

Роль простагландинов в развитии нарушений кардио- и гемодинамики при постишемическом шоке

Эндогенно образующимся простагландинам отводится одна из основных ролей в развитии нарушений кардио- и гемодинамики при различных видах шока [14, 15], в том числе иммуногенном [3] и постокклюзионном [7]. Основанием для такого заключения послужил ряд фактов. С одной стороны, развитие различных шоковых реакций, включая и постишемическую, сопровождается повышением содержания в крови у животных простагландинов [5, 9, 14, 18]. Источниками их образования могут быть клеточные элементы крови и ишемизированные ткани, подвергшиеся действию шокогенных факторов, а также ишемизированные и реперфузированные ткани [12, 16]. С другой стороны, показано выраженное защитное действие блокаторов синтеза эндогенных простагландинов, ослабляющих нарушения кардио- и гемодинамики при шоковых реакциях различного генеза и угнетающих биосинтез эндогенных простагландинов [1, 3, 6, 11, 17, 18].

Введение некоторых простагландинов или их предшественника — арахидоновой кислоты вызывает у животных изменения кардио- и гемодинамики, сходные с наблюдающимися при шоковых реакциях [2, 8, 19, 22], что также свидетельствует в пользу представления о вовлечении простагландинов в развитие шока. Однако до настоящего времени остается не ясным, какой из многочисленных эффектов эндогенных простагландинов играет ведущую роль и инициирует развитие нарушений гемодинамики, характерных для шоковых реакций. В связи с этим цель нашей работы состояла в том, чтобы выяснить, в каких звеньях сложной цепи нарушений кардио- и гемодинамики при постишемической шоковой реакции принимают участие эндогенные простагландины.

Методика

Эксперименты проведены на 19 наркотизированных беспородных собаках массой 17—25 кг под хлоролозно-уретановым (0,05 и 0,5 г/кг, внутривенно) наркозом. В I (контрольной) серии после 3,5 ч ишемии осуществляли реперфузию ишемизированных тканей в течение 3 ч; во II (опытной) — перед началом реперфузии ишемизированных тканей вводили индометацин (3 мг/кг, внутривенно). В ходе операционной подготовки выделяли бедренные сосуды для проведения резистогрфии бассейна бедренной артерии, левую наружную яремную вену, через которую вводили катетер в область впадения верхней полой вены в правое предсердие, левую общую сонную артерию для катетеризации левого желудочка. Катетеризацию одной из ветвей левой коронарной артерии проводили без вскрытия грудной клетки, ретроградно, через правую общую сонную артерию; аутоперфузию коронарных сосудов осуществляли кровью из правой подключичной артерии; для катетеризации легочной артерии катетер вводили через правую наружную яремную вену.

В ходе эксперимента регистрировали: центральное венозное давление (ЦВД), конечно-диастолическое давление (КДД) и левожелудочковое давление ($p_{\text{ЛЖ}}$), его первую производную (dp/dt), артериальное давление (АД) и давление в легочной артерии (ДЛА) с помощью тензодатчиков 746 (фирма «Elema», Швеция), ЭКГ, коронарный кровоток (КК) методом электромагнитной флоуметрии, минутный объем крови (МОК) методом термодилуции, перфузионное давление в бедренной артерии (АД_п), давление оттока в бедренной вене (ВД_о) с по-

мощью тензодатчиков 746. Значения всех показателей определяли до и после начала реперфузии длительно ишемизированной конечности. Регистрацию осуществляли синхронно на 8-канальном поликардиографе «Мингограф-82» (фирма «Simens—Elema», ФРГ—Швеция). Затем рассчитывали значения показателей сократительной активности миокарда, общее периферическое сопротивление (ОПС), коронарное сопротивление (КС), сопротивление легочных сосудов (СЛС), среднее давление

