

4. Осадчий Л. И., Балуева Т. В. Коронарные инотропные влияния на сердце // Физиол. журн. СССР.— 1984.— 70, № 11.— С. 1489—1505.
5. Теплов С. И. Нервная и гормональная регуляция коронарного кровообращения.— М.: Медгиз, 1962.— 144 с.
6. Хомазюк А. И. Патология коронарного кровообращения.— Киев: Здоров'я, 1985.— 280 с.
7. Abel R. M., Reis R. L. Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs // Circulat. Res.— 1970.— 27, N 6.— P. 961—971.
8. Anrep G. V. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body // J. Physiol. (Gr. Brit.)— 1912.— 45, N 2.— P. 307—317.
9. Bacaner M. B., Liroy F., Visscher M. B. Coronary blood flow, oxygen delivery rate and cardiac performance // Ibid.— 1971.— 216, N 3.— P. 111—127.
10. Boatwright R. B., Downey H. T., Bashour F. A., Crystal G. J. Transmural variation in autoregulation of coronary blood flow in hyperperfused canine myocardium // Circulat. Res.— 1980.— 47, N 5.— P. 599—609.
11. Downey J. M. Myocardial contractile force as a function of coronary blood flow // Amer. J. Physiol.— 1976.— 230, N 1.— P. 1—6.
12. Feigl E. O. Coronary physiology // Physiol. Rev.— 1983.— 63, N 1.— P. 1—205.
13. Gregg D. E. Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium // Circulat. Res.— 1963.— 13, N 4.— P. 497—500.
14. Gregg D. E., Fischer L. C. Blood supply to the heart // Handbook of Physiology: Circulation, 1963.— sec. 2.— P. 1517—1584.
15. Knowlton F. P., Starling E. H. The influence of variations of temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart // J. Physiol. (Gr. Brit.)— 1912.— 44, N 1.— P. 206—219.
16. Lochner W., Hirche H., Koike S. Die Wirkung erhöhter Kohlensäuredrucke auf die Koronardurchblutung // Arzneim. Forsch.— 1967.— 21, N 4.— P. 408—413.
17. Markwalder J., Starling E. H. A note on some factors which determine the blood flow through the coronary circulation // J. Physiol. (Gr. Brit.)— 1913.— 47, N 2.— P. 275—285.
18. Monroe R. G., Gamble W. J., LaFarde C. D. et al. The Anrep effect reconsidered // J. Clin. Invest.— 1972.— 52, N 6.— P. 2573—2583.
19. Poche R., Arnold G., Gahlen D. The influence of coronary perfusion pressure on metabolism and ultrastructure of the myocardium of the arrested aerobically perfused isolated guinea-pig heart // Virchows Arch.— 1971.— 8, N 2.— P. 252—266.
20. Rubanyi G., Kovach A. G. B. The role of coronary perfusion pressure in the control of mechanical performance and oxygen consumption in the isolated rat heart // Acta physiol. Acad. sci. hung.— 1980.— 55, N 2.— P. 189—196.
21. Weisfeldt M. L., Shock N. W. Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of nonworking heart // Amer. J. Physiol.— 1970.— 218, N 1.— P. 95—101.

Киев. ин-т эндокринологии и обмена веществ
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 24.04.87

УДК 616.005.4+612.172

Влияние длительности тотальной ишемии сердца на высвобождение миокардом катехоламинов и продуктов распада адениннуклеотидов при реперфузии

**А. И. Кузьмин, В. С. Шульженко, О. Б. Аносова,
О. С. Медведев, В. И. Капелько**

В ряде экспериментальных исследований показано, что с увеличением продолжительности ишемии миокарда усиливается распад адениннуклеотидов [8, 10] и выход катехоламинов из симпатических терминалей сердца [1, 15]. Однако практически нет исследований, в которых изучались бы взаимосвязь мобилизации катехоламинов миокардом и нарушения его энергетического метаболизма при ишемии варьированной дли-

тельности, а также влияние этих факторов на восстановление сократительной функции сердца при реперфузии. В настоящей работе эта задача была предметом исследования, проведенного на изолированном сердце морских свинок.

