

17. Fiebig E. R., Trendelenburg U. The neuronal and extraneuronal uptake and metabolism of ^3H -(-)-noradrenaline in the perfused rat heart // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm.—1978.—303, N 1.—P. 21—35.
18. Hosie R. S. A. The localization of adenosine triphosphatases in morphologically characterized subcellular fractions of guinea-pig brain // Biochem. J.—1965.—96, N 2.—P. 404—412.
19. Stam A. C., Shebburne J. W., Feldman D., Sonnenblick E. H. A myocardial sarcolemma preparation and the ouabain-sensitive (Na^+ - K^+ - Mg^{2+} -activated) adenosine triphosphatase on membrane // J. Neurochem.—1969.—16, N 9.—P. 1301—1307.
20. Swann A. C. Stimulation of brain Na^+ , K^+ -ATPase by norepinephrine in vivo prevention by receptor antagonists and enhancement by repeated stimulation // Brain Res.—1983.—260, N 2.—P. 338—341.
21. Tanaka R. Comparison of lipid effects on K^+ - Mg^{2+} -activated p-nitrophenyl phosphatase and Na^+ - K^+ - Mg^{2+} -activated adenosine triphosphatase on membrane // J. Neurochem.—1969.—16, N 9.—P. 1301—1307.
22. Toll L., Gundersen C. B., Bruce H. Energy metabolism in energy in the uptake of catecholamines by synaptic vesicles and adrenal chromaffin granules // Brain Res.—1977. 136, N 1.—P. 59—66.

Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 16.01.86

УДК 616.132.2—008.64—092.9:616.127—005

Реактивная гиперемия миокарда после экспериментальной коронарной недостаточности различной выраженности

Н. Н. Орлова

Широкие возможности, открываемые перед современной кардиологией методами реконструктивной хирургии коронарных сосудов, чрезкожной транслюминальной ангиопластики, внутрикоронарного тромболитизиса, и признание функционального компонента в генезе коронарной недостаточности [5, 6, 7] неизмеримо усиливают интерес исследователей к изучению особенностей реперфузии после различных по выраженности нарушений кровоснабжения миокарда. Эффективность реперфузии в значительной мере определяется обратимостью изменений, сопровождающих предшествующую коронарную недостаточность. Наряду с этим серьезного внимания заслуживают так называемые реперфузионные повреждения миокарда [9, 11].

В условиях коронарной недостаточности могут существенно изменяться общие механизмы регуляции кровообращения и характер влияния отдельных регуляторных факторов на сердце и его сосуды [1, 2, 13]. В связи с этим существенное место в проблеме реперфузии занимает исследование состояния коронарного кровообращения, выяснение его регуляторных особенностей и адаптивных возможностей в условиях восстановления коронарного притока. Основной задачей нашей работы явилось изучение особенностей реактивной гиперемии с учетом ее способности ликвидировать дефицит кровотока, вызванный различными по выраженности регионарными нарушениями коронарной перфузии.

Методика

Исследования проведены в острых опытах на 33 собаках (массой от 14 до 20 кг) с использованием хлоралозно-уретанового наркоза (хлоралоза — 40 мг/кг, уретан — 400 мг/кг). Коронарное кровообращение оценивали у животных с закрытой грудной клеткой в условиях катетеризации огибающей ветви левой коронарной артерии специальным катетером, вводимым до закалинивания сосуда [4], аутоперфузия которого осуществлялась с помощью подключично-коронарного шунта. Регистрацию объемной скорости коронарного кровотока и его фазовых изменений проводили с помощью помещаемого ниже

места с
Kohden
ласти. С
желудк
Д.
го, доз
ного кр
вотока:
чения к
роста
Ра
[14, 15]
лическо
ДДЛЖ
артерни
кровоот
В
экспери
30 %-н
опытов
Две пер
щие —

Резулт

Во вс
зии со
ный п
перфу
лично
оказал
различ
реперс
минан
уже к
чител
коном
ражен
щало
реакт
отчетл
шений
М
фицит
реакци
ничен

Т а б л и
разной

Группа	
1-я	
2-я	
3-я	
4-я	

места окклюзии проточного датчика электромагнитного расходомера (фирма «Nihon Kohden», Япония). Одновременно измеряли давление в перфузируемой сосудистой области. Сократительную функцию сердца оценивали по результатам регистрации внутрижелудочкового давления и скорости его изменения ($dp/dt_{\max}$, $dp/dt_{\min}$).

Для воспроизведения коронарной недостаточности использовали модель частично-го, дозированного по длительности и выраженности и обратимого ограничения коронарного кровотока [3]. Изучали следующие четыре степени ограничения коронарного кровотока: на 30, 50, 70 и 90 % исходного уровня. После 30-минутного частичного ограничения коронарного кровотока окклюзию полностью устраняли и по выраженности прироста кровотока оценивали реактивную гиперемию.

Расчет дефицита кровотока осуществляли по принятым в литературе критериям [14, 15] с учетом степени и длительности его ограничения. Активный компонент диастолического сопротивления коронарных сосудов рассчитывали как отношение ($P_{\text{диаст}} - \text{ДДЛЖ}$) / $Q_{\text{диаст}}$, где $P_{\text{диаст}}$ — диастолическое давление в перфузируемой коронарной артерии, ДДЛЖ — диастолическое давление в левом желудочке, $Q_{\text{диаст}}$ — коронарный кровоток в период диастолы.

В зависимости от выраженности моделируемой коронарной недостаточности все эксперименты были условно разделены на следующие четыре группы: 1-я — 8 опытов с 30 %-ным ограничением коронарного кровотока, 2-я — 6 опытов с 50 %-ным, 3-я — 12 опытов с 70 %-ным, 4-я — 7 опытов с 90 %-ным ограничением коронарного кровотока. Две первые степени ограничения кровотока учитывались как умеренные, две последующие — как выраженные.

Результаты и их обсуждение

Во всех группах исследований полное устранение коронарной окклюзии сопровождалось отчетливой гиперемической реакцией. Максимальный прирост кровотока наблюдался в течение первых 1—1,5 мин реперфузии (табл. 1). Уже на этом этапе проявилась тенденция к различной выраженности реактивной гиперемии, причем максимальным оказался прирост кровотока после умеренного его ограничения. Это различие сохранялось и даже возрастало в последующие 5, 15 и 30 мин реперфузии. Помимо выраженности реакции одной из основных детерминант гиперемии является ее длительность. Как видно из табл. 1, уже к 5-й минуте реперфузии прирост кровотока во всех группах значительно уменьшился, а к 15-й минуте изменения приобретали незакономерный характер, причем к этому моменту гиперемия после выраженного ограничения коронарного кровотока практически прекращалась. Таким образом, как по выраженности, так и по длительности реактивная гиперемия после 70 и 90 %-ного ограничения кровотока отчетливо уступала соответствующей реакции после умеренных нарушений коронарной перфузии.

Мы вправе были ожидать обратную зависимость, поскольку дефицит кровотока, в результате которого возникала гиперемическая реакция, был более выраженным именно при значительном его ограничении. Если принять исходный уровень адекватного коронарного кро-

Таблица 1. Изменения коронарного кровотока после ишемических воздействий разной выраженности, %

Группа	Статистический показатель	Реперфузия			
		1—2 мин	5 мин	15 мин	30 мин
1-я	$M \pm m$	$+109,5 \pm 37,8$	$+62,9 \pm 20,1$	$+29,4 \pm 22,7$	$+25,2 \pm 24,8$
	P	$< 0,05$	$< 0,02$	$> 0,2$	$> 0,2$
2-я	$M \pm m$	$+106,3 \pm 37,7$	Нет свед.	$+39,9 \pm 25,8$	$+23,9 \pm 21,4$
	P	$< 0,05$		$> 0,1$	$> 0,2$
3-я	$M \pm m$	$+71,6 \pm 14,5$	$+38,7 \pm 10,9$	$+2,4 \pm 9,1$	$-10,5 \pm 4,4$
	P	$< 0,001$	$< 0,01$	$> 0,5$	$< 0,05$
4-я	$M \pm m$	$+86,2 \pm 17,2$	$+41,4 \pm 16,2$	$-2,1 \pm 8,4$	$-17,0 \pm 5,4$
	P	$< 0,01$	$\geq 0,05$	$> 0,5$	$< 0,05$

вотока за 100 условных единиц (усл. ед.), то расчет дефицита кровотока можно провести следующим образом: дефицит кровотока = степень ограничения кровотока в усл. ед. $\times$ продолжительность ограничения кровотока. Согласно этому расчету дефицит кровотока при 30 %-ном его ограничении составил 900, при 50 %-ном ограничении — 1 500, при 70 %-ном ограничении — 2 100 и при 90 %-ном ограничении — 2 700 усл. ед.