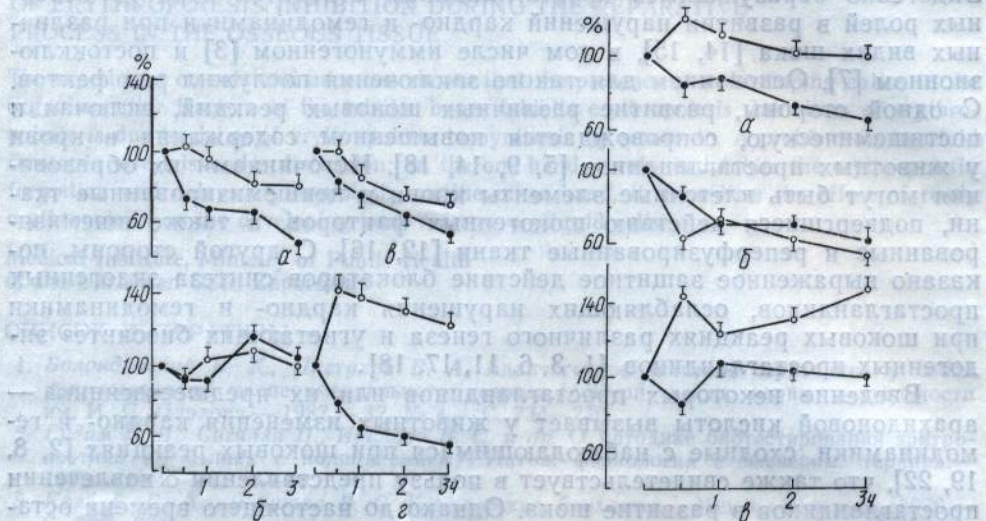


Рис. 1. Влияние предварительного введения индометацина на изменения показателей гемодинамики при постишемической шоковой реакции:

а — системное артериальное давление, б — общее периферическое сопротивление, в — минутный объем крови, г — перфузионное давление в артерии (темные кружки — контрольная группа, светлые кружки — опытная группа животных).

Рис. 2. Влияние предварительной блокады биосинтеза простагландинов на изменения индекса сократимости Верагута (а) и коронарного кровообращения (б — коронарный кровоток, в — коронарное сопротивление) у животных контрольной (темные кружки) и опытной (светлые кружки) групп.

наполнения (СДН) бассейна бедренной артерии, растяжимость венозной части сосудистого русла и количество депонированной крови (КДК), как описано ранее [5].

С помощью микрогазоанализатора BMS3 MK2 (фирма «Radiometer», Дания) определяли pH, pO_2 и pCO_2 в артериальной и смешанной венозной крови. Используя радиоиммунный метод, измеряли содержание тромбксана B_2 и 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ в смешанной венозной крови.

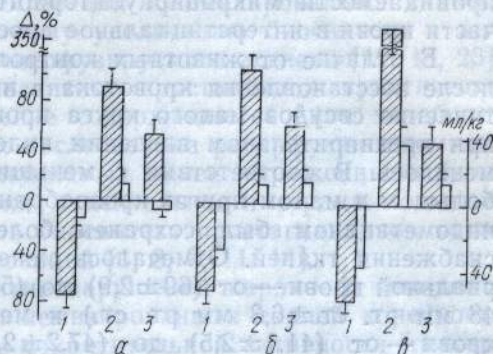
Результаты и их обсуждение

Реперфузия длительно ишемизированной конечности собак в условиях предварительной блокады биосинтеза простагландинов сопровождалась менее выраженными нарушениями кардио- и гемодинамики, чем у животных контрольной группы (рис. 1). Причем, если у последних падение САД начиналось с первых минут реперфузии ишемизированных тканей, то у животных опытной группы снижение САД становилось достоверным лишь спустя 2 ч после снятия турникета. Через 3 ч наблюдений АД в опытной группе было ниже исходного на 20 %, тогда как в контрольной через 2 и 3 ч после начала реперфузии оно уменьшалось на 35 и 54 % соответственно, достигая значений, характерных для шока, — $(68 \pm 6,1)$ мм рт. ст. Различия изменений САД между двумя группами были обусловлены в основном позднее начинающимся и менее выраженным снижением производительности сердца у животных с предварительным введением индометацина. Достоверное уменьшение МОК у них отмечалось через 2 ч после начала реперфузии ишемизи-

рованных тканей и не сопровождалось существенными изменениями ОПС. Сердечный выброс в контрольной группе через 2 и 3 ч реперфузии снижался от (1864 ± 106) до (1200 ± 103) и (1003 ± 98) мл/мин соответственно, а в опытной — от (1869 ± 103) до (1382 ± 196) и (1296 ± 185) мл/мин (см. рис. 1).