Методика

Сердце морских свинок, извлеченное из наркотизированных уретаном животных массой 300—400 г, перфузировали ретроградно раствором Кребса с постоянной скоростью около $10 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$. Сердце работало в изоволюмическом режиме при постоянной электростимуляции частотой 4 Гц. При этом показателем его сократительной функции

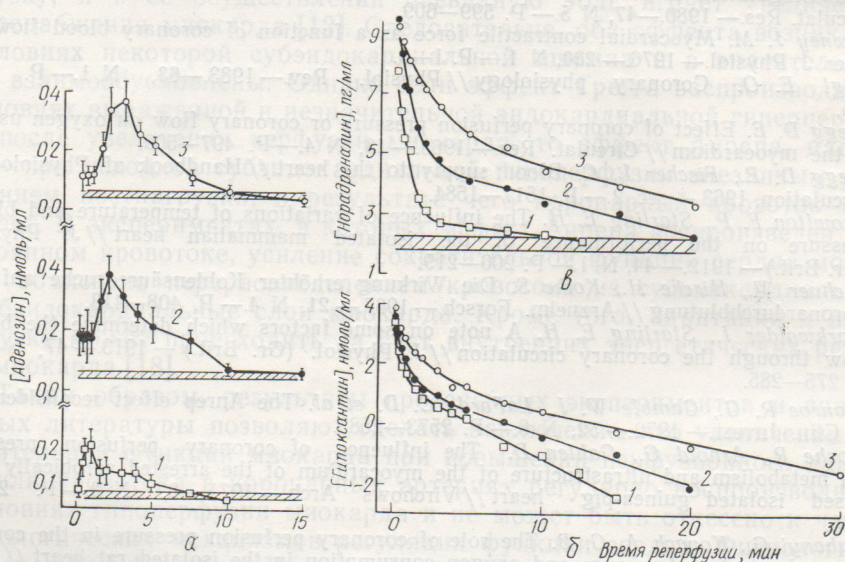


Рис. 1. Кинетические кривые вымывания аденозина (а), гипоксантина (б) и норадреналина (в):

1 — 10-минутная, 2 — 25-минутная, 3 — 40-минутная ишемия. Базовый уровень и его вариабельность для аденозина и норадреналина заштрихованы.

было давление в баллончике постоянного объема, введенном в полость левого желудочка. Более подробно методика изложена ранее [1]. После 30 мин контрольной перфузии создавали тотальную ишемию сердца посредством полного прекращения перфузии на 5—40 мин. Для исследования кинетики вымывания при реперфузии норадреналина, адреналина и продуктов распада адениннуклеотидов отбирали пробы перфузата в течение 0—15; 15—30, 30—45, 45—60 с момента начала реперфузии, затем на 1,5; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10; 12,5; 15, 20, 30 и 40-й минуте реперфузии. Их концентрацию в этих пробах, а также в пробе контрольного предишемического перфузата определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим и УФ-детектированием катехоламинов и катаболитов адениннуклеотидов соответственно [1]. Для определения катехоламинов использовали 1—2 мл первых по длительности реперфузии проб и 2—5 мл — последующих и контрольного перфузата. Объем проб для анализа продуктов распада адениннуклеотидов составлял 1 мл.

В сериях опытов при 10, 25 и 40-минутной ишемии в каждом эксперименте по методу трапеций [13] была рассчитана площадь под кинетической кривой аденозина в интервале времени реперфузии 0—10 мин. При реперфузии свыше 10 мин концентрация аденозина уже достигает базового (предишемического) уровня (рис. 1, а). Произведение площади на скорость реперфузии, отнесенное к массе влажного сердца, дает значение выброса аденозина. Кинетические кривые вымывания инозина, гипоксантина, норадреналина, имеющие сходный характер (рис. 1, б, в), были аппроксимированы суперпозицией двух экспонент: $C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$, ($\alpha > \beta$); в каждом эксперименте были рассчитаны значения кинетических констант (A , α , B , β) для этих про-

дуктов. Из них мы кривыми

щиеся на быс

соответственно

На основ

опытов (при

временные ин

высвобождаем

дов. При 5-м

проводили то

собирали две

15-ую минуту;

гипоксантина,

зина. Значени

фракции, стне

значение $\pm$

Стьюдента.

Результаты

Кинетика в

госа тоталь

характер (с

мум на кин

то при 25-

более отдал

Выход

в 6 из 9 оп

его концент

тельностью

Констан

$\pm 0,267$) ми

тах выброс

из этих опы

вания адре

по значени

можно пред

могла не п

в пробах, со

ду α (НА) и

ционная свя

значения в

коррелирова

Констан

ксантина в

ишемии (см.

