежденном участке миокарда снижение силы сердечных сокращений (на 57 %) сопровождалось уменьшением амплитуды монофазного потенциала действия и напряжения кислорода в миокарде (на 29 %). В интактном участке эти показатели не менялись.

Четкая зональность изменений указывает на определенную роль в нарушении сократительной функции миокарда развивающейся гипоксии и нарушений электрических процессов в участке повреждения. Ил. 2. Табл. 1.

УДК 616.127:546.41

Действие гипонатриемии и френолона на сократительную функцию изолированной мышцы сердца / Капелько В. И., Горина М. С. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 39—43.

В опытах на изолированных папиллярных мышцах правого желудочка морских свинок измеряли скорость изотонического укорочения (СкУ) и скорость восстановления исходной длины при расслаблении (СкР). В обычном растворе ингибитор кальмодулина френолон (его концентрация 5—10 мк моль/л) не влиял на прирост СкУ при увеличении частоты сокращений (ЧС), но достоверно уменьшал СкР при любой ЧС. В гипонатриевом растворе добавление френолона подавляло даже временную преимущественную активацию расслабления при увеличении ЧС и ускоряло релаксацию СкУ при экстрасистолическом сокращении. Результаты согласуются с представлением об участии кальмодулина в процессе расслабления миокарда. Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 13.

УДК 612.17:616.127—005.8:615.373.3:546.41

О некоторых мембранных механизмах нарушений функции сердца иммунного генеза / Чередниченко Г. А., Воробец З. Д., Курский М. Д., Марченко Г. И., Мойбенко А. А. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 43—50.

Локальное иммунное повреждение сердца собак, воспроизводимое путем введения антикардиальной цитотоксической сыворотки (АКС) в одну из ветвей левой коронарной артерии, приводило к развитию типичных признаков кардиоцитотоксического шока. Во фракции сарколеммы, полученной из поврежденного миокарда через 2 и 24 ч после введения АКС, отмечено снижение активностей Na^+ , K^+ -АТФазы и Na^+ — Ca^{2+} -обмена по сравнению с активностями в сарколемме, полученной из интактного миокарда. Во второй группе (24 ч) ингибирование этих активностей было более выраженным, что может свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса в миокарде. Снижение активностей Na^+ — Ca^{2+} -обменного механизма, по-видимому, является результатом специфического действия АКС на мембрану сарколеммы. Ил. 3. Табл. 1. Библиогр. 24.

Парадоксальное влияние снижения концентрации внеклеточного натрия на параметры входящего тока в мембране изолированных кардиомиоцитов / Пидопличко В. И., Верхратский А. Н. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 50—53.

В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах одномесячных крыс с применением методики внутриклеточной перфузии и фиксации потенциала показано возрастание входящих ионных токов при снижении концентрации ионов натрия во внеклеточном растворе (со 160 ммоль/л до 130 ммоль/л). Если во внеклеточном растворе присутствовало 10^{-10} моль/л тетродотоксина или если ионы хлора в наружной среде заменялись непроницаемыми анионами, то при снижении концентрации ионов натрия во внеклеточных растворах наблюдалось уменьшение амплитуды входящих ионных токов. Обнаруженное увеличение их амплитуды можно объяснить блокированием тетродотоксин-чувствительного выходящего тока, создаваемого ионами хлора, который накладывается на входящие токи. На основании полученных данных высказывается предположение, что хлорный ток мембраны изолированных кардиомиоцитов зависит от содержания ионов натрия во внеклеточной среде. Рис. 2. Библиогр. 7.

УДК 612.172:612.172.11—612.173.2

Сократительная функция миокарда и коронарное кровообращение при острой коарктации аорты / Строганова Н. П., Коваленко В. И. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 53—60.

В экспериментах на наркотизированных собаках показано, что острое повышение постнагрузки левого желудочка приводит к усилению сократительной функции сердца и увеличению коронарного кровообращения с относительно большим ростом систолической фракции коронарного кровотока. Ил. 1. Табл. 3. Библиогр. 23.

УДК 612.171.612.172.4/—084+616.126—426—092.9:615.22:616.152.21

Изменение сократительной и электрической активностей миокарда крыс под влиянием верапамила в условиях недостаточного обеспечения кислородом / Мудрая И. С., Ляхович Ю. С. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 60—66.