Как показано нами ранее [5, 20], ослабление насосной функции сердца у собак после реперфузии длительно ишемизированных тканей

Рис. 3. Влияние предварительного введения индометацина на изменения системного давления наполнения (Δ , %; 1), растяжимости венных сосудов (Δ , %; 2) и количества депонированной крови (мл/кг; 3) при развитии шоковой реакции у животных контрольной (темные столбики) и опытной (светлые столбики) групп: а — 1 ч, б — 2 ч, в — 3 ч после начала реперфузии ишемизированных тканей.



обусловлено снижением сократительной активности миокарда и ограничением венозного возврата крови к сердцу. Реперфузия тканей конечности у животных контрольной группы сопровождалась достоверным уменьшением значений показателей сократительной активности миокарда: через 20—30 мин и 2—3 ч реперфузии индекс Верагута составлял $(36,8 \pm 2,8)$ и $(33,3 \pm 2,8)$ с^{-1} соответственно, в исходном состоянии — $(51,1 \pm 3,2)$ с^{-1} . В то же время у животных с премедикацией индометацином достоверное уменьшение dp/dt_{max} было отмечено лишь через 2 ч, а достоверного уменьшения индекса Верагута, показателя менее зависимого от гемодинамических условий работы сердца, вообще не зарегистрировано (рис. 2).

Следует отметить, что менее выраженные изменения сократительной функции сердца у животных опытной группы происходили при более значительном, чем в контроле, снижении коронарного кровотока. Это, по-видимому, явилось следствием повышения сопротивления коронарных сосудов (см. рис. 2). Наблюдавшееся ограничение коронарного кровотока у животных контрольной группы было, в основном, обусловлено снижением давления перфузии сосудов сердца.

Изменения ряда показателей свидетельствовали о сохранении у животных с премедикацией индометацином явлений ограничения венозного возврата крови к сердцу, развивавшихся после реперфузии ишемизированных тканей, однако они были выражены гораздо меньше и зарегистрированы позже, чем в контрольной группе (рис. 3). У животных контрольной группы резкое снижение ЦВД и КДД (на 2,2 и 2,5 мм рт. ст. соответственно) наблюдалось уже с первых минут восстановления кровотока в бедренной артерии, а через 3 ч их значения были ниже исходных на 4,7 и 8,7 мм рт. ст. соответственно. У животных, которым предварительно вводили индометацин, наибольшая разница между исходными значениями и значениями в конце периода наблюдения для ЦВД составляла 1,9, а для КДД — 4,4 мм рт. ст.

Описанные различия между группами должны быть обусловлены различной выраженностью процессов, происходящих на периферии сосудистого русла, которые приводят к ограничению венозного возврата крови. Действительно, дилататорная реакция венозных сосудов у животных опытной группы была менее выраженной, и КДК через 3 ч после восстановления кровотока в ишемизированной конечности составляло $(13,6 \pm 5,6)$ мл/кг, тогда как в контроле — $(38,7 \pm 10)$ мл/кг. Об этом же свидетельствовали менее выраженные изменения СДН в бассейне бедренной артерии — в контрольной группе оно снижалось от $(60,4 \pm 3,3)$ до $(13,2 \pm 3,4)$, а в опытной только до $(33,3 \pm 4,3)$ мм рт. ст. Такое

уменьшение давления наполнения сосудистого русла конечности у животных контрольной группы обусловлено резким снижением тонуса венозных сосудов и повышением растяжимости венозного русла (см. рис. 3), более чем в 4 раза. В то же время в условиях предварительного введения индометацина растяжимость венозных сосудов повышалась только на 50 %. Кроме того нельзя исключить участия в развитии явлений ограничения венозного возврата крови к сердцу нарушений проницаемости микроциркуляторного русла с экстравазацией жидкой части крови в интерстициальное пространство.

В отличие от животных контрольной группы, у которых через 3 ч после восстановления кровотока в ишемизированной конечности сопротивление сосудов малого круга кровообращения возрастало в 2 раза, при предварительном введении индометацина СЛС достоверно не изменялось. В соответствии с меньшими нарушениями гемодинамики в большом и малом кругах кровообращения у животных с премедикацией индометацином был сохранен более высокий уровень кислородного снабжения тканей. Отмечалось менее выраженное снижение pO_2 артериальной крови — от $(69 \pm 2,9)$ до $(58,4 \pm 6,7)$ мм рт. ст. (в контроле до 48 мм рт. ст. $\pm 6,3$ мм рт. ст.) и меньшее накопление CO_2 в венозной крови — от $(41,1 \pm 2,5)$ до $(47,2 \pm 2,2)$ мм рт. ст. (в контроле до 56 мм рт. ст. $\pm 6,9$ мм рт. ст.). При этом артериально-венозная разница по кислороду у животных опытной группы была больше, чем у животных контрольной.

