

Влияние градуальной реперфузии на восстановление насосной функции и энергетические запасы сердца после ишемии

Реперфузия ишемизированного миокарда может вызывать дополнительные нарушения метаболизма и структуры кардиомиоцитов, что затрудняет восстановление сократительной функции [6, 10, 13]. Наряду с различными методами предупреждения реперфузионных нарушений [1, 7—9, 14, 16] было предложено использовать градуальную реперфузию, т. е. медленное, постепенное увеличение коронарного потока после ишемии [14]. Благоприятное действие градуальной реперфузии проявлялось в улучшении восстановления развиваемого давления изоволюмического левого желудочка и уменьшении прироста диастолического давления в начале реперфузии [4], а также в снижении количества продуктов распада адениловых нуклеотидов в реперфузате [5].

Цель нашей работы — изучение влияния градуальной реперфузии на восстановление насосной функции сердца, которая в значительной мере зависит от диастолического наполнения [3]. Для характеристики энергетического состояния миокарда определяли тканевое содержание адениловых нуклеотидов, фосфокреатина и лактата после различных способов реперфузии ишемизированного сердца.

Методика

Опыты выполняли на изолированном сердце (1,0—1,5 г, $n=30$) морских свинок массой 250—350 г, наркотизированных уретаном (1,25—1,50 г/кг, внутривенно). Перфузию сердца осуществляли раствором Кребса (37°), насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO , pH 7,4) и содержащим 11 ммоль/л глюкозы.

В начале опыта (5—10 мин) изолированное сердце перфузировали ретроградно через аортальную канюлю постоянной объемной скоростью коронарного потока 10—12 мл/мин с помощью насоса Masterflex, затем переходили на антеградную перфузию через канюлю, введенную в левое предсердие, при стандартном давлении наполнения (ДН) 15 см вод. ст. (11 мм рт. ст.). Перфузат из сердца попадал в аортальную камеру вместимостью около 5 мл, на $\frac{4}{5}$ заполненную раствором, на выходе из которой помещалась игла диаметром около 1 мм. Давление в аортальной камере определяли, таким образом, соотношением притока (ударного объема желудочка) и оттока через иглу [11].

После периода стабилизации функции (20—30 мин) выполняли контрольные «нагрузочные» пробы: изменение ДН от 5 до 20 см вод. ст. и кратковременное (3 мин) прекращение оттока из аортальной камеры при стандартном ДН. Через 10—15 мин после выполнения контрольных проб перфузию прекращали полностью, перекрывая приток и отток. Вызванная таким образом тотальная нормотермическая ишемия продолжалась в течение 40 мин, после чего проводили 30-минутную ретроградную реперфузию; при этом в контрольной группе ($n=16$) объемная скорость была постоянной и равной скорости исходного коронарного потока, а в опытной группе ($n=14$) увеличивалась постепенно (на 2 мл/мин через каждые 4 мин) и достигала исходного значения лишь к окончанию периода реперфузии. После этого восстанавливали антеградную перфузию и выполняли «нагрузочные» пробы. В конце опыта сердце зажимали охлажденными щипцами Волленбергера, помещали в жидкий азот и с помощью стандартной энзиматической методики [12] определяли содержание лактата и тканевых макроэргических фосфатов

© В. С. ШУЛЬЖЕНКО, О. И. ПИСАРЕНКО, И. М. СТУДНЕВА, В. И. КАПЕЛЬКО, 1991.

(для получения исходных значений использовали сердце шести животных в начале опыта после стабилизации насосной функции).

Давление в аортальной камере и полости левого желудочка (с помощью иглы, введенной в полость через стенку), а также его первую производную, измеряли и регистрировали, используя тензометрические датчики Gould Statham P 23 Db, монитор Gould Statham SP 1405, регистраторы Gould Brush 2200 и Gould Statham SP 2010.

