

Краткие сообщения

УДК 615.27.272: [616.127—005.8:816—005.5].578.084

Влияние фосфокреатина на кровоснабжение ишемизированного миокарда

С. А. Крыжановский, [И. Н. Канделаки], И. В. Каверина, М. Б. Вититнова,
В. А. Саке, В. Г. Шаров

Известно, что площадь ишемического повреждения сердечной мышцы при остром нарушении коронарного кровообращения во многом зависит от состояния коллатерального кровотока [1, 3, 6]. Показано, что экзогенный фосфокреатин (эФКр) способен уменьшать площадь ишемического повреждения сердечной мышцы, значительно сокращая размер зоны относительной ишемии [2, 8]. В связи с этим возникает вопрос, какова роль коллатерального кровоснабжения в реализации упомянутых эффектов эФКр. Цель настоящего исследования — изучение влияния эФКр на системный и коллатеральный кровоток в зоне ишемии у собак с экспериментальной ишемией миокарда.

Методика

Опыты проводили на беспородных взрослых собаках-самцах массой 15,5—27,0 кг, анестезированных нембуталом (35—40 мг/кг, внутривенно). Животных интубировали и переводили на искусственное дыхание кислородно-воздушной смесью с помощью аппарата «Лада» (СССР). Вентиляцию легких производили из расчета 150—200 мл/мин на 1 кг массы животного таким образом, чтобы pH артериальной крови колебался в пределах 7,35—7,45, а pO_2 было выше 90 мм рт. ст. Контроль показателей крови производили на газоанализаторе крови «Корнинг-165» (фирма «Корнинг», Англия). Во время эксперимента температуру животного поддерживали на постоянном уровне. Контроль температуры осуществляли с помощью монитора МСП-01 (СССР).

После левосторонней торакотомии (по четвертому межреберью) и перикардотомии на восходящую часть дуги аорты и на огибающую ветвь левой коронарной артерии помешали датчик электромагнитного расходомера крови MFV-1200 (фирма «Нихон Коден», Япония). Выделяли переднюю межжелудочковую ветвь левой коронарной артерии, которую перевязывали, и дистальный отрезок артерии катетеризировали для измерения объемной скорости ретроградного притока крови и ретроградного давления в очаге ишемии.

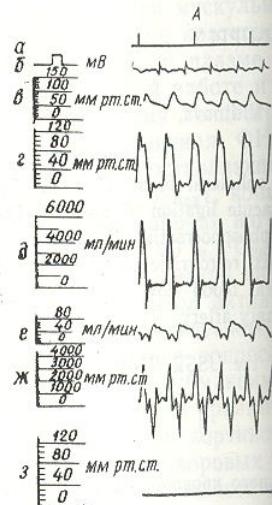
Инфузию эФКр начинали через 40 мин после перевязки межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и продолжали в течение 60 мин. Регистрацию начинали за 5 мин до перевязки и продолжали в течение 160 мин (40 мин ишемии, 60 мин инфузии и 60 мин после окончания инфузии). Для проведения исследований использовали фосфокреатин фирмы «Sciapparelli» (Италия).

Для регистрации внутрижелудочкового давления и его первой производной ($\frac{dp}{dt}$) в полость левого желудочка через левую бедренную артерию вводили зонд № 9 (фирма «USEI», США). Правую сонную артерию катетеризировали (зонд № 5 фирмы «USEI», США) для регистрации системного артериального давления. В левую наружную яремную вену вводили полихлорвиниловый катетер для забора проб крови. В течение всего эксперимента регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. В качестве регистратора использовали «Минграф-82» (фирма «Элема-Сименс», Швейцария — ФРГ). Все результаты подвергали статистической обработке с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В контрольных экспериментах объемной скорости ретроградного кровотока $\pm 0,6$ мл/мин, а ретроградное давление $\pm 0,7$ мм рт. ст. Эти показатели не отличались от соответствующих из литературных источников.

Инфузия эФКр способствовала снижению объемной скорости ретроградного кровотока до $4,9 \pm 0,7$ мл/мин



Влияние экзогенного фосфокреатина на кровоснабжение очага ишемии сердца, коронарный кровоток и кровоснабжение очага ишемии
а — отметка времени, б — ЭКГ (1 милисекунда), в — кривая давления левого дуги аорты, г — кривая фазового производной $\frac{dp}{dt}$, д — кривая притока крови к очагу ишемии; е — межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; ж — концентрация эФКр в миокарде; з — через 40 мин инфузии эФКр.