нании этих

найденная

ишемией (см

его вымыва

базовым урс

ввиду низко

при длитель

вана базовы

вымывания ин

В каждой из

чениями ко

положительн

случаях).

дуктов. Из них по формуле $S = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$ [13] были вычислены площади под кинетическими кривыми (S в интервале времени реперфузии $0-\infty$), а также площади, приходящиеся на быструю (α) и медленную (β) фазы вымывания: $S_{\alpha} = \frac{A}{\alpha}$; $S_{\beta} = \frac{B}{\beta}$, и далее соответственно значения выбросов инозина, гипоксантина и норадреналина.

На основании проведенных кинетических исследований в двух других сериях опытов (при длительности ишемии 5 и 15 мин) нами были выбраны оптимальные временные интервалы сбора фракций перфузата, на которые приходится $\sim 95\%$ высвобождаемых из миокарда катехоламинов и продуктов распада адениннуклеотидов. При 5-минутной ишемии перфузат собирали в течение первых 10 мин и анализ проводили только на содержание инозина и гипоксантина. При 15-минутной ишемии собирали две фракции перфузата: в течение первых 5 мин реперфузии и с 6-й по 15-ую минуту; причем во второй фракции определяли содержание только инозина и гипоксантина, тогда как в первой — и норадреналина (объем проб — 5 мл), и аденозина. Значения выбросов были рассчитаны как произведение концентрации на объем фракции, отнесенное к массе влажного сердца. Результаты приведены в виде: среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего. Их сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты

Кинетика вымывания аденозина при реперфузии сердца, подвергавшегося тотальной ишемии различной длительности, носит однотипный характер (см. рис. 1, а). Однако если при 10-минутной ишемии максимум на кинетической кривой приходится на 53-ю секунду реперфузии, то при 25-минутной — на 120-ую секунду, а при 40-минутной — еще более отдален по времени (2,5—3-я минута).

Выход адреналина наблюдался только после 40-минутной ишемии в 6 из 9 опытов, отличавшихся наибольшим выбросом норадреналина; его концентрация в перфузате экспоненциально уменьшалась с длительностью реперфузии.

Константа скорости вымывания $\alpha(A)$ составляла $(1,354 \pm 0,267)$ мин⁻¹, $n=6$; выброс — $(15,26 \pm 4,37)$ пмоль/г (в этих же опытах выброс норадреналина — $782,8$ пмоль/г $\pm 138,6$ пмоль/г). В одном из этих опытов прослеживалась биэкспоненциальная кинетика вымывания адреналина с константой скорости для второй фазы, близкой по значению константам β -фазы норадреналина (табл. 1), из чего можно предположить, что в остальных случаях β -фаза для адреналина могла не наблюдаться из-за очень низкой концентрации адреналина в пробах, собираемых при длительности реперфузии свыше 3 мин. Между $\alpha(НА)$ и $\alpha(A)$ для этих 6 опытов была обнаружена корреляционная связь: $\alpha(НА) = 0,215 + 0,643 \cdot \alpha(A)$, $r=0,883$, $P \leq 0,02$, однако значения выброса норадреналина и адреналина между собой не коррелировали.

Константы скорости вымывания норадреналина, инозина и гипоксантина в α - и β -фазы уменьшаются по мере возрастания длительности ишемии (см. табл. 1), т. е. соответственно возрастает время полуэлиминации этих продуктов, $T_{1/2} = \ln 2/K$ ($K=\alpha; \beta$). Следует отметить, что найденная β -экспонента для норадреналина в серии с 10-минутной ишемией (см. рис. 1, в, табл. 1), по-видимому, соответствует динамике его вымывания из неишемизированного миокарда, т. е. совпадает с базовым уровнем, а истинная β -фаза либо совпадает с α -фазой, либо ввиду низкой концентрации норадреналина в пробах перфузата, взятых при длительности реперфузии свыше 1,5 мин (см. рис. 1, в), замаскирована базовым уровнем. При всех длительностях ишемии скорость вымывания инозина в α - и β -фазы выше, чем гипоксантина (см. табл. 1). В каждой из серий опытов (10, 25 и 40-минутная ишемия) между значениями концентрации инозина и гипоксантина были обнаружены положительные линейные корреляционные связи ($P < 0,01$ во всех трех случаях).