Рассчитывали следующие показатели сократительной и насосной функций сердца: развиваемое давление — разность между систоличес-

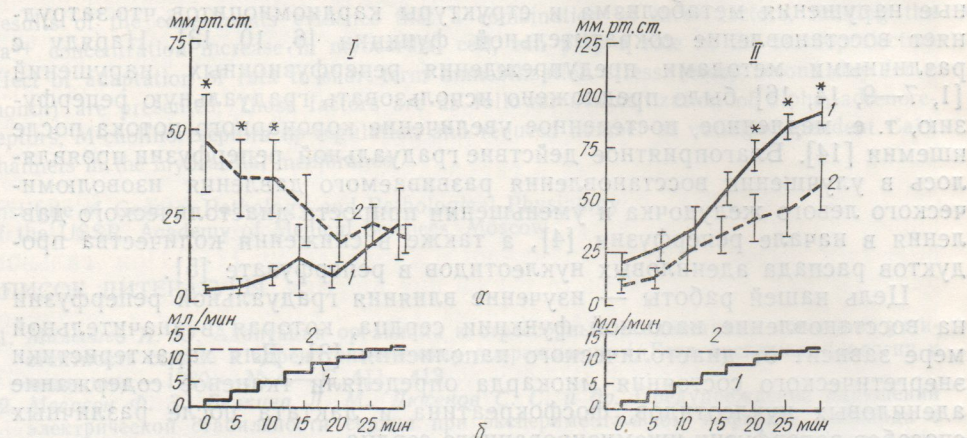


Рис. 1. Восстановление минимального (I) и развиваемого (II) диастолического давления в левом желудочке (а) и коронарный поток (б) при ретроградной градуальной (1) и «быстрой» (2) реперфузии.

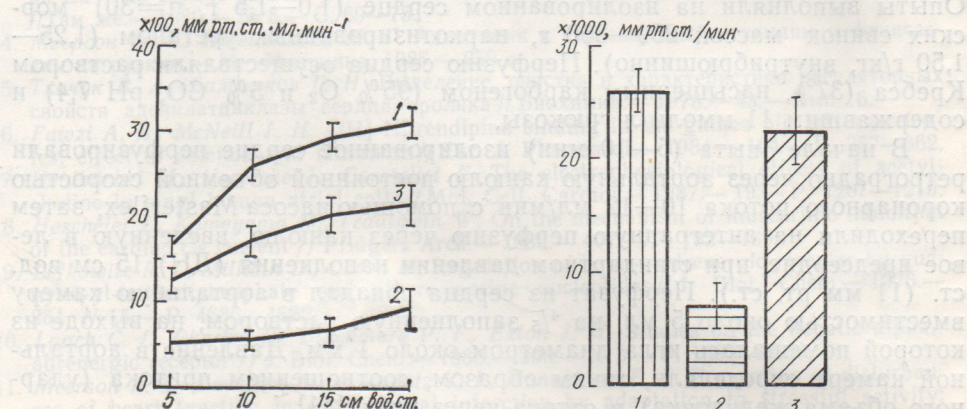


Рис. 2. Влияние изменения давления наполнения (см. водн. ст.) на внешнюю работу сердца (мм рт. ст. · мл · мин⁻¹) до ишемии (1), после «быстрой» (2) и градуальной (3) реперфузии.

Рис. 3. Влияние «пережатия» аорты на двойное произведение (мм рт. ст. · 10³ мм рт. ст./мин) до ишемии (1), после «быстрой» (2) и градуальной (3) реперфузии.

ким и диастолическим давлением; минутный объем — сумму коронарного потока и аортального выброса; удельное коронарное сопротивление — отношение среднего перфузионного давления к коронарному потоку и массе сердца; диастолическую упругость желудочка — отношение разности между конечным и минимальным диастолическим давлением к ударному объему; показатель систолической функции — произведение систолического давления в полости левого желудочка на частоту сокращений сердца (двойное произведение); внешнюю работу левого желудочка — произведение минутного объема на среднее давление в аортальной камере.

Полученные результаты обработаны по методу Стьюдента.

Результаты

Начало ретрострою коро приростом м конце ишем (ГР) с нача давления б реперфузии, нивалось и развиваемое достоверно сердца (таб ранее на из В услои восстановле выше, чем п объема и вн

Таблица 1. минуте «быстр

Частота сокра Систолическое Развиваемое д Конечное диас Минимальное. Максимальная Максимальная Показатель си Коронарный п Перфузионное Коронарное с

* $P < 0,05$ по с

Таблица 2. ишемии (ИС).