На папиллярных мышцах левых желудочков сердца крыс (ПМ) изучены сократительная и электрическая активности в условиях адекватной и ограниченной оксигенации питательного раствора и в присутствии верапамила. Показано, что в условиях адекватной оксигенации при частоте сокращений 1 Гц верапамил вызывает угнетение сократительной функции ПМ при укорочении длительности сократительного цикла и уменьшении длительности потенциала действия. В условиях ограниченной оксигенации сократительная функция ПМ угнетена, длительность сократительного и электрического циклов укорочены. На этом фоне верапамил оказывает менее выраженное угнетение сократительной функции ПМ без статистически значимого укорочения сократительной функции ПМ, укорочения сократительного цикла и длительности потенциала действия. Характер хроноинотропных зависимостей ПМ в условиях адекватной оксигенации не изменяется в присутствии верапамила, а их крутизна увеличивается. В условиях ограниченной оксигенации при введении верапамила пологий вид хроноинотропных характеристик становится более крутым и в процентном выражении приближается к наблюдаемому в условиях адекватной оксигенации. Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 12.

УДК 612.671.71

Сократительная функция папиллярной мышцы сердца крыс разного возраста / Шевчук В. Г., Вакуленко Л. Г. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 66—69.

В исследованиях на крысах разного возраста установлено, что в старости падает сила, максимальная скорость нарастания сокращения и скорость расслабления изолированной папиллярной мышцы левого желудочка сердца. При старении снижается вклад механизма Франка — Старлинга и повышается значимость инотропии в регуляции сократительной функции миокарда. При стимуляции низкими частотами снижение сократительной функции папиллярной мышцы животных разных возрастных групп было одинаковым. При высоких частотах хроноинотропная реакция мышц старых животных прекращалась раньше, чем взрослых. Ил. 2. Библиогр. 12.

Влияние вагусной брадикардии на реактивную гиперемия миокарда / Голубых В. Л., Павленко А. Ю., Трубецкой А. В. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 69—72.

В острых опытах на 11 собаках изучали реактивную гиперемия (РГ) миокарда в условиях стабилизации артериального давления баростатом. Стимуляция шейного отдела ваго-симпатического ствола приводила к уменьшению значения РГ, но при 15-секундной стимуляции в начальный период остановки кровотока (при продолжительности окклюзии 20 с) значения пика и площади РГ оказались практически равными. Полученные данные ставят под сомнение представление о РГ, как обусловленной только накоплением метаболитов в период остановки кровотока. Предполагается, что пик РГ миокарда обуславливается миогенным механизмом, пропорциональным падению давления в коронарных сосудах и метаболическим на основании регуляции от удара к удару. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 9.

УДК 616.127—005.8

Применение блокады β -адренорецепторов для повышения информативности индексов сократимости при оценке функционального состояния мышцы сердца / Казьмин С. Г., Коркушко О. В., Сагач В. Ф., Шабловская О. В., Мороз Г. З. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 72—75.

В экспериментах на собаках с интракоронарным введением антикардиальной иммунной сыворотки и в эхокардиографических исследованиях молодых и пожилых людей показано, что β -адренергическая блокада позволяет более точно оценивать функциональное состояние миокарда с помощью индексов сократимости. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 9.

УДК 612.13+616.127

Влияние нитропруссид натрия на центральную гемодинамику в норме и в состоянии острого инфаркта миокарда / Алеев Л. С., Пацкина С. А., Лисова О. И., Кочетко Т. Е., Береговский Б. А. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 75—81.

В хронических экспериментах на неанестезированных собаках — здоровых и с экспериментальным инфарктом миокарда, с предварительно вживленными датчиками электромагнитного расходомера и катетерами для измерения артериального и центрального венозного давлений исследовано влияние инфузии нитропруссид натрия со скоростью 3—4 мг/кг в минуту на показатели центральной гемодинамики. Показано, что как в норме, так и при экспериментальном инфаркте миокарда нитропруссид существенно снижает общее периферическое сопротивление и увеличивает насосную способность сердца. При экспериментальном инфаркте нитропруссид вызывает повышение сердечного выброса и оказывает положительное инотропное влияние на ишемизированный миокард, что выражается в переводе сердца с плато кривой Старлинга на ее восходящую часть. В норме прямое действие нитропруссид на гемодинамику компенсируется рефлекторными влияниями в большей мере, чем при инфаркте миокарда. Ил. 2. Табл. 1. Библиогр. 18.

УДК 612.172

Оценка сократимости миокарда в ауксотоническом режиме сокращений / Проценко Ю. Л., Мархасин В. С., Изаков В. Я., Бляхман Ф. А. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 1.— С. 81—88.