Таблица 1. Кинетика вымывания норадреналина и продуктов распада адениннуклеотидов при реперфузии сердца, подвергнувшегося тотальной ишемии различной длительности

Длительность ишемии	Кинетическая константа скорости вымывания веществ, мин ⁻¹					
	норадреналина		инозина		гипоксантина	
	α-фаза	β-фаза	α-фаза	β-фаза	α-фаза	β-фаза
10 мин (n=7)	5,76±1,38	0,043±0,014	13,61±3,50	0,443±0,094	5,90±1,03	0,371±0,079
25 мин (n=7)	3,00±0,07	0,170±0,035**	3,05±0,19*	0,195±0,017*	2,25±0,28**	0,173±0,019*
40 мин (n=9)	1,00±0,18***	0,120±0,012	6,56±1,87	0,127±0,009**	0,83±0,07***	0,097±0,009**

* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 по сравнению с соответствующим параметром для сердца, подвергнувшегося ишемии меньшей длительности.

Таблица 2. Влияние длительности тотальной ишемии на потерю норадреналина продуктов распада адениннуклеотидов и их суммы, высвобожденных миокардом при реперфузии

Длительность ишемии	Порядковый номер исследования	Концентрация высвобожденного вещества					Сумма продуктов распада, нмоль/г
		Норадреналин, пмоль/г	Продукты распада, нмоль/г			гипоксантин	
			аденозин	инозин			
0 мин	1	14,4±3,4 (n=31)	4,4±3,4 (n=39)	14,2±5,4 (n=46)	11,4±4,1 (n=46)	30,4±9,0 (n=46)	
5 мин (n=7)	2	—	—	331,9±10,0***	141,3±7,0**	473,2±12,4***	
10 мин (n=7)	3	28,7±5,9*1	10,3±2,6*1	613,9±105,9*	228,6±24,0**	852,7±125,4**	
15 мин	4	47,4±16,0 (n=8)	10,4±1,8 (n=16)	809,9±62,7***2	285,0±21,5*** (n=16)	1105,4±83,5***2 (n=16)	
25 мин (n=7)	5	290,3±71,8**	22,04±4,1*	918,0±157,9***2	390,2±60,3**3	1330,3±218,0***2	
40 мин (n=9)	6	625,3±120,8*	22,0±5,1*4	967,8±66,4**3	715,3±78,3**	1705,0±135,7***4	

Примечание. * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 по сравнению с соответствующим соседним значением для сердца, подвергнувшегося ишемии меньшей длительности; цифра рядом со звездочкой указывает на то, что данное значение сравнивали со значением при длительности ишемии, соответствующей порядковому номеру в таблице.

Динамика адениннуклеотидов при ишемии и реперфузии. В течение 10, 15, 25 и 40 мин после ишемии наблюдалось снижение содержания адениннуклеотидов (см. табл. 1). В течение 10, 15 и 25 мин после реперфузии наблюдалось увеличение содержания адениннуклеотидов (см. табл. 1). В течение 10, 15 и 25 мин после реперфузии наблюдалось увеличение содержания адениннуклеотидов (см. табл. 1).

Рис. 2. Корреляция между суммой нуклеотидов и функцией миокарда. АДЗ— аденозин, И— инозин, Г— гипоксантин.

Далее приводятся данные о корреляции между суммой нуклеотидов и функцией миокарда (рис. 2).

Для всех групп животных была установлена отрицательная корреляция между суммой нуклеотидов и функцией миокарда (рис. 2). В серии опытов с аденозином и инозином отрицательная корреляция была установлена между суммой нуклеотидов и функцией миокарда (рис. 2).