42 ± 8 мм рт. ст. до 58 ± 10 мм рт. ст. через 40 мин инфузии эФКр.

$$KK = PK \cdot (1 - \frac{R}{0,8 \cdot CAD})$$

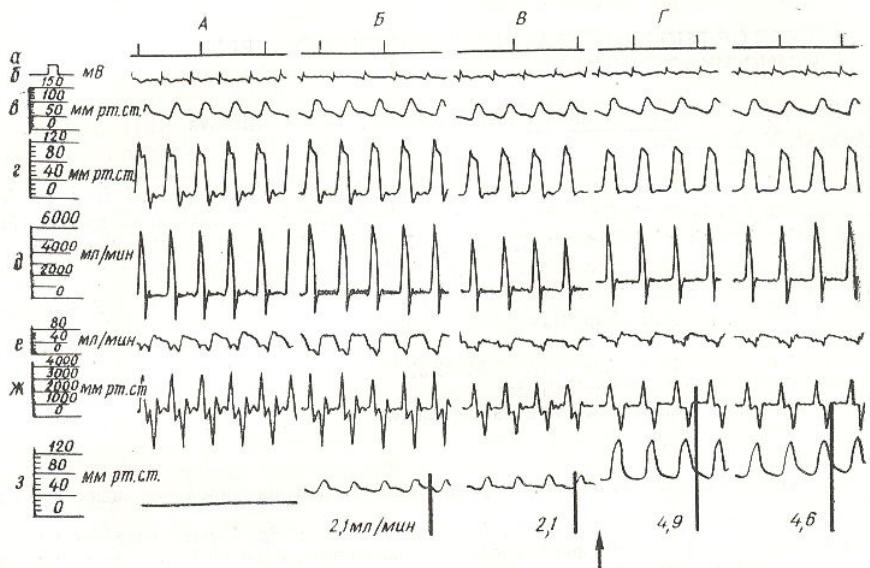
CAD — системное артериальное давление, R — ретроградный кровоток в зоне ишемии у гистерируемый кровоток не изменился в ответ на инфузию каких-либо из веществ, влияния эФКр у собак и Parratt [7].

Известно, что ретроградное давление, т. е. от системы близительно его треть дило существенных изменений артериальном давлении вопрос о вкладе сосудов

Результаты и их обсуждение

В контрольных экспериментах ($n=5$) показано, что среднее значение объемной скорости ретроградного притока крови составляет $(2,7 \pm 0,6)$ мл/мин, а ретроградное давление в очаге ишемии — (42 ± 8) мм рт. ст. Эти показатели были стабильными в течение 2,5—3 ч с момента перевязки коронарной артерии и были близки к значениям, известным из литературных источников [1, 4].

Инфузия эФКр сопровождалась резким увеличением (рисунок) объемной скорости ретроградного притока крови (от $2,7 \pm 0,6$ мл/мин до $4,9 \pm 0,7$ мл/мин) и ретроградного давления в очаге ишемии (от



Влияние экзогенного фосфокреатина на основные показатели гемодинамики, деятельность сердца, коронарный кровоток в огибающей ветви левой коронарной артерии и кровоснабжение очага ишемии:
 a — отметка времени, b — ЭКГ (II стандартное отведение), c — кривая давления в бедренной артерии, e — кривая давления в левом желудочке, \dot{d} — кривая фазового кровотока в восходящей части аорты, f — кривая фазового кровотока в огибающей ветви левой коронарной артерии, g — первая производная dP/dt , z — кривая ретроградного давления; столбиками обозначен ретроградный приток крови к очагу ишемии; A — фон, B и C — соответственно через 5 и 40 мин после перевязки межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; D — через 15 мин от начала инфузии экзогенного фосфокреатина: Δ — через 5 мин после окончания введения экзогенного фосфокреатина.

42 ± 8 мм рт. ст. до $58,0 \pm 11$ мм рт. ст.). При расчете значения коллатерального кровотока по формуле, предложенной Wyatt и соавт. [9]:

$$KK = PK \cdot \left(1 - \frac{RD}{0,8 \cdot CAD}\right), \quad \text{где } KK \text{ — коллатеральный кровоток,}$$

CAD — системное артериальное давление, PK — ретроградный кровоток, RD — ретроградное давление, показано, что коллатеральный кровоток в зоне ишемии увеличился на $(29,7 \pm 10,8)\%$. Параллельно регистрируемый кровоток в огибающей ветви левой коронарной артерии не изменился в ответ на введение эФКр. Аналогичные данные об отсутствии каких-либо изменений тотального коронарного кровотока под влиянием эФКр у собак с острой ишемией миокарда получены Marshall и Raggatt [7].

Известно, что ретроградное давление зависит от перфузионного давления, т. е. от систолического давления в аорте, и составляет приблизительно его треть [4]. Однако в наших экспериментах не произошло существенных изменений по сравнению с контролем ни в системном артериальном давлении, ни в деятельности сердца. В связи с этим вопрос о вкладе сосудистых факторов в механизм, с которым связано

Реакция гипофизарно-
на субмаксимальную
у нетренированных з

А. П. Коваленко

Физическая нагрузка (длительное увеличение ко (АКТГ) и кортизола в держания этих гормонов должностности мускульного эффекта. При кратковременном кортизола в плазме при длительной работе и 20, 22, 23]. Пик концентрации кортизола в плазме при работе, составляющей кислорода ($VO_{2\max}$), кончается, а если рабочая нагрузка около 60 % $VO_{2\max}$

Однако, несмотря на тропин — кортизол активен и при физическом мани не освещен вопрос о условиях ФН субмаксимальной работе проведено сравнение мунореактивных кортикоидов практически здоровых регулярными физическими нагрузками.