Менее выраженные нарушения кардио- и гемодинамики, вызванные реперфузией ишемизированной конечности, в условиях предварительной блокады биосинтеза простагландинов, по-видимому, являются следствием уменьшения их содержания в крови животных и снижением интенсивности воздействия на сердечно-сосудистую систему. Действительно, в нашем эксперименте содержание стабильных метаболитов тромбоксана A_2 и простациклина (тромбоксана B_2 и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$ соответственно) в течение всего периода наблюдения в опытной группе было ниже, чем в контрольной (таблица). Особенно отличалась концентрация простагландинов в период наиболее значительных изменений кардио- и гемодинамики — через 2—3 ч после начала реперфузии ишемизированных тканей. В это время у животных контрольной группы максимально повышалось содержание простагландинов, тогда как у животных опытной группы содержание стабильных метаболитов было ниже исходных значений.

В нашей работе показано, что реперфузия длительно ишемизированных тканей сопровождается значительным повышением содержания в крови собак некоторых простагландинов (TXA_2 и PGI_2) и развитием глубоких нарушений кардио- и гемодинамики с выраженной гипотонией, недостаточностью насосной и сократительной функций сердца. Подобные изменения кровообращения характерны для различных видов шоковых реакций, сопровождающихся значительным увели-

Изменения содержания стабильных метаболитов тромбоксана A_2 и простациклина в смешанной венозной крови животных при постишемическом шоке ($M \pm m$)

Группа животных	Исходное значение	Время реперфузии			
		5 мин	1 ч	2 ч	3 ч
Тромбоксан В ₂ , пг/мл					
Контрольная	1837±898	5370±848*	1470±188	1390±257	9450±670*
Опытная	939±176	1469±418	1069±347	703±261	681±139
6-Кето-простагландин F _{1α} , пг/мл					
Контрольная	1030±221	1138±585	1955±388	2667±396*	2085±701
Опытная	747±152	669±112	502±142	361±87*	389±142

* Изменения достоверны.

чением содержания простаноидов в крови [9, 14, 15, 18]. Наиболее вероятным местом синтеза и (или) освобождения простаноидов в этих условиях являются ткани, подвергающиеся ишемии и затем реперфузии. С одной стороны, известно, что ишемия способна инициировать биосинтез простаноидов в тканях [21, 24]. С другой, — образование продуктов циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты зависит от наличия молекулярного кислорода [10]. При реперфузии происходит резкое повышение оксигенации ишемизированных тканей, что может приводить к многократному увеличению биосинтеза и выделению простаноидов из тканей реперфузируемого региона [12, 16, 23].

Предварительная блокада биосинтеза простаноидов практически полностью предотвращала повышение содержания стойких метаболитов TxA_2 и PGI_2 в крови животных после начала реперфузии ишемизированных тканей. Именно у этих животных менее выраженными были нарушения системной гемодинамики и деятельности сердца. Сходные благоприятные эффекты блокаторов биосинтеза простагландинов показаны при других видах шоковых реакций [1, 3, 7, 11, 14].

Учитывая тот факт, что развитие нарушений кардио- и гемодинамики при реперфузии длительно ишемизированных тканей конечности в основном обусловлено снижением сократительной активности миокарда и ограничением венозного возврата крови к сердцу, вследствие увеличения растяжимости венозных сосудов и развития реакции депонирования крови на периферии сосудистого русла [5], по-видимому, воздействием именно на эти процессы обусловлен защитный эффект блокады биосинтеза простагландинов при развитии постишемической шоковой реакции. Действительно, уменьшение значений показателей, характеризующих сократительную функцию сердца, у животных опытной группы было выражено меньше, чем контрольной, и регистрировалось гораздо позже (через 2—3 ч в опытной группе и через 10—20 мин после начала реперфузии в контрольной). Предварительная блокада биосинтеза простаноидов существенно снижала выраженность и отодвигала на более поздние сроки дилататорную реакцию периферических венозных сосудов. Увеличение растяжимости вен, депонирование крови и последующие признаки ограничения венозного возврата крови к сердцу отмечались у собак опытной группы через 2—3 ч после начала реперфузии, тогда как у животных контрольной группы достоверное снижение ЦВД, КДД и явления депонирования крови были зарегистрированы уже через 10—20 мин после восстановления кровотока в ишемизированной конечности. Полученные результаты совпадают с наблюдавшимися нами эффектами блокады активности циклооксигеназы при иммуногенном шоке [3, 4]. Представленные результаты и ранее описанные данные указывают на то, что при постишемической шоковой реакции, так же, как и в случае иммуногенного шока, начальные изменения кардио- и гемодинамики во многом обусловлены действием эндогенно синтезирующихся простаноидов на периферические венозные сосуды и сердечную мышцу животных. Способность некоторых простаноидов оказывать подобные эффекты на венозную часть сосудистого русла показана Кратег и соавт. [13].