Частота сокра Минутный объе Аортальный в Коронарный п Систолическое Конечное диас ст. Минимальное рт. ст. Развиваемое д Максимальная мм рт. ст./с Максимальная мм рт. ст./с Внешняя рабо Показатель с мм рт. ст./мин Диастолическа рт. ст./мл Перфузионное Коронарное со $\times \text{мин}^{-1} \cdot \text{мл}^{-1}$

* $P < 0,05$; **

Результаты и их обсуждение

Начало ретроградной «быстрой» реперфузии (БР) с объемной скоростью коронарного потока (КП) 11 мл/мин сопровождалось резким приростом минимального диастолического давления от 1 мм рт. ст. в конце ишемии до (46 ± 14) мм рт. ст., а при градуальной реперфузии (ГР) с начальной скоростью КП 1–2 мл/мин прирост диастолического давления был незначителен (рис. 1, I). Но к 30-й минуте ретроградной реперфузии, когда КП в обеих группах становился одинаковым, выравнивалось и минимальное диастолическое давление. Однако после БР развиваемое давление (рис. 1, II), а также $-dp/dt_{\max}$ и $+dp/dt$ были достоверно ниже, чем после ГР, при одинаковой частоте сокращений сердца (табл. 1). Этот результат согласуется с данными, полученными ранее на изолированном изоволюмическом сердце [4, 5].

В условиях антеградной перфузии при стандартном ДН уровень восстановления показателей насосной функции после ГР также был выше, чем после БР (табл. 2). Так, значения относительного минутного объема и внешней работы сердца в группе ГР составляли в среднем 87

Таблица 1. Сократительная функция ауковольюмического левого желудочка на 30-й минуте «быстрой» и градуальной ретроградной реперфузии (БР и ГР соответственно)

Показатель	БР (n=16)	ГР (n=14)
Частота сокращений сердца, мин ⁻¹	194 ± 15	217 ± 11
Систолическое давление, мм рт. ст.	78 ± 14	117 ± 9*
Развиваемое давление, мм рт. ст.	58 ± 12	93 ± 6*
Конечное диастолическое давление, мм рт. ст.	24 ± 5	29 ± 10
Минимальное диастолическое давление, мм рт. ст.	19 ± 4	23 ± 10
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	695 ± 161	1014 ± 168
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	420 ± 107	843 ± 92*
Показатель систолической функции, $\times 10^3$ мм рт. ст./мин	16,0 ± 3,1	24,8 ± 1,3*
Коронарный поток, мл/мин	11 ± 1	12 ± 1
Перфузионное давление, мм рт. ст.	79 ± 5	78 ± 5
Коронарное сопротивление, мм рт. ст./мл ⁻¹ ·мин ⁻¹ ·г ⁻¹	11,1 ± 1,1	10,2 ± 1,1

* $P < 0,05$ по сравнению с БР.

Таблица 2. Показатели насосной и сократительной функций левого желудочка до ишемии (ИС), после «быстрой» и градуальной реперфузии (БР и ГР соответственно)

Показатель	ИС (n=15)	БР (n=8)	ГР (n=7)
Частота сокращений сердца, мин ⁻¹	235 ± 3	173 ± 19	240 ± 5**
Минутный объем крови, мл/мин	47 ± 1	23 ± 3	41 ± 3***
Аортальный выброс, мл/мин	35 ± 1	16 ± 2	31 ± 2***
Коронарный поток, мл/мин	12 ± 1	7 ± 1	10 ± 1
Систолическое давление, мм рт. ст.	98 ± 3	37 ± 8	80 ± 7**
Конечное диастолическое давление, мм рт. ст.	8 ± 1	12 ± 1	10 ± 1
Минимальное диастолическое давление, мм рт. ст.	-1 ± 1	6 ± 1	2 ± 1*
Развиваемое давление, мм рт. ст.	98 ± 3	31 ± 8	78 ± 6***
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	1348 ± 128	405 ± 121	949 ± 114**
Максимальная скорость падения давления, мм рт. ст./с	1217 ± 134	298 ± 96	846 ± 114**
Внешняя работа, $\times 10^2$ мм рт. ст.·мл·мин ⁻¹	30,0 ± 1,6	8,5 ± 2,2	21,3 ± 2,0***
Показатель систолической функции, $\times 10^3$ мм рт. ст./мин	21,7 ± 1,1	5,7 ± 1,9	18,5 ± 1,8***
Диастолическая упругость желудочка, мм рт. ст./мл	45 ± 5	37 ± 7	1 ± 7
Перфузионное давление, мм рт. ст.	65 ± 2	29 ± 4	55 ± 3***
Коронарное сопротивление, мм рт. ст.· $\times 10^3$ мл ⁻¹ ·мин ⁻¹ ·г ⁻¹	8,3 ± 0,5	7,4 ± 1,0	8,2 ± 0,7

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ по сравнению с БР.