Обсуждение

Наблюдаемое снижение содержания норадреналина в миокарде свидетельствует о его высвобождении из сердца. Быстрое высвобождение норадреналина из сердца (а также и других катехоламинов) наблюдается в условиях реперфузии после тотальной ишемии (рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Уменьшение содержания норадреналина в миокарде, вероятнее всего, связано с его высвобождением из сердца (рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Динамика высвобождения норадреналина и продуктов распада адениннуклеотидов при увеличении длительности ишемии имеет разный характер (табл. 2). Выброс норадреналина резко увеличивался лишь после 15 мин, а выход суммы продуктов распада адениннуклеотидов при длительности ишемии до 15 мин нарастал линейно, затем наблюдалось некоторое замедление скорости нарастания, связанное с «насыщением» степени высвобождения аденозина и инозина (см. табл. 2). В сериях опытов при 10, 15, 25 и 40-минутной ишемии обнаружены положительные линейные корреляционные связи ($P < 0,01$) между выбросами инозина ($R_{\text{инз}}$) и гипоксантина ($R_{\text{гпкс}}$): $R_{\text{гпкс}} = a + b \cdot R_{\text{инз}}$. Коэффициенты b , равные соответственно 0,15; 0,27; 0,35 и 0,99, указывают на возрастание степени распада инозина по мере увеличения длительности ишемии. В сериях опытов при 10, 15 и 25-минутной ишемии наблю-

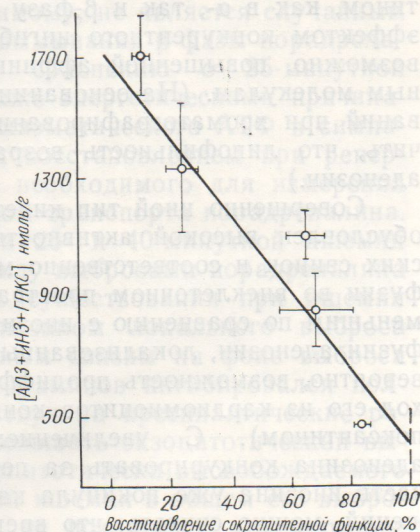


Рис. 2. Корреляционная зависимость между выбросом суммы продуктов распада адениннуклеотидов и восстановлением сократительной функции миокарда при реперфузии.

AD3— аденозин, IN3— инозин, ГПКС— гипоксантин.

дались положительные линейные корреляционные связи ($P < 0,05$ — $0,01$) между выбросами аденозина ($R_{\text{адз}}$) и ($R_{\text{инз}} + R_{\text{гпкс}}$).

Для всех серий опытов была обнаружена высокодостоверная обратная корреляционная связь между высвобождением из миокарда суммы продуктов распада адениннуклеотидов и восстановлением его сократительной функции при реперфузии (рис. 2): $Y = 1818,7 - 14,17 \cdot X$; $n = 6$, $r = 0,943$, $P < 0,02$.

В сериях опытов при 25- и 40-минутной ишемии были обнаружены отрицательные линейные корреляционные связи между выбросами норадреналина и аденозина ($P \leq 0,05$ и $P < 0,01$).

Обсуждение

Наблюдаемая двуфазность кинетических кривых вымывания норадреналина (адреналина), инозина и гипоксантина (см. рис. 1, б, в) свидетельствует об их компартментализации в сердце к началу реперфузии. Быстрая фаза элиминации (α) может быть, по-видимому, соотносена с вымыванием этих продуктов из внеклеточного пространства (а также из клеток капиллярных стенок, их аккумулировавших). Ее скорость ограничивается наличием барьера, которым является эндотелиальный слой капилляра [2, 17]. Медленная же фаза (β) соответствует вымыванию избытка продуктов из кардиомиоцитов или (в случае катехоламинов) из симпатических терминалей. В данных экспериментальных условиях основным механизмом проникновения продуктов распада адениннуклеотидов во внеклеточное пространство и из него — в сосудистое русло является, по-видимому, пассивная диффузия, осуществляющаяся с помощью специфического переносчика, локализованного на мембранах эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов [2—4, 17, 18].

Уменьшение степени вымывания инозина и гипоксантина из кардиомиоцитов с увеличением длительности ишемии (см. табл. 1) связано, вероятно, с одной стороны, с повышением их внутриклеточных концентраций (см. табл. 2) и соответственно насыщением кинетики

опосредованного переносчиком транспорта в межклеточное пространство, с другой — с инерционностью распада адениннуклеотидов, который продолжается и в период реперфузии [10].

Обнаруженные во всех сериях опытов корреляционные связи между константами скорости вымывания в β -фазу инозина и гипоксантина позволяют предположить общность их трансмембранного транспорта. Более высокая скорость вымывания инозина по сравнению с гипоксантином, как в α -, так и β -фазу (см. табл. 1), может быть обусловлена эффектом конкурентного ингибирования переносчика (см. табл. 2) и, возможно, повышенной аффинностью переносчика к более липофильным молекулам. (На основании времени удерживания пуриновых оснований при хроматографировании в наших условиях [1] можно заключить, что липофильность возрастает в ряду гипоксантин — инозин — аденозин.)

Совершенно иной тип кинетики вымывания аденозина может быть обусловлен высокой активностью аденозиндезаминазы в сердце морских свинок и соответственно малым его количеством к началу реперфузии во внеклеточном пространстве и кардиомиоцитах (в 40—80 раз меньшим по сравнению с инозином, см. табл. 2). Если в начале реперфузии аденозин, локализованный во внеклеточном пространстве, имеет, вероятно, возможность продиффундировать в коронарный отток, то выход его из кардиомиоцитов конкурентно ингибируется инозином (и гипоксантином). С увеличением времени реперфузии способность аденозина конкурировать за переносчик возрастает, так как основная часть инозина уже покинула кардиомиоцит. Исходя из этих предположений, можно считать, что время максимума концентрации аденозина на кинетических кривых (см. рис. 1, а) должно быть обратно пропорционально константе скорости вымывания инозина из кардиомиоцитов, т. е. β , что наблюдается в действительности (см. рис. 1, а, табл. 1). Практически параллельное уменьшение скорости вымывания инозина, гипоксантина и норадреналина в α -фазу с длительностью ишемии (см. табл. 1) может быть вызвано ингибированием механизмов их транспорта возрастающим количеством во внеклеточном пространстве этих и многих других продуктов метаболизма миокарда.

При максимальной в наших экспериментах длительности ишемии (40 мин) обнаружен выброс миокардом адреналина в количестве $\sim 2\%$ выброса норадреналина, меньшем, чем наблюдался на сердце крыс (около 5 %) [15]. Высвобождение адреналина может быть обусловлено, с одной стороны, возможностью его биосинтеза в сердце [15], с другой — адреналин гормонального происхождения может захватываться из крови симпатическими терминалями, храниться в их везикулах совместно с норадреналином и использоваться в качестве котрансмиттера [14]. На основании обнаруженной корреляции между количеством норадреналина и адреналина можно предположить общность механизмов их вымывания из внеклеточного пространства, причем скорость вымывания адреналина выше, чем норадреналина, несмотря на обратное соотношение их концентраций. Возможно, это связано с большей липофильностью адреналина (определенной хроматографически) [1].

Динамика выхода катехоламинов из сердца морских свинок с увеличением длительности тотальной ишемии (см. табл. 2) очень близка к наблюдавшейся ранее в экспериментах на сердце крыс [15]. Однако в нашей работе есть возможность сопоставить ее с изменениями энергетики миокарда (см. табл. 2). При 15-минутной ишемии наблюдается лишь небольшое увеличение высвобождения норадреналина, обусловленное [15] стимуляцией накапливающимися во внеклеточном пространстве ионами калия экзоцитоза норадреналина из симпатических терминалей. Этот процесс, если и зависит, то незначительно, от энергетического состояния миокарда (см. табл. 2). При ишемии большей длительности выброс норадреналина миокардом резко возрастает, что связано с «включением» иного механизма мобилизации катехоламинов симпатическими терминалями — транспорта накапливающегося в их

цитоплазме средством л... с использова... на энергетич... показали че... ных катехол... мы продукто... тельности и... совпадением... лина после... (см. табл. 1... ми: в связи... тических тер... фузии его к... направления...

Обнаруж... отрицательна... и аденозина... механизма... нейромедиате... аденозина 4... ностью. Изве... цепторы, спе... ход норадрен... норадреналин... се, по-видим... наблюдаемого... такие как ис... цитов аденоз... клеток или б... катехоламино...

Зависимо... леотидов от... теряет линей... пула аденин... распада. При... гипоксантина... мии возраста... нозина с аде...

Несмотря... значения кон... ксантина (см... по компартме... вклад β -фазы... лина, $83\% \pm 5\%$... предделение и... характером р... ние. Так, есл... дотелии капи... руемое нукле... что обусловл... ишемии — из... ксантина. Од... симости от е... 68—75 % об... теряемых при... поиска способ... да при ишеми...

В ряде и... сократительно... пропорционал...