Определив в каждой группе исследований максимальное значение прироста коронарного кровотока в относительных единицах (см. табл. 1), мы рассчитали продолжительность реактивной гиперемии, необходимой для ликвидации возникшего дефицита кровотока. Продолжительность реакции была рассчитана как результат деления имевшего место дефицита кровотока в усл. ед. на величину максимального прироста коронарного кровотока в усл. ед./мин. Так, для 30 %-ного ограничения кровотока это время составило 8,2 мин, для 50 %-ного ограничения — 14,1 мин, для 70 %-ного ограничения — 29,3 мин и для 90 %-ного ограничения — 31,3 мин. Следует учитывать, что приведенный расчет является приблизительным. Реальная длительность этих периодов должна быть значительно увеличена в связи с тем, что выраженность прироста кровотока во всех группах исследований не сохранялась постоянной, а отчетливо убывала уже после 5–10-й минуты реперфузии.

Таким образом, данные, полученные нами, свидетельствуют о том, что только после 30 %-ного ограничения коронарного кровотока реактивная гиперемия могла в определенной мере обеспечить адекватную ликвидацию возникшего дефицита кровотока. Лишь в некоторых опытах это происходило после 50 %-ного ограничения перфузии. При более выраженном ограничении коронарного кровотока реализация коронарного дилататорного резерва нарушалась — реактивная гиперемия быстро прекращалась, не ликвидируя дефицита кровотока. Отмеченная неадекватность прогрессировала с увеличением степени нарушения коронарной перфузии.

Для того чтобы выяснить, в какой мере этот эффект определялся активными реакциями коронарных сосудов, мы исследовали активный компонент их диастолического сопротивления. Оказалось, что в первые минуты реперфузии сопротивление коронарных сосудов было сниженным как после умеренного, так и после выраженного нарушения кровоснабжения миокарда, т. е. проявлялась реальная реализация коронарного резерва (табл. 2). Однако в дальнейшем после 30 %-ного ограничения коронарного кровотока сопротивление коронарных сосудов постепенно восстанавливалось, приближаясь к исходному значению, но даже к 30-й минуте не достигало его (см. табл. 2). Вместе с тем после выраженного нарушения коронарного кровотока (70 %-ного) сопротивление коронарных сосудов снижалось лишь в первые минуты реперфузии. Уже к 5-й минуте этот эффект значительно ослабевал, к 15-минуте — сопротивление не только достигало предокклюзионного значения, но становилось выше исходного (см. табл. 2). В большинстве наблюдений реакция существенно не изменялась вплоть до 30-й минуты.

Таблица 2. Изменения диастолического сопротивления коронарных сосудов при реперфузии после ограничения коронарного кровотока, %

Ограничение, %	Статистический показатель	Реперфузия			
		1–1,5 мин	5 мин	15 мин	30 мин
30	$M \pm m$	$-37,8 \pm 11,7$	$-33,5 \pm 8,9$	$-17,6 \pm 9,2$	$-10,7 \pm 18,5$
	P	$<0,02$	$<0,01$	$>0,1$	$>0,5$
70	$M \pm m$	$-42,6 \pm 4,0$	$-25,6 \pm 4,7$	$+13,2 \pm 4,9$	$+15,5 \pm 10,1$
	P	$<0,001$	$<0,001$	$<0,05$	$>0,1$

Эти результаты позволили заключить, что быстрое прекращение реактивной гиперемии, нарушение реализации коронарного резерва и ликвидации возникшего дефицита кровотока после выраженного ограничения коронарной перфузии в значительной мере определялись активной сосудистой реакцией реперфузируемой зоны.