Таким образом, эндогенные простаноиды принимают участие в развитии постишемической шоковой реакции, оказывая влияние на периферические венозные сосуды, вызывают депонирование крови с последующим ограничением венозного возврата крови к сердцу, снижением насосной и сократительной функций сердца. Предварительная блокада их биосинтеза предотвращает повышение содержания TxA_2 и PGI_2 в крови животных, снижает выраженность и отодвигает на более поздние сроки нарушения центральной и региональной гемодинамики, развивающиеся после реперфузии длительно ишемизированных тканей.

ROLE OF PROSTAGLANDINS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIO- AND HEMODYNAMIC DISTURBANCES IN POSTISCHEMIC SHOCK.

Experiments on anesthetized dogs have shown, that reperfusion of ischemized tissues is accompanied by significant increase in thromboxane A₂ (Tx A₂) and prostacyclin (PG I₂) blood level and by development of pronounced cardiovascular insufficiency. Preliminary blockade of prostaglandins biosynthesis prevent an increase of Tx A₂ and PG I₂ blood level, postreperfusion disturbances of central and regional circulation develop later and are less pronounced.

Therefore, endogenic prostaglandins take part in the development of post ischemic shock reaction, influencing chiefly the venous vessels and blood return to heart.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Квочина Л. И., Коцюрuba В. Н., Мойбенко А. А., Грабовский Л. А. Нарушение кардио- и гемодинамики при эндотоксическом шоке // Физиол. журн.— 1989.— 35, № 3.— С. 43—49.
2. Марков Х. М. Простаноиды в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология.— 1982.— 22, № 3.— С. 13—24.
3. Сагач В. Ф. Влияние индометацина на развитие нарушений кардио- и гемодинамики при шоке иммунного генеза // Фармакология и токсикология.— 1987.— № 3.— С. 104—106.
4. Сагач В. Ф. Влияние блокады липо- и циклооксигеназы на развитие шока иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1988.— № 7.— С. 7—10.
5. Сагач В. Ф., Дмитриева А. В. Кардио- и гемодинамика у собак при развитии постгемической шоковой реакции // Физиол. журн.— 1989.— 35, № 4.— С. 9—15.
6. Adams T., Traber D. L. The effects of a prostaglandin synthetase inhibitor, ibuprofen, on the cardiopulmonary response to endotoxin in sheep // Circulatory Shock.— 1982.— 9.— P. 481—489.
7. Aoki N., Lefer A. M. Protective effects of thromboxane receptor blockade in splanchnic artery occlusion shock // Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.— 1988.— 10, N 7.— P. 413—418.
8. Dusting G. J., Moncada S., Vane J. R. Prostaglandins, their intermediates and precursors: cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems // Progr. Cardiovasc. Dis.— 1979.— 21, N 6.— P. 405—430.
9. Flynn J. T., Bridenbaugh G. A., Lefer A. M. Release of prostaglandin F₂ during splanchnic artery occlusion shock // Amer. J. Physiol.— 1976.— 230.— P. 684—690.
10. Gandet R. J., Alan I., Levine L. Accumulation of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in gerbil brain during reperfusion after bilateral common carotid artery occlusion // J. Neurochem.— 1980.— 35.— P. 653—658.
11. Hock C. E., Lefer A. M. Beneficial effect of a thromboxane synthetase inhibitor in traumatic shock // Circulatory Shock.— 1984.— 14.— P. 159—168.
12. Karmazin M. A role for prostaglandins in reperfusion-induced myocardial injury? // Advance in Myocardiology.— New York; London, 1985.— Vol. 6.— P. 429—436.
13. Kramer M., Schiemssner E., Schmidt A. et al. Hemodynamik und compliance andergangen des extrathorakalen kapazitätssystems nach Prostacyclin (PGI₂) // Herz.— 1984.— 9, N 2.— P. 102—109.
14. Lefer A. M. Role of prostaglandins and thromboxanes in shock states // Handbook of Shock and Trauma.— New York: Raven press, 1983.— Vol. 1.— P. 355—376.
15. Lefer A. M. Significance of lipid mediators in shock states // Circulatory Shock.— 1989.— 27, N 1.— P. 3—12.
16. Ofani H., Engelman R. M., Rouson J. A. et al. Enhanced prostaglandin synthesis due to phospholipid breakdown in ischemic reperfusion myocardium. Control of its production by a phospholipase inhibitor of free radical scavengers // J. Mol. and Cell. Cardiol.— 1986.— 18, N 9.— P. 953—961.
17. Revenas B., Smedegard G. Aggregato anaphylaxis in the monkey: attenuation of the pulmonary response by pretreatment with indometacin // Circulatory Shock.— 1981.— 8.— P. 211—229.
18. Rittenhouse E. A., Maixner W., Knott H. W. et al. The role of prostaglandin E in hemodynamic response to aortic clamping and declamping // Surgery.— 1976.— 80.— P. 137—144.
19. Rose J. C., Johnson M., Ramwell P. W., Kot P. A. Effects of arachidonic acid on systemic arterial pressure, myocardial contractility and platelets in the dog // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.— 1974.— 147, N 3.— P. 652—655.
20. Sagach V. F., Dmitrieva A. V., Braquet P. Influence of BN 52021 on the cardio and hemodynamic changes during development of postischemic shock reaction // Ginkgolides: Chemistry, Biology and Clinical Perspectives.— Paris: J. R. R. Prous science publishers, 1989.— Vol. 2.— P. 341—352.

21. *Schorr M.* Possible role of prostaglandins in the regulation of coronary blood flow // *Basic Res. Cardiol.*—1981.—76, N 2.—P. 239—249.
22. *Smith E. F., Lefer A. M., Nicolaou K. S.* Mechanism of coronary vasoconstriction induced by carbacyclic thromboxane A₂ // *Amer. J. Physiol.*—1981.—240, N 4.—P. H493—H497.
23. *Stevens M. K., Yaksh T. L.* Time course of release in vivo of PGE₂, PGF₂, 6-keto-PGF₁ and TXB₂ into the brain extracellular space after 15 min of complete global ischemia in the presence and absence of cyclooxygenase inhibition // *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism.*—1988.—8, N 6.—P. 790—798.
24. *Wenmalm P., Pham-Hum-Chanh, Junstad M.* Hypoxia causes prostaglandin release from perfused rabbit heart // *Acta physiol. scand.*—1974.—91, N 1.—P. 133—135.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца,
АН УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 06.06.90

УДК 616.127—005.8:615—003.9—092.9

В. Н. Сокрут, Н. И. Яблчанский, И. Р. Швиренко

Влияние гипергликемии на развитие экспериментального инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом протекает тяжело, имеет склонность к рецидивированию, и заживление его очага часто осложняется развитием на месте некроза посленифарктной аневризмы [5, 9, 12]. В нарушениях заживления очага ИМ у больных сахарным диабетом важное значение может иметь гиперреактивность организма, так как в этом случае ИМ часто проявляется в значительном повышении содержания в крови катехоламинов, кортикостероидов, высоком лейкоцитозе со сдвигом формулы крови влево и др. [6, 8, 13]. В соответствии с данными Малой и соавт. [7], осложнения заживления очага ИМ в условиях гиперреактивности организма объясняются десинхронизацией некротического и репаративного процессов, проявлением которой являются раннее развитие некротического процесса, в частности повышение в крови концентрации миоглобина (МГ), активности креатинкиназы (КК) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), а также его ускорение.

Изучение изменений концентрации МГ, активности КК и АсАТ в крови при ИМ на фоне сахарного диабета крайне важно в прогнозировании течения заболевания, разработке методов управления некротическим процессом и контроле за их эффективностью с целью оптимизации заживления возникшего очага ИМ. Несмотря на большое число исследований по изучