

УДК 612.173:612.018.2

А. И. Хомазюк, Л. А. Шер, А. П. Нещерет

Теплопродукция как критерий адренергической регуляции метаболических процессов миокарда

Теплопродукция является интегральным показателем энергетического обмена функционирующей ткани. Интенсивность метаболических процессов и соответственно теплопродукция сокращающегося сердца значительно выше, чем других тканей. Тепло выделяется во время мышечного сокращения, при котором используются макроэргические фосфаты и другие энергетические субстраты [8—13, 17]. Регуляция этих процессов осуществляется физиологически активными веществами, медиаторами, гормонами. В числе последних важное значение имеют катехоламины. Адреналин (А) и норадреналин (НА), взаимодействуя с адренергическими рецепторами, расположенными на клеточной мембране, вызывают цепь последовательных реакций, приводящих к активации синтеза макроэргических соединений и увеличению потребления кислорода и субстратов [4, 9—11, 16].

Исследования влияния катехоламинов на теплопродукцию препаратов папиллярной мышцы, полосок миокарда и изолированного сердца предпринимались неоднократно [9—11]. Однако в условиях таких экспериментов нарушались механизмы нейрогормональной регуляции функции и метаболизма сердечной мышцы из-за ее денервации и нарушений гуморальной связи с организмом. Кроме того, выделение тканей из целостного организма существенно изменяет метаболические процессы в них, а, следовательно, и теплопродукцию, характеризующую обмен веществ. Поэтому более достоверная информация об адренергической регуляции биоэнергетических процессов, происходящих в сердце, может быть получена в экспериментах *in vivo* на интактных животных. Большая сложность изучения теплопродукции сердца в условиях целостного организма обусловлена известными трудностями дифференциации непосредственных влияний катехоламинов, вторичных изменений гемодинамики и учета неконтролируемого отвода тепла. В наших исследованиях преодолены основные методические проблемы изучения адренергических влияний на теплопродукцию миокарда в результате использования метода катетеризации и экстракорпоральной программированной аутоперфузии коронарных артерий, дренажа коронарного синуса и моделирования изменений содержания А в потоке коронарной крови.

Методика

Эксперименты проведены на 19 собаках под морфинно-хлоралозным наркозом (2,5 и 50—100 мг/кг соответственно) с применением катетеризации и экстракорпоральной перфузии огибающей ветви левой коронарной артерии, катетеризации коронарного синуса, полостей сердца, магистральных сосудов и синхронной регистрации температуры артериальной и коронарной венозной крови, давления в полостях сердца, сопротивления коронарных и периферических сосудов, насыщения кислородом крови в коронарном синусе, пневмотахограммы [4]. Венозную кровь сердца из коронарного синуса забирали специальным катетером и с помощью насоса постоянной производительности

через проточную кювету оксигеографа возвращали в системное венозное русло. Способ непрерывной регистрации температуры коронарной венозной крови, прибор и катетер описаны нами ранее [6, 7].

Исходную теплопродукцию миокарда определяли по формуле

$$Q_1 = \frac{k_1 k_2 c \rho v_1 (t_{kc_1} - t_A)}{m}, \quad (1)$$

где Q_1 — исходная теплопродукция сердца (Вт/г), t_A — температура артериальной крови, притекающей к сердцу ($^{\circ}\text{C}$), t_{kc_1} — температура крови коронарного синуса ($^{\circ}\text{C}$), c — удельная теплоемкость крови (3,6 Дж/(г·град) [14], ρ — плотность крови (1,06 г/см³), v_1 — объемная скорость кровотока в коронарном синусе (см³/с), m — масса искусственно перфузируемой области миокарда (г), k_1 — коэффициент отвода тепла коронарной кровью ($k_1=1,5$), k_2 — коэффициент, отражающий соотношение между коронарным венозным оттоком в коронарный синус из перфузируемой области и венозным оттоком от всего миокарда. Коэффициент k_1 введен в связи с тем, что коронарный кровоток отводит 2/3 тепла, генерируемого миокардом. Температура крови, оттекающей от перфузируемой области миокарда, практически такая же, как температура ткани этой области [17]. Для определения массы перфузируемой ткани в поток перфузионной крови перед завершением эксперимента вводили краситель. Окрашенную часть миокарда взвешивали. Для количественного анализа изменений теплообразования отдельных участков миокарда определяли коэффициент k_2 . С этой целью применяли индифферентный индикатор, который вводили с помощью микроинъектора в перфузионный коронарный кровоток. Объемную скорость кровотока в коронарном синусе определяли с помощью метода термодилуции [4].