Исследовали сократимость изолированного миокарда правого желудочка кошек в ауксотоническом режиме. Во время ауксотонического укорочения мышцы регистрировали ее мгновенную длину, скорость укорочения и напряжение. Исходили из предположения, что связь «сила — скорость» характеризует механо-химические процессы в каждом поперечном мостике. На этом основании разработали процедуру оценки относительной нагрузки на мостик в процессе ауксотонического сокращения мышцы. Метод оценки позволял учитывать переменную активацию сократительных белков мышцы и изменение числа мостиков вследствие изменения длины саркомеров. В результате анализа ауксотонических сокращений был разработан индекс сократимости, не зависящий от пред- и постнагрузки. Ил. 5. Библиогр. 17.

Кислородное обеспечение организма больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при дозированных физических нагрузках / Давыдова И. В., Ришко Н. В. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 89—93.

Исследовался характер реакций кардиореспираторной системы в условиях выполнения больными дозированной физической нагрузки в зависимости от тяжести ишемической болезни сердца (ИБС). Снижение напряжения кислорода в тканях, выявляемое при дозированной физической нагрузке у больных ИБС с ограниченными функциональными возможностями сердца, указывает на усугубление циркуляторной гипоксии, начальные проявления которой обнаруживаются уже в состоянии покоя. При анализе реакций кардиореспираторной системы у больных ИБС на дозированную физическую нагрузку выявлены следующие два типа реакций: I тип — стабильные цифры на всем протяжении выполнения нагрузки; II тип — снижение напряжения кислорода в мышце, что свидетельствовало об усиленном потреблении тканями кислорода и сниженной его доставке. Эта реакция наблюдалась у лиц, у которых пороговая мощность нагрузки не превышала 75 Вт. Табл. 2. Библиогр. 5.

УДК 616.127—005.8.001.6

Электрокардиографические, иммунологические сдвиги и изменения свертываемости крови при экспериментальном инфаркте миокарда до применения антибиотиков и на его фоне / Антонова Т. А., Аксельрод Л. Б., Шведов Л. М., Кравченко Л. С., Суколовская Д. М. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 93—98.

В эксперименте на 45 животных с воспроизведенным инфарктом миокарда (ИМ) изучено влияние стрептомицина и пенициллина на функциональное состояние миокарда, коагуляцию крови и иммунологическую реактивность. Исследования, проведенные на собаках с ИМ, подвергшихся антибактериальному лечению и собаках с ИМ, неслеченых (контрольная группа), выявили неблагоприятное воздействие антибиотиков на сердечно-сосудистую систему, о чем свидетельствовали изменения электрокардиограммы. Выраженного влияния антибиотиков на коагуляцию крови отмечено не было. В разгаре ИМ у всех собак констатировались изменения иммунологической реактивности. На 3-и сутки и к концу наблюдения после применения стрептомицина и пенициллина титр антикардиальных антител был более высоким, чем у неслеченых собак. Исследование системы лимфоцитов выявило иммунодепрессорное действие стрептомицина и пенициллина. Табл. 4. Библиогр. 16.

УДК 612.178:612.828

Импульсная активность нейронов продолговатого мозга, связанная с сердечным и дыхательным ритмами / Покровский В. М., Боброва М. А. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 98—102.

Анализ импульсной активности нейронов продолговатого мозга выявил явную детерминированную связь импульсных разрядов с сердечным и дыхательным ритмами и скрытую сердечно-дыхательную модуляцию в импульсных потоках нейронов ретикулярной формации как на уровне отдельных ретикулярных нейронов (36 %), так и близлежащих пар ретикулярных нейронов (43 %). Полученные данные свидетельствуют о тесной структурно-функциональной взаимосвязи сердечно-сосудистого и дыхательного центров продолговатого мозга. Ил. 3. Библиогр. 19.

УДК 616.441—008.6:612.911—092.9

Оценка холинергической регуляции деятельности сердца при экспериментальном гипертиреозе / Маркова Е. А., Файфура В. В., Бабинская Л. Н., Нечай Р. Е. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 1.— С. 102—106.