цитоплазме норадреналина через аксоплазматическую мембрану посредством локализованного на ней переносчика [1, 15]. Исследования с использованием препаратов и агентов, способных благоприятно влиять на энергетический статус миокарда при 25-минутной тотальной ишемии, показали четкую энергезависимость скорости высвобождения эндогенных катехоламинов [1]. Поэтому параллелизм в динамике выброса суммы продуктов распада адениннуклеотидов и норадреналина при длительности ишемии свыше 15 мин, по-видимому, не является случайным совпадением. Более медленная скорость вымывания β -фазы норадреналина после 40-минутной ишемии по сравнению с 25-минутной (см. табл. 1) обусловлена, вероятно, также энергетическими причинами: в связи с большими потерями цитоплазматического АТФ в симпатических терминалях — более медленным восстановлением при реперфузии его критического содержания [1], необходимого для измерения направления опосредованного переносчиком транспорта норадреналина.

Обнаруженная в сериях опытов при 25- и 40-минутной ишемии отрицательная корреляционная связь между выбросами норадреналина и аденозина указывает на возможность существования при ишемии механизма модуляции эндогенным аденозином локального выброса нейромедиатора. По обоим корреляционным связям на фоне выброса аденозина 47—49 нмоль/г выброс катехоламинов ингибировался полностью. Известно, что аденозин, воздействуя на пресинаптические рецепторы, специфичные к нему, может уменьшать экзоцитотический выход норадреналина [5]. Однако доля экзоцитотически высвобождаемого норадреналина при 25-минутной тотальной ишемии в общем его выбросе, по-видимому, невелика [1]. Поэтому не исключено, что в основе наблюдаемого эффекта лежат другие, пока гипотетические, причины, такие как использование высвобождаемого при ишемии из кардиомиоцитов аденозина для поддержания энергетического статуса нервных клеток или блокирование аденозином в условиях ишемии переносчика катехоламинов.

Зависимость суммарного выброса продуктов распада адениннуклеотидов от длительности ишемии при длительности ее свыше 15 мин теряет линейность (см. табл. 2), что связано, вероятно, с истощением пула адениннуклеотидов и соответственно уменьшением скорости их распада. При этом прирост выброса определяется в основном вкладом гипоксантина (см. табл. 2), так как с увеличением длительности ишемии возрастает вероятность контакта образующегося в миокарде аденозина с аденозиндезаминазой, а инозина — с нуклеозидфосфорилазой.

Несмотря на близкие между собой в каждой из серий опытов значения констант α , а также β для норадреналина, инозина и гипоксантина (см. табл. 1), количественное распределение этих продуктов по компартментам отличается. Так, например, при 40-минутной ишемии вклад β -фазы в общий выброс составляет $18\% \pm 2\%$ — для норадреналина, $83\% \pm 2\%$ — для инозина и $52\% \pm 5\%$ — для гипоксантина. Распределение инозина и гипоксантина по компартментам согласуется с характером распределения ферментов, катализирующих их образование. Так, если аденозиндезаминаза находится в кардиомиоцитах и эндотелии капилляров, то превращение инозина в гипоксантии, катализируемое нуклеозидфосфорилазой, происходит только в эндотелии [3, 9], что обуславливает направление градиента концентрации инозина при ишемии — из кардиомиоцита вне его, и противоположное — для гипоксантина. Однако, как показали расчеты, в конце ишемии, вне зависимости от ее длительности, в миокардиальных клетках содержится 68—75 % общего количества продуктов распада адениннуклеотидов, теряемых при реперфузии. Этот факт может иметь важное значение для поиска способов и средств «спасения» пула адениннуклеотидов миокарда при ишемии.

В ряде исследований показано [8, 11, 12, 19], что восстановление сократительной функции ишемизированного миокарда при реперфузии пропорционально остающимся в нем запасам АТФ. В настоящей работе