Теплопродукцию сердца после введения физиологически активного вещества рассчитывали по формуле

$$Q_2 = \frac{k_1 k_2 c \rho v_2 \left[\left(\frac{t_{kc_2} - t_{kc_1}}{k_2} \right) + (t_{kc_1} - t_A) \right]}{m}, \quad (2)$$

где Q_2 — теплопродукция после воздействия (Вт/г), v_2 — объемная скорость кровотока в коронарном синусе (см³/с), t_{kc_2} — температура крови коронарного синуса после введения препарата ($^{\circ}\text{C}$). Изменение регионарной теплопродукции перфузируемой области миокарда будет составлять

$$\Delta Q = Q_2 - Q_1, \quad (3)$$

где ΔQ — сдвиг теплопродукции экстракорпорально перфузируемого участка миокарда (Вт/г).

Относительное изменение теплопродукции миокарда вычисляли как отношение абсолютного сдвига к исходному значению

$$\Delta Q' = \frac{\Delta Q}{Q_1} \cdot 100\%, \quad (4)$$

где $\Delta Q'$ — относительное изменение теплообразования миокарда (%).

Адренергические влияния на теплопродукцию сердца исследовали импульсным введением в перфузионный коронарный кровоток 0,05; 0,5 и 5 мкг А, разведенного в 0,05 мл изотонического раствора натрия хлорида, нагретого до температуры артериальной крови животного. Для анализа механизмов формирования эффекторной структуры адренергических реакций сердца и изменений теплопродукции миокарда использовали блокаду холинергических систем атропином (0,5 мг/кг, внутривенно) и совместную блокаду холинорецепторов атропином и β -адренорецепторов обиданом (1 мг/кг, внутривенно).

Результаты и их обсуждение

Анализ эффекторной структуры реакций сердца и коронарных сосудов при стимуляции адренергических рецепторов введением катехоламинов приведен в предыдущих работах [4, 5]. Показано, что расширение коронарных сосудов происходит в две фазы, положительные хроно- и инотропные эффекты чередуются с отрицательными. Первая, рефлекторная фаза реакции с коротким латентным периодом, реализуется посред-

ством холинергических механизмов. Вторая, основная фаза расширения коронарных сосудов, возникает через 15—20 с, и ее максимум приходится на 30—40-ю секунду реакции. Так как концентрация β_2 -адренорецепторов коронарных сосудов незначительна, их расширение в эту фазу реакции возникает преимущественно в результате взаимодействия А с β_1 -адренорецепторами миокарда и включения метаболических механизмов вазодилатации [15]. Коронарные сосуды имеют главным образом α_1 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к их сужению.