Специальный интерес представлял вопрос о соотношении выявленных особенностей реактивной гиперемии с состоянием сократительной функции сердца. Реперфузия после выраженного ограничения коронарного кровотока, длившаяся в течение 30 мин, в целом не вызывала существенного улучшения сниженной при предшествующей ишемии сократительной функции сердца. Вместе с тем даже после выраженного ограничения кровоснабжения в течение реперфузионного периода можно было выделить 2 фазы. Одна из них характеризовалась тенденцией к восстановлению показателей сократительной функции, в частности по сравнению с уровнем 30-минутной ишемии несколько увеличивались внутрижелудочковое давление, максимальная скорость его нарастания ($dp/dt_{\max}$) и снижения ($dp/dt_{\min}$). После устранения 90 %-ного ограничения кровотока показатели не достигали исходных значений на $6,4\% \pm 4,1\%$ ($P > 0,1$), $12,9\% \pm 5,7\%$ ($P < 0,05$) и $17,6\% \pm 4,0\%$ ($P < 0,01$) соответственно. Однако эта фаза оказалась непродолжительной — в среднем до 5 мин. В дальнейшем наблюдалась тенденция к постепенному умеренному прогрессированию выявленных нарушений (давление в желудочке оказалось сниженным на $14,9\% \pm 2,9\%$, $P < 0,01$; $dp/dt_{\max}$ — на $20,3\% \pm 4,4\%$, $P < 0,001$; $dp/dt_{\min}$ — на $21,8\% \pm 6,1\%$, $P < 0,01$).

Такие данные могут служить свидетельством сохранности в определенной мере инотропного резерва сердца и нарушения условий его реализации при реперфузии. Сопоставление динамики изменений реактивной гиперемии и сократительной функции сердца в наших условиях позволило прийти к заключению, что установленная неадекватность реактивной гиперемии могла служить одной из причин умеренного вторичного снижения сократительной функции сердца в ранний реперфузионный период.

Мы сочли целесообразным исследовать реактивность коронарных сосудов в указанных выше условиях с учетом абсолютного значения их минимального диастолического сопротивления на максимуме тестовой реакции реактивной гиперемии (в ответ на 10—15-секундное полное прекращение коронарного кровотока). После 70 %-ного ограничения коронарного кровотока в большинстве исследований реактивность коронарных сосудов к ишемическому стимулу при реперфузии была снижена — их сопротивление во время реактивной гиперемии не достигало того уровня, до которого оно снижалось в исходных условиях. Однако сразу после восстановления и в первые 5 мин реперфузии сопротивление отличалось от начального значения, но это отличие не закономерно ($+22,9\% \pm 12,3\%$; $P > 0,1$ и $7,4\% \pm 6,9\%$; $P > 0,2$). Вместе с тем уже к 15-й минуте реперфузии изменения приобретали более отчетливый и значимый характер ($+24,7\% \pm 5,3\%$; $P < 0,01$), который сохранялся до 30-й минуты ($+33,7\% \pm 9,9\%$; $P < 0,02$).

Такие результаты свидетельствуют о том, что угнетение реактивности коронарных сосудов к ишемическому воздействию как таковому могло играть определенную роль в изменении гиперемической реакции после частичного ограничения кровотока. Вместе с тем практически в одной трети исследований на 5-й, 15-й и 30-й минутах реперфузии мы не наблюдали угнетения реактивности сосудов сердца. Причем в части этих наблюдений такие изменения имели место, несмотря на практически полное прекращение гиперемической реакции.

Эти результаты не позволяют связать все случаи неадекватной реализации реактивной гиперемии с изменениями реактивности коронарных сосудов.

Следует, вероятно, учитывать, что наряду с миокардом сама коронарная сосудистая стенка может подвергаться различным обсуж-

даемым в литературе эффектам реперфузионных повреждений, связанных с клеточной перегрузкой кальцием, развитием геморрагий, микроциркуляторными нарушениями [8, 10, 12, 16].