Методика

Исследования базального уровня кортизола проведено у 25 молодых (20—25 лет) практически здоровых людей, брали из локтевой вены окончания под влиянием ФН изучены у человека соответственно. ФН (Голландия). Она была непрерывная — 25 Вт с последующим уменьшением — 5 мин. Достигнута 85 % $VO_{2\max}$, а усредненная мощность — (92 ± 10,5) Вт. Кровь отбирали сразу же после ее прекращения, когда основные гормоны вернулись к исходному значению. Велозергометрическая нагрузка — легкого заезда.

У 6 молодых и 6 пожилых испытуемых свободного кортизола с момента прекращения нагрузки измеряли концентрацию кортизола в сыворотке крови. Время измерения — 20—30 мин восстановления. Концентрация кортизола определялась иммunoхимическим методом (Франция). Экскреция кортизола, выделенного за 1 ч (вариационной статистики с

увеличение коллатерального кровотока под влиянием эФКр, требует дальнейших исследований.

Одним из факторов, определяющих интенсивность коллатерального кровотока, является вязкость крови. Показано, что эФКр — мощный антиагрегационный фактор [8], предотвращающий агрегацию тромбоцитов на поврежденной сосудистой стенке в очаге ишемии. Согласно данным [5, 6] снижение вязкости крови способствует резкому (до 70 %) увеличению коллатерального кровотока. Можно поэтому предположить, что одним из факторов, ответственных за увеличение коллатерального кровотока в зоне ишемии под влиянием эФКр, является снижение вязкости крови.

THE EFFECT OF PHOSPHOCREATINE ON THE BLOOD SUPPLY OF ISCHEMIC MYOCARDIUM

S. A. Kryzhanovsky, I. N. Kandelaki, N. V. Kaverina, M. B. Vititnova,
V. A. Saks, V. G. Sharov

The effect of exogenous phosphocreatine on systemic and collateral blood flow in the ischemic zone has been studied on anesthetized dogs with acute ligation of anterior interventricular branch of left coronary artery. Infusion of phosphocreatine is shown to sharply increase the flow rate of the retrograde blood influx, retrograde blood pressure in the ischemic zone and to considerably raise the collateral blood flow (by 29.7 % ± 10.9 %) with unchanged blood flow within circumflex coronary artery.

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

1. Гацура В. В. Фармакологическая регуляция коллатерального кровообращения. — М.: Медицина, 1969.—152 с.
2. Крыжановский С. А., Канделаки И. Н., Шаров В. Г. и др. Ограничение зоны ишемии и некроза при лечении фосфокреатином экспериментального инфаркта миокарда у кошек // Метаболизм, структура и функция сердечной клетки: Тез. докл. III Симпоз. Сов. секции МОИС.— Баку, 1986.— С. 70.
3. Сапожков А. В. Общее и коллатеральное коронарное кровообращение при окклюзии венечной артерии: (Обзор) // Кардиология.— 1976.—16, № 1.— С. 136—144.
4. Сапожков А. В., Бергер Д. Я., Вахрамеев Н. Я. и др. Фармакологическая стимуляция кровоснабжения ишемизированного миокарда // Достижения современной экспериментальной фармакологии сердечно-сосудистой системы.— Воронеж, 1981.— С. 7—28.
5. Johansson B., Linder E., Seeman T. Effects of hematocrit and blood viscosity on myocardial blood flow during temporary coronary occlusion in dogs // Scand. J. Thorac. cardiovasc. Surg.— 1967.—1.— P. 165—174.
6. Kattus A., Major M., Gregg D. Some determinants of coronary collateral blood flow in the open-chest dogs // Circ. Res.— 1959.—7, N 4.— P. 628—634.
7. Marschall R. J., Parrat J. R. Reduction ventricular arrhythmias following acute coronary ligation in the dogs after administration of creatine phosphate // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.— 1974.—4.— P. 437—441.
8. Sharov V. G., Afonskya N. I., Ruda M. Ya. et al. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (Neoton): Pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes and anti-trombotic action // Biochem. Med. and Metabolic Biology.— 1986.—35.— P. 101—114.
9. Wyatt D., Lee J., Downey J. Determination of coronary collateral flow by a lead line analysis // Circ. Res.— 50, N 5.— P. 663—670.

Ин-т фармакологии АМН СССР, Москва
Всесоюз. кардиол. науч. центр
АМН СССР, Москва

Поступила 15.06.87