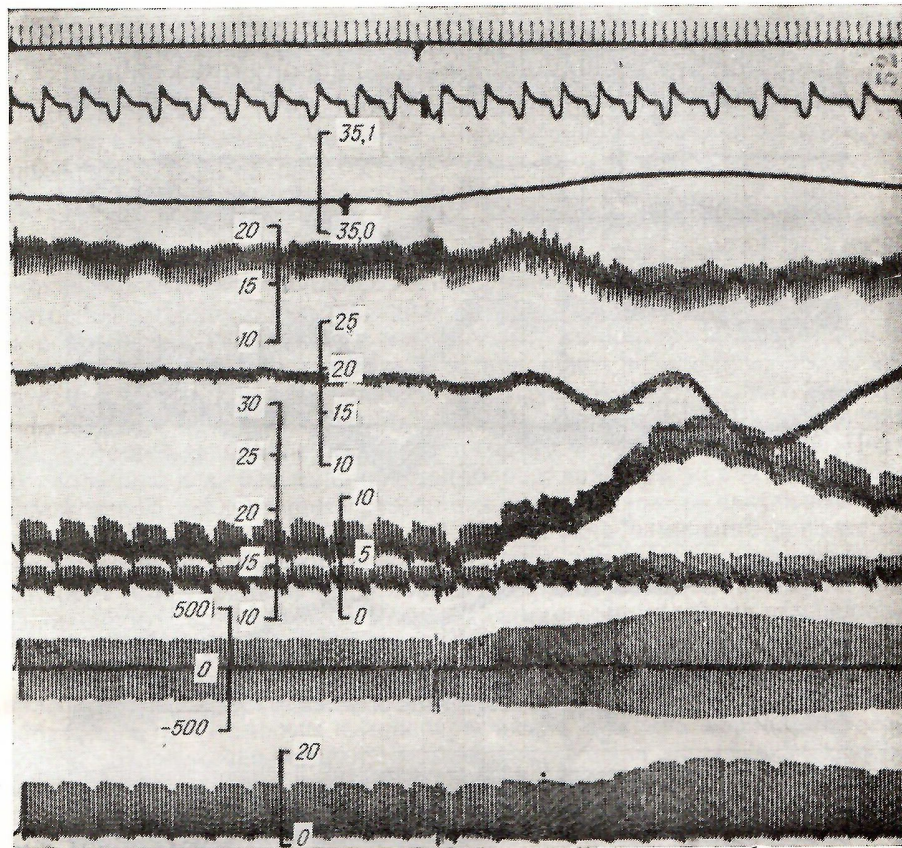


Рис. 1. Реакции кровообращения с повышением температуры оттекающей от сердца крови после внутрикоронарного введения 5 мкг адреналина.

Сверху вниз: отметка времени (1 с); пневмотахограмма; температура оттекающей от сердца крови, °С; давление перфузии коронарной артерии, кПа; давление перфузии бедренной артерии, кПа; артериальное давление, кПа; давление в правом желудочке сердца, кПа; скорость изменения давления в левом желудочке, кПа/с; давление в левом желудочке, кПа.

В физиологических условиях при введении А в коронарный кровоток этот эффект не реализуется, так как он «перекрывается» первой холинергической и частично β -адренергической фазами вазодилатации. α -Адренергическое сужение коронарных сосудов становится постоянным компонентом реакции только после блокады холинорецепторов атропином. При этом вторая фаза расширения коронарных сосудов частично сохраняется.

В наших экспериментах импульсное введение А в перфузионный коронарный кровоток вызывало разнонаправленные изменения температуры крови, оттекающей от сердца через коронарный синус. В опытах с регистрацией температуры притекающей к сердцу артериальной крови не выявлено ее существенных сдвигов. В зависимости от характера изменений температуры крови коронарного синуса все опыты были разделены на три основные группы: 1-я (рис. 1) — опыты с повышением температуры оттекающей от сердца крови (26 % наблюдений, после

внутрикоронарного введения 5 мкг адреналина максимальное изменение температуры развивалось через $30,6 \pm 4,1$ с и составляло $0,035^\circ\text{C} \pm 0,008^\circ\text{C}$, $P < 0,05$); 2-я (рис. 2) — с уменьшением температуры (53 %, $10,4 \pm 1,4$ с и $0,039^\circ\text{C} \pm 0,011^\circ\text{C}$ соответственно, $P < 0,05$); 3-я — без достоверных изменений температуры коронарной венозной крови (21 %).

На основании сопоставления характерных особенностей эффекторной структуры адренергических реакций сердца и коронарных сосудов

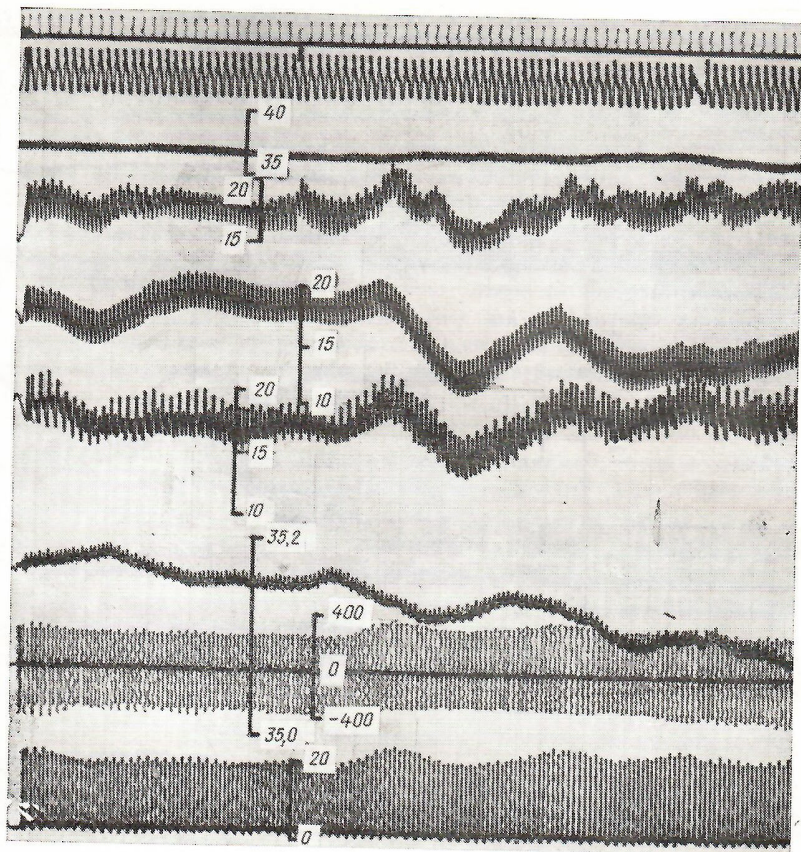


Рис. 2. Реакции кровообращения со снижением температуры оттекающей от сердца крови после внутрикоронарного введения 5 мкг адреналина.