REACTIVE HYPEREMIA OF THE MYOCARDIUM AFTER EXPERIMENTAL CORONARY INSUFFICIENCY OF DIFFERENT DEGREE

N. N. Orlova

The main purpose of the study is to investigate reactive hyperemia (RH) and its ability to repay blood flow debt after coronary perfusion of regional lesions of different capacity. It is shown that 30 minutes after moderate coronary blood flow restriction (30 %) in the circumflex left coronary artery branch the RH both by its significance and duration is able to repay the coronary flow debt evoked by the perfusion lesion. More considerable degrees of the coronary blood restriction (70 %, 90 %) result in the RH manifestation and coronary flow debt repayment lesions. This effect is followed by a moderate secondary decrease of the heart contractility. Changes in the coronary vessels reactivity are discussed as one of possible mechanism of the lesion described.

N. D. Strazhesko Institute of Cardiology,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Лысенко Л. Т., Трубецкой А. В. Фармакологический анализ нарушения механизмов реактивности коронарных сосудов на экспериментальной модели коронарной недостаточности // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра АМН СССР.—1982.—5, № 2.—С. 74—82.
2. Мойбенко А. А., Марченко Г. И., Сагач В. Ф. и др. Влияние предварительной локальной гипоксии миокарда на развитие иммунного повреждения сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины.—1985.—99, № 3.—С. 277—283.
3. Орлова Н. Н. Моделирование дозированного ограничения коронарного кровотока // Кардиология.—1979.—19, № 6.—С. 85—87.
4. Хомазюк А. И., Нещерет А. П., Кузьминский Н. П. О некоторых новых путях экспериментального изучения инфаркта миокарда // Кардиология.—1965.—5, № 4.—С. 19—23.
5. Conti C. R. Large vessel coronary vasospasm: diagnosis, natural history and treatment // Amer. J. Cardiol.—1985.—55, N 3.—S. 41—49.
6. De Coster P. M., Melin J. A., Detry J. M. et al. Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: Assessment by pre- and post-intervention thallium 201 myocardial perfusion imaging // Ibid.—N 8.—S. 889—895.
7. Hartzler G. O., Rutherford B. D., McCohany D. R. Percutaneous transmural coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction // Ibid.—1984.—53, N 12.—S. 117—121.
8. Hess M. L., Manson N. H. Molecular oxygen: friend and foe the role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia / reperfusion injury // Mol. and Cell. Cardiol.—1984.—16, N 1.—S. 969—985.
9. Jennings R. B., Schaper J., Hill M. L. et al. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure // Circ. Res.—1985.—56, N 2.—S. 262—278.
10. McDonald P. E. The role of coronary microcirculation in myocardial recovery from ischemia // Jale J. Biol. and Med.—1983.—56, N 4.—C. 303—311.
11. Michael L. H., Hunt J. R., Weilbaeher D. et al. Creatine kinase and phosphorilase in cardiac lymph: coronary occlusion and reperfusion // Amer. J. Physiol.—1985.—260, N 1.—C. 206—214.
12. Myers Ch., Weiss S., Kirsh M., Shlafer M. Involvement of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in the oxygen paradox: reduction of creatine kinase release by catalase, allopurinol or deferoxamine, but not by superoxide dismutase // J. Mol. and Cell. Cardiol.—1985.—17, N 7.—C. 675—684.
13. Naccarella F. F., Weintraub W. S., Agrawal J. B., Helfant R. H. Evaluation of «ischemia at a distance»: effect of coronary occlusion on a remote area of left ventricle // Amer. J. Cardiol.—1984.—54, N 7.—C. 869—874.
14. Olsson R. A. Myocardial reactive hyperemia // Circ. Res.—1975.—37, N 3.—C. 263—270.
15. Rubanyi G., Ligeti A., Koller A., Kovach A. G. Possible role of nickel ions in the pathogenesis of ischemic coronary vasoconstriction in the dog heart // J. Mol. and Cell. Cardiol.—1984.—16, N 1.—C. 533—546.
16. Tones M. A., Poole-Wilson Ph. Y. Alpha-adrenoceptor stimulation, lysophosphoglycerides and lipid peroxidation in reoxygenation induced calcium uptake in rabbit myocardium // Cardiovasc. Res.—1985.—19, N 4.—C. 228—236.

Киев, ин-т кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 24.12.85