У крыс с экспериментальным тиреоидным токсикозом осуществлена математическая обработка интервалов R—R электрокардиограммы и результаты анализа сопоставлены с данными о содержании ацетилхолина в сердце и чувствительности его к раздражению блуждающего нерва. Установлено, что при гипертиреозе происходит перестройка холинергически-адренергических взаимоотношений с преобладанием симпатикотонии, что обусловлено, с одной стороны, усилением адренергических влияний, с другой — подавлением холинергических. Ослабление холинергического контроля сердца при гипертиреозе можно объяснить затруднением передачи нервных импульсов с блуждающего нерва на кардиомиоциты, о чем свидетельствует уменьшение отрицательно-хронотропных ответов сердца на электростимуляцию блуждающего нерва. Подавление вагусной импульсации при гипертиреозе имеет в основе низкое содержание ацетилхолина в сердце. Табл. 3. Библиогр. 13.

1. Общие требования

1.1. Авторской рукописью статьи называется рукопись (объемом не более 12 страниц машинописного текста), написанная автором (коллективом авторов) для передачи в издательство (в частности, в редакцию журнала) и последующей редакционно-издательской обработки.

1.2. Издательство принимает рукописи статей, в которых изложены результаты завершённых экспериментальных работ, краткие сообщения, а также написанные по заказу редакции обзоры, информации, рецензии.

1.3. Авторская рукопись считается окончательно принятой после утверждения положительной рецензии редакционной коллегией журнала.

2. Требования к составу авторской рукописи статьи

2.1. Авторская рукопись состоит из авторского текстового оригинала и оригиналов иллюстраций (не более четырех)

2.2. Авторский текстовый оригинал включает следующее:

— УДК;

— название статьи;

— фамилию, имя и отчество автора;

— гербовую печать, заверяющую подпись лица, разрешающего выпускать статью в свет;

— основной текст статьи (с заготовками разделов, таблицами, формулами), включая введение и заключение в виде выводов, подпись авторов и полное имя, отчество, фамилия, телефон (рабочий и домашний), адрес с индексом почтового отделения (рабочий и домашний);

— рефераты на русском языке и резюме на русском и английском языках, выполненные в соответствии с требованиями издательства (см. Приложение 1¹);

— библиографические ссылки, оформленные в соответствии с ГОСТ 7.1—84. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления (см. Приложение 2).

2.3. На все формулы, включенные в текст отдельной строкой, должны быть изготовлены дубликаты (см. Приложение 3). Страницы с дубликатами формул прилагаются к авторскому текстовому материалу.

2.4. Обзоры литературы должны быть максимально сокращены путем сведения одинаковых точек зрения и сжатого изложения различных.

2.5. Объем пристатейных списков литературы не должен превышать 5 % общего объема рукописи.

2.6. При отсылке в основном тексте к источникам, указанным в пристатейном библиографическом списке, цифры, соответствующие порядковым номерам источников в списке, необходимо заключать в квадратные скобки. Например: [12], [12, 13, 29—32].

2.7. Некомплектная рукопись статьи не принимается.

Требования к техническому оформлению авторской рукописи см. в следующем номере журнала.

Приложение 1.

Пример оформления реферата.

УДК 612.313.4.33

Влияние слюнных желез на желудочную секрецию / Львов И. Ф., Осадчий Б. Д., Вовчук С. В., Левицкий А. П. // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 1.— С. 48—53.

Текст реферата

Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 17.

¹ Реферат — изложение содержания научной статьи. Резюме — краткое изложение сути написанного; краткий вывод; заключительный итог.

Объемная скорость вдоха и выдоха при различных режимах дыхания у людей различного возраста

Текст резюме

Институт геронтологии АМН УССР, Киев

Приложение 2.