и 71 % соответственно, а после БР—49 и 28 % исходных значений перед ишемией. Различия между группами сохранялись при всех значениях ДН от 5 до 20 см вод. ст. (рис. 2). При «пережатии» аорты максимальное систолическое давление после БР достигало (44 ± 9), после ГР — (100 ± 12), а перед ишемией оно составляло (117 ± 5) мм рт. ст.; при этом относительное значение показателя систолической функции после БР составляло в среднем 27%, а после ГР — 87% исходного значения (рис. 3). Повышенное давление в левом желудочке во время диастолы после БР (см. табл. 2) позволяет предположить, что в этом сердце происходит недостаточное диастолическое наполнение желудочков вследствие более выраженного угнетения расслабления. Типичные кривые давления в левом желудочке в течение диастолы (рис. 4) показывают, что диастолическое наполнение действительно может быть затруднено — площадь ДН, ограниченная линией уровня ДН и соответствующей кривой давления, составляла в группе ГР 71, а в

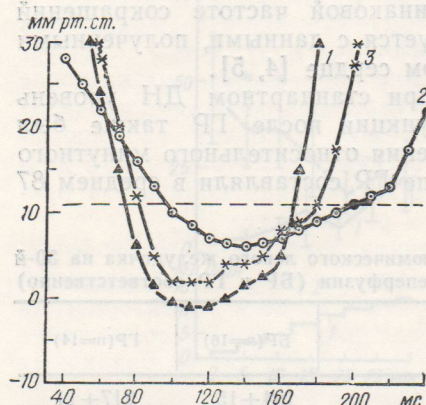


Рис. 4. Диастолическое давление (мм рт. ст.) в левом желудочке до ишемии (1), после «быстрой» (2) и градуальной (3) реперфузии при стандартном давлении наполнения (пунктирная линия).

группе БР — 43 % исходного, несмотря на компенсаторное удлинение диастолической паузы. Лучшее наполнение левого желудочка после ГР, чем после БР, может объяснить, почему после ГР лучше восстанавливается насосная функция сердца, чем сократительная при ретроградной перфузии в изоволюмическом режиме [3] и в ауковольюмическом режиме (в данной работе).

Исследование содержания тканевых макроэргических фосфатов, креатина и лактата в обеих группах показало (табл. 3), что после ГР суммарный пул адениловых нуклеотидов выше, чем после БР, и не отличается от исходного (в результате полного восстановления АТФ); при этом содержание лактата в миокарде после БР в 3 раза выше, чем после ГР или в исходном состоянии. Эти результаты свидетельствуют о лучшем энергетическом состоянии миокарда после ГР, чем после БР, и согласуются с полученными ранее данными об уменьшении продуктов распада адениловых нуклеотидов в реперфузате при градуальном восстановлении скорости коронарного потока после ишемии [5].

Можно предположить, что условия ГР способствуют реутилизации продуктов распада адениловых нуклеотидов [5], в результате чего со-

Таблица 3. Содержание (мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$ $\cdot$ г $^{-1}$) макроэргических фосфатов, креатина и лактата в миокарде до ишемии (ИС), после «быстрой» и градуальной реперфузии (БР и ГР соответственно)

Показатель	ИС (n=6)	БР (n=8)	ГР (n=7)
Аденозинтрифосфат	$16,7 \pm 1,0$	$9,1 \pm 3,0^*$	$14,8 \pm 0,9$
Аденозиндифосфат	$2,5 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,5$
Аденозинмонофосфат	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
Адениловый нуклеотид (сумма)	$20,3 \pm 1,0$	$12,4 \pm 1,3^{***}$	$18,4 \pm 1,0^{**}$
Фосфокреатин	$27,4 \pm 2,2$	$18,7 \pm 2,3^*$	$19,2 \pm 1,8^*$
Креатин свободный	$28,9 \pm 4,2$	$23,4 \pm 2,3$	$30,2 \pm 2,5$
Креатин (сумма)	$58,3 \pm 9,7$	$42,3 \pm 5,2$	$49,4 \pm 7,5$
Лактат	$4,2 \pm 0,5$	$11,9 \pm 2,4^{**}$	$3,8 \pm 0,7^{**}$

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ — по сравнению с ИС; ++ — по сравнению с БР.

держание АТФ вать улучшение слабения миз с высокой. Таким образом, действие реперфузии способствует сокращению.