также наблюдалась аналогичная по смыслу линейная корреляционная связь между степенью потери миокардом пула адениннуклеотидов и восстановлением его сократительной функции (см. рис. 2), из которой следует, что полное (100 %) восстановление сократительной функции может происходить даже при существенной, статистически достоверной ($P < 0,05$) потере ишемизированным миокардом при реперфузии части пула адениннуклеотидов ($402 \text{ нмоль/г} \pm 125 \text{ нмоль/г}$). В соответствии с этим выводом находятся данные, полученные в исследованиях на сердце крыс при измерении тканевого содержания АТФ, АДФ и АМФ в конце ишемии и конце реперфузии [10]. Для его интерпретации следует, по-видимому, принять во внимание гипотезу о компартментализации адениннуклеотидов в кардиомиоцитах [7] — существовании цитозольного, митохондриального и миофибриллярного их пулов, из которых только миофибриллярный, самый малый ($\sim 6\%$ общего пула, цитозольный — $\sim 73\%$ [6]), непосредственно используется при работе миофибрилл. Можно предположить, что при небольших ишемических повреждениях сердце теряет часть цитозольного, но не миофибриллярного пула адениннуклеотидов и соответственно максимально сохраняет свою сократительную способность.

EFFECT OF THE TOTAL CARDIAC ISCHEMIA DURATION ON MYOCARDIUM RELEASE OF CATECHOLAMINE AND ADENINE NUCLEOTIDE METABOLITES AT REPERFUSION

A. I. Kuzmin, V. S. Shulzhenko, O. B. Anosova, O. S. Medvedev, V. I. Kapelko

The effect of total ischemia duration on noradrenaline (NA) release and adenine nucleotide breakdown has been studied in the isolated perfused (Langendorf) guinea pig heart. The kinetics of adenine nucleotide decay products (ANDP) washout during reperfusion has shown that by the end of ischemia about 75 % of ANDP are accumulated within cardiomyocytes and only about 25 % — within extracellular space. Ischemic periods up to 15 min. result in progressive linear increase of total purine release, prolongation of ischemic period being accompanied by the slowing of its increment. The myocardial NA loss is negligible after 15 min. ischemia, but sharply increases when ischemia is prolonged, due to the additional mechanism of ischemia-induced NA efflux from the sympathetic nerve terminals. An inverse linear correlation between the extent of total purine release and the ability of the heart to recover contractile function with reperfusion is observed, which permits concluding that complete recovery may occur even in the case of definite loss of total adenine nucleotide pool of the reperfused ischemic heart.

Institute of Experimental Cardiology,
Cardiological Research Center of the USSR, Moscow

1. Кузьмин А. И., Шулъженко В. С., Медведев О. С., Капелько В. И. Связь между распадом адениннуклеотидов, потерей катехоламинов при ишемии миокарда и восстановлением сократительной функции при реперфузии // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра — 1987 — № 1. — С. 75—82.
2. Bassingthwaite J. B., Sparks H. V. et al. Modeling of transendothelial transport // Federation Proc. — 1985. — 44, N 10. — P. 2623—2626.
3. Berne R. M. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow // Circulat. Res. — 1980. — 47, N 6. — P. 807—813.
4. Feigl E. O. Coronary physiology // Physiol. Rev. — 1983. — 63, N 1. — P. 1—203.
5. Fuder H. Selected aspects of presynaptic modulation of noradrenaline release from the heart // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — 7, Suppl. 5. — P. S2—S7.
6. Geisbuhler T., Altschuld R. A., Trewyn R. W. et al. Adenine nucleotide metabolism and compartmentalization in isolated rat heart cells // Circulat. Res. — 1984. — 54, N 5. — P. 536—546.
7. Gudbjarnsson S., Mathes P., Ravens K. G. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1970. — 1, N 4. — P. 325—339.
8. Ichihara K., Abiko Y. Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1983. — 5, N 5. — P. 745—751.

9. Mistry G. brain // J.
10. Neely J. J. myocardium of reperfu
11. Nishioka. phosphate P. H1077-
12. Reibel D. lowing o
13. Ritschel 1976. — 37
14. Schmidt in vivo: Pharmac
15. Schömig the ische Res. — 198
16. Schömig locally m J. Cardio
17. Sparks H. Federation
18. Sparks H. by the he
19. Watts J. bolism: C N 6. — P.

Всесоюз. кар
АМН СССР,

УДК 612.821.7

Влияние на структуру

М. Г. Коридз

Взаимоотнош
представля
соавт. [8],
ционные у
критически
[7, 19], его
ных проце
настоящего
ных вопро
структуру

Методика

Опыты прово
(200 мкм).
электрически
мышц (ЭМГ
кошек с 10 д
цикла бодрс
отдельных ф
Провед
суточной), а
на структуру
отношению ф

Физиол. 31