Пример библиографического описания литературы

1. Акиндинов В. В., Карышкин В. И., Рязанцев А. М. Электромагнитные поля в морской воде : (Обзор) // Радиотехника и электрон.— 1976.— 21, № 5.— С. 913—944.
2. Алексеенко А. Г. Основы микросхемотехники.— М.: Сов. радио, 1977.— 408 с.
3. Бамбас А. М., Кулинич В. А., Шапиро С. В. Статистические электромагнитные преобразователи частоты и числа фаз.— М.; Л.: Госэнергоиздат, 1961.— 208 с.
4. Блажкевич Б. И., Бучма И. М., Ярошевский Е. В. Комбинационночастотные погрешности одноканальных делительных устройств // Отбор и передача информ.— 1977.— Вып. 50.— С. 72—79.
5. Геллер В. М., Серный Е. А. Делительное устройство на подогревном сопротивлении из микропровода // Микропровод и приборы сопротивления.— Кишинев: Картия Молдовеняскэ, 1967.— С. 241—244.
6. Гончарский В. Н., Калашников Н. И., Кузовкин С. К. Технические основы аэроэлектроразведки.— Киев: Наук. думка, 1969.— 380 с.
7. Гордиенко В. И., Убогий В. П. Анализ геометрии морской электромагнитной разведки.— Львов, 1978.— 48 с. (препринт / АН УССР. Физ.-мех. ин-т; № 7).
8. Гордиенко В. И. Частотный диапазон эффективного использования источников возбуждения электромагнитного поля // Докл. АН УССР. Сер. А.— 1976.— № 8.— С. 745—747.
9. Гринев В. Н., Мешков Ю. Я., Ошкадеров С. П., Трефилов В. И. Физические основы электротермического упрочнения стали.— Киев: Наук. думка, 1973.— 335 с.
10. Зайцев В. И., Барбашов В. И., Дулин М. А., Ткаченко Ю. Б. Подвижность винтовых дислокаций в гидростатически сжатых кристаллах NaCl // Физика твердого тела.— 1978.— 20, № 8.— С. 2407—2411.
11. Зайцев В. И. Термоактивируемые процессы, связанные с эволюцией дислокационного ансамбля: Автореф. дис. ... д-ра физ.-мат. наук.— Донецк.— 19 с.
12. Климов А. К. Гальваномагнитный аналоговый делитель // Тр. Ленингр. ин-та авиац. приборостроения.— 1968.— Вып. 55.— С. 113—117.
13. Масюренко Ю. А. Разработка и исследование цифровых времяимпульсных логометров переменных напряжений с коррекцией погрешностей: Автореф. дис. ... канд. техн. наук.— Киев, 1974.— 27 с.
14. Мкртчян А. С. Делительное устройство // Изв. АН АрмССР. Сер. техн. наук.— 1967.— 20, № 6.— С. 39—49.
15. Орлов В. А., Мазаев Г. А., Бубель Г. Я. и др. Установки для метрологической аттестации приемников теплового излучения // Пром. теплотехника.— 1982.— 4, № 1, С. 37—41.
16. Проектирование и применение операционных усилителей / Под ред. Дж. Грэма и др.— М.: Мир, 1974.— 540 с.
17. А. с. 1141393 СССР, МКИ⁴ Q 06 F3/02. Устройство для ввода информации / Р. С. Ильина, Н. П. Карасенко, В. А. Ковалев и др.— Опубл. 23.02.85. Бюл. № 7.
18. А. с. 1141547 СССР, МКИ⁴ H 02 № 1/08. Емкостный электродвигатель / В. А. Челухин // Открытия. Изобретения.— 1985.— № 7.— С. 196—197.
19. Пат. 1142005 СССР, МКИ⁴ B 66 C 1/66. Штанга для введения в крепежное отверстие угла контейнера / Д. Борхард (ФРГ) // Открытия. Изобретения.— 1985.— № 7.— С. 211.

Иностраный пристатейный библиографический список оформляется аналогично русскому.

Приложение 3.

Образец страницы дубликатов математических формул².

$$\varepsilon = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i + \sum_{h=1}^N W_{ij} + \gamma r_h. \quad (2.1)$$

$$(K/4\pi) \ln (R/r_0). \quad (2.2)$$

¹ Описания патентных документов рекомендуется помещать в конце соответствующего алфавитного ряда — в алфавите стран, выдавших документы, а в пределах одного вида документов, выданных в одной стране, — в порядке возрастания их регистрационных номеров (позиции 17—19).

² При разметке формул греческие буквы обводят или подчеркивают красным карандашом.

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «НАУКОВА ДУМКА» В 1986 ГОДУ ВЫЙДЕТ В СВЕТ КНИГА:

Ильчезич Н. В., Лисяный Н. И., Янчий Р. И. АНТИТЕЛА И РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА. К. : Наукова думка, 1986.

В монографии обобщены результаты исследований роли специфических антител в процессах регуляции функций организма, его компенсаторных и защитных реакциях. На примере действия гетерологичных антител на субклеточном, клеточном, органном и организменном уровнях показано разнообразие их феноменологических проявлений на клетках-мишенях, изучена роль иммуноглобулинов в регуляции иммуногенеза. Выясняется значение ионотранспортных систем в иммунной реакции антиген—антитело мышечных и железистых клеток.

Для иммунологов, физиологов, биофизиков, патофизиологов и клиницистов.

Предварительные заказы принимают все магазины книготоргов, магазины «Книга—почтой» и «Академкнига».

1 р. 40 к.

74523

НАУКОВА ДУМКА

Физиол. журн., 1986, т. 32, № 1, 1—128