V. S. Shulzhenko

GRADUAL REPERFUSION OF THE PUMP OF THE HEART

The contractile function of the heart is normothermic and is maintained with rapid modification (SR), while the coronary flow by the external work after 71 %, respectively former group in

The total work after GR: myocardial lactate may be due to better oxygenation of the heart

Research Institute of the All-Union Sciences of the

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Братусь В. В. Восстановление функции сердца. Вашингтон, 1989.
2. Капелько В. В. Изучение сердца при энцефалопатии. М., 1989.
3. Капелько В. В. Приспособление сердца к условиям реперфузии. М., 1989.
4. Шульженко В. В. Восстановление функции сердца. М., 1989.
5. Шульженко В. В. Функции сердца. М., 1989.
6. Hearse D. J. 1977. — 9, N 1.
7. Hearse D. J. cardioplegia. 1977. — 9, N 1.
8. Higgins A. heart by ca. 1984. — 16, 1.
9. Humphrey J. degradative. 1984. — 16, 1.
10. Jennings R. osmolar loa. 1984. — 16, 1.
11. Kira Y., Kominant of P. C247—C. 1984. — 16, 1.
12. Lamprecht. nase and. 1974. — 4. —

Физиол. журн.

держание АТФ восстанавливается до исходного. Это может способствовать улучшению насосной функции сердца, из-за более глубокого расслабления миокарда и диастолического наполнения желудочков, в связи с высокой энергетической зависимостью обоих процессов [2, 15].

Таким образом, градуальная реперфузия уменьшает неблагоприятное действие избыточной реоксигенации миокарда после ишемии, способствуя ресинтезу адениловых нуклеотидов и лучшему восстановлению сократительной и насосной функций ишемизированного сердца.

V. S. Shulzhenko, O. I. Pisarenko, I. M. Studneva, V. I. Kapelko

GRADUAL REPERFUSION IMPROVES RECOVERY OF THE PUMP FUNCTION AND ENERGY STORES OF THE HEART AFTER ITS ISCHEMIA

The contractile and pump function of guinea pig hearts was evaluated 40 min after total normothermic ischemia and 30 min reperfusion. A half of the hearts was reperfused with rapid mode restoration of the preischemic coronary flow («sudden» reperfusion, SR), while the other half was reperfused with gradual mode restoration (GR) of coronary flow by 2 ml/min each 4 min till the initial level. The cardiac output and external work after SR constituted 49 and 28 of initial values, while after GR—87 and 71 %, respectively. A distinct rise in minimal diastolic left ventricular pressure in the former group indicates a deteriorated filling of the heart.

The total pool of adenine nucleotides and ATP content remained almost unchanged after GR: while after SR they decreased to 61 and 54 % of the initial level, and myocardial lactate content was three times higher. The beneficial effect of GR seems to be due to better preservation or restoration of ATP content and more profound relaxation of the heart.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Братусь В. В., Безусько А. Г., Плиска А. И. Влияние условий реперфузии на восстановление миокардиальной функции // Всемир. конгр. кардиологов, 10-й: Тезисы.— Вашингтон, 1986.— С. 106.
2. Капелько В. И., Новикова Н. А., Сакс В. А. Расслабимость и растяжимость сердца при энергодефиците // Физиол. журн. СССР.— 1988.— 74, № 2.— С. 202—208.
3. Капелько В. И., Новикова Н. А. Связь диастолической упругости сердца с его приспособлением к нагрузкам // Там же, № 7.— С. 970—976.
4. Шульженко В. С., Капелько В. И. Влияние различных режимов реперфузии на восстановление сократительной функции миокарда после тотальной ишемии // Бюл. эксперим. биологии.— 1988.— № 12.— С. 663—667.
5. Шульженко В. С., Кузьмин А. И., Капелько В. И. Восстановление сократительной функции миокарда при градуальной реперфузии после тотальной ишемии // Там же.— 1989.— № 4.— С. 407—409.
6. Hearse D. J. Reperfusion of the ischemic myocardium // J. Mol. Cell. Cardiol.— 1977.— 9, N 8.— P. 605—616.
7. Hearse D. J., Braimbridge M. V., Jynge P. Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia.— New York: Raven Press, 1981.— 270 p.
8. Higgins A. J., Blackburn K. J. Prevention of reperfusion damage in working rat heart by calcium antagonists and calmodulin antagonists // J. Mol. Cell. Cardiol.— 1984.— 16, N 5.— P. 427—438.
9. Humphrey S. M., Hollis D. G., Carliner L. A. The influence of inhibitors of the ATP degradative pathway on recovery of function and high energy phosphate after transient ischemia in the rat heart // Ibid.— 1986.— 18, suppl. N 4.— P. 55—59.
10. Jennings R. B., Reimer K. A., Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion // Ibid, N 8.— P. 769—780.
11. Kira Y., Kochel P., Gordon E. E., Morgan H. E. Aortic perfusion pressure as determinant of cardiac protein synthesis // Amer. J. Physiol.— 1984.— 246, N 3.— P. C247—C258.
12. Lamprecht W., Trautschold I. Adenosine-5-triphosphate. Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase // Methods of enzymatic analysis.— 1974.— 4.— P. 2101—2110.

13. Nayler W. G., Elz J. S. Reperfusion injury: laboratory artifact or clinical dilemma? // Circulation. — 1986. — 74, N 2. — P. 215—221.
14. Otani H., Engelman R. M., Rousou J. A. et al. Cardiac performance during reperfusion improved by pretreatment with oxygen free — radical scavengers // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1986. — 91, N 2. — P. 290—295.
15. Taegtmeyer H., Roberts A. F. C., Raine A. E. G. Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1985. — 6. — P. 864—870.
16. Yamazaki S., Fujibayashi Y., Rajagopalan R. E. et al. Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog // 1986. — 7. — P. 564—572.

Науч.-исслед. ин-т эксперим.
кардиологии Всесоюз. кардиол. центра
АМН СССР, Москва

Материал поступил
в редакцию 09.03.90 г.

УДК 612.17

А. Х. Каде

Значение симпатизирующих структур вентролатеральной области продолговатого мозга в регуляции деятельности сердца

Факты об участии бульбарных структур в симпатической регуляции деятельности сердца получены относительно давно [14, 16]. Охлаждение вентролатеральных областей продолговатого мозга (ВЛПМ) приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 30%. Этого не наблюдается после предварительной блокады β -адренорецепторов обзиданом. Стимуляция некоторых точек ВЛПМ (2,0 и 4,0 мм роstralнее корешков XII пары) вызывает появление прессорного ответа, сопровождающегося тахикардией [9, 11, 20]. Наиболее выраженные изменения системного артериального давления (САД) наблюдаются при раздражении мозга в точке 4,0 мм роstralнее референтного уровня, 4,0 мм латеральнее средней линии и на 0,5—2,0 мм вглубь от вентральной поверхности продолговатого мозга (ВППМ) [10, 13]. Однако в проведенных исследованиях оценивали в основном реакции САД, а изменения деятельности сердца не анализировали.

Цель нашей работы — изучение роли различных областей ВЛПМ в осуществлении симпатизирующих влияний на деятельность сердца.

Методика

Опыты проведены на 48 беспородных кошках массой $(3,1 \pm 0,5)$ кг под хлоралозо-небуталовым наркозом (40 и 10 мг/кг, внутривенно). У животных производили трахеостомию, введение катетеров в бедренную вену и общие сонные артерии. Выделение сердечных ветвей звездчатого ганглия (ЗГ), регистрацию их электрической активности и параметров деятельности сердца осуществляли, как описано ранее [2]. Доступ к ВППМ производили скучиванием ската затылочной кости после предварительного удаления гортани, глотки с языком и глубоких мышц шеи. При необходимости ламинэктомией обнажали спинной мозг в области сегментов C_1 — C_8 и T_8 — T_{10} . Животное обезбоживали миорелаксантами и переводили на искусственное дыхание. Локальное раздражение ВЛПМ (0,2—0,5 мс, 100 Гц, 5—30 мкА, 30 с) осуществляли биполярными вольфрамовыми электродами (100—150 мкм). Химическую стимуляцию ВЛПМ производили микроинъекциями (100—120 нл) глутамата (1 м

© А. Х. КАДЕ, 1991.

тамата (1 м
спинной мозг
солатеральне
(5 мг/кг) и
жения стиму
нирование В
6,0 мм роstr
латеральнее
раздражение
[5, 8], живо
мин (5 мг/к
реополиглюк
IBM PC.

Результаты

Стимуляция
внутрижелуд
туры в точк
вие на кауд
деятельности
дражении сп
больше при
стороны, а
($48\% \pm 4\%$).
линии быстр
ный период
($2,5 \pm 0,2$) с.
Погруже
дило к укор
достигали на
4,0 мм роstr
Прирост ЧС
нако ЛП из
« $\pm 4,0$ » и со

Таблица 1.
электрической
в условиях бло

Показатель

Частота сердеч
сокращений, м

Скорость нара
ния внутрижел
чкового давле
мм рт. ст./с

Частота сердеч
сокращений, м
Скорость нара
ния внутрижел
чкового давле
мм. рт. ст./с

Примечани

Физиол. журн