Сверху вниз: отметка времени (1 с); пневмотахограмма; насыщение кислородом оттекающей от сердца крови, %; давление перфузии коронарной артерии, кПа; артериальное давление, кПа; температура оттекающей от сердца крови, $^\circ\text{C}$; скорость изменения давления в левом желудочке сердца, кПа/с; давление в левом желудочке, кПа.

и изменений теплопродукции различных участков миокарда сделано предположение, что направленность сдвигов температуры оттекающей от сердца крови обусловлена выраженностью прямых адренергических и контррегуляторных холинергических влияний на сократительную функцию и метаболизм миокарда, прежде всего их количественными взаимоотношениями. После блокады и М-холин-, и β -адренергических рецепторов катехоламины вызывали только α -адренергическое сужение коронарных сосудов.

При преобладании собственно адренергического компонента реакции сердца, а именно увеличения энергетического обмена, повышения потребления кислорода и значительного β -адренергического расширения коронарных сосудов, температура оттекающей от сердца крови возрастала. При преобладании же холинергического компонента реакции наряду с выраженным замедлением ритма сердечных сокращений, ограничением энергетических потребностей миокарда в субстратах и

кислороде наблюдали снижение теплопродукции миокарда. Тот факт, что температура крови, оттекающей от сердца, не изменяется, с одной стороны, по-видимому, следует рассматривать как результат количественного равновесия противоположно направленных адрен- и холинергических влияний на метаболизм и теплопродукцию миокарда. С другой — этот факт, наблюдаемый в части опытов, можно объяснить расположением термодатчика преимущественно в потоке венозной крови сердца из неперфузируемого участка миокарда.

Направленность изменений температуры оттекающей от сердца крови соответствовала не только типу кардиодинамики, но и изменениям насыщения и парциального давления кислорода этой крови [2, 4]. В опытах с выраженной брадикардией и снижением сократительной функции миокарда температура венозной крови сердца снижалась, а парциальное давление кислорода повышалось; в условиях перфузии коронарной артерии постоянным объемом крови это указывало на уменьшение энергетических потребностей миокарда.

Проведенные исследования показали, что физиологически активные вещества, введенные в перфузионную кровь, воздействуют на область миокарда, которая снабжается этой кровью. Адреналин (5 мкг) во время первого кругооборота крови оказывал непосредственное влияние на сократительную функцию и энергетику миокарда только в бассейне перфузируемой артерии. Однако возникавшие во многих опытах значительные рефлекторные реакции неперфузируемых участков миокарда и изменения системной гемодинамики могли вызывать существенные сдвиги общей теплопродукции сердца и его отдельных областей. Поэтому для анализа регионарной теплопродукции миокарда необходимо блокировать рефлекторные реакции и контролировать системные изменения кровообращения. Количественная оценка изменений регионарной теплопродукции возможна при допущении, что выделение тепла увеличивается или уменьшается только в перфузируемой области. С учетом изложенного были проведены исследования влияния А на теплообразование в миокарде на фоне блокады М-холинергических систем.

Введение А после блокады М-холинорецепторов атропином вызывало комплекс изменений деятельности сердца и коронарного кровообращения, в частности, α -адренергическое сужение коронарных сосудов и последующее их выраженное расширение на 15—25-й секунде реакции, обусловленное взаимодействием А и β -адренорецепторов миокарда и включением метаболических механизмов вазодилатации. Контррегуляторного холинергического расширения коронарных сосудов в этих опытах не наблюдали. Поэтому, если первоначально в опытах с резко выраженным холинергическим контррегуляторным ослаблением сократительной функции сердца снижались теплопродукция миокарда и температура крови, оттекающей от сердца в коронарный синус из перфузируемой зоны, то блокада М-холинорецепторов атропином устраняла эту реакцию. И, наоборот, наблюдали повышение теплопродукции сердца с повышением температуры крови коронарного синуса (изменение температуры при переходе от снижения к повышению при действии 5 мкг А составляло $0,071^{\circ}\text{C} \pm 0,017^{\circ}\text{C}$, $P < 0,02$).

Следует отметить, что β -адренергическое расширение коронарных сосудов на фоне блокады М-холинергических рецепторов было несколько меньшим, чем при введении такой же дозы А до выключения холинореактивных механизмов. Это свидетельствует о том, что либо холинергические механизмы могут вносить определенный вклад в формирование суммарного расширения коронарных сосудов в эту фазу реакции сердца, либо имеет значение использование части вазодилаторного метаболического резерва в результате тахикардии. Возможно, имеют значение оба эти механизма.

В адренергических реакциях на фоне блокады холинергической системы сердца сократимость миокарда и частота сердечных сокращений увеличивались, снижалось насыщение кислородом оттекающей

от сердца крови в связи с увеличением экстракции кислорода миокардом. Теплопродукция после блокады М-холинэргических рецепторов (рис. 3) возрастала от $(1,99 \cdot 10^{-2} \pm 0,21 \cdot 10^{-2})$ до $(2,91 \cdot 10^{-2} \pm 0,35 \cdot 10^{-2})$ Вт/г через $(32,6 \pm 4,5)$ с при введении 5 мкг А в перфузионную коронарную кровь ($P < 0,05$).

Повышение теплопродукции сердца в адренэргических реакциях после блокады М-холинэргических рецепторов обусловлено более выраженной активацией β -адренорецепторов, аденилатциклазы, усилением образования циклического АМФ, включением цепи метаболических реакций, приводящих к увеличению потребления миокардом свободных жирных кислот, глюкозы и кислорода, влиянием ионов кальция на каталитическую активность фосфоорилазы-киназы и сократительную функцию

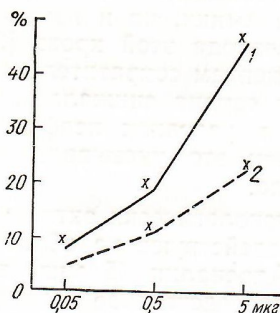


Рис. 3. Относительные изменения (% исходного значения) теплопродукции миокарда и частоты сердечных сокращений при внутрикорономарном введении адреналина (мкг) после блокады М-холинэргических рецепторов атропином: 1 — теплопродукция миокарда; 2 — частота сердечных сокращений; * достоверность изменений, коэффициент которой $P < 0,05$.

сердца [1, 4, 15]. В наших опытах с блокадой β -адренорецепторов обзиданом не наблюдали повышения теплообразования, что подтверждает роль этого механизма. В экспериментах, в которых блокада β -адренорецепторов практически полностью устраняла изменения кардиодинамики, после интракоронарного введения катехоламинов температура оттекающей от сердца крови не изменялась.

Таким образом, под влиянием А при ослаблении холинэргического контррегуляторного компонента реакции кардиогемодинамики или полностью без него возрастает потребность миокарда в энергетических субстратах и кислороде, и количественная оценка этого увеличения может быть получена на основании изучения теплопродукции миокарда. Данный механизм, вероятно, является патогенетической основой ишемических повреждений миокарда катехоламинового генеза [3, 4]. В связи с этим представляется возможным установить корреляцию параметров возрастания повреждений миокарда, определяемых по соотношению прироста производительности сердца и потребления кислорода миокардом, изменениям структуры потребляемых субстратов и биопотенциалов сердца.

Результаты, свидетельствующие об изменениях теплопродукции миокарда в реакциях кровообращения при стимуляции адренэргических рецепторов, могут быть использованы как интегральный критерий для количественной оценки взаимодействия адренэргических и холинэргических прямых и вторично возникающих рефлекторных влияний на функцию сердца, коронарное кровообращение и метаболизм миокарда.

HEAT PRODUCTION AS A CRITERION OF ADRENERGIC REGULATION OF METABOLICAL MYOCARDIUM PROCESSES

A. I. Khomazyuk, L. A. Sher, A. P. Neshcheret

Bolus injection of adrenaline in coronary perfusion blood flow caused different-directed changes in coronary venous blood temperature. Directivity and myocardium heat production changes are determined by peculiarities of interactions between adrenergic and cholinergic mechanisms of cardiodynamics and myocardial metabolism regulation. Cholinergic blockade by atropin increases heat production and limits negative ino- and chronotropic components of cardiac adrenergic reactions. That increase is completely eliminated by subsequent obsidan blockade of β -adrenoreceptors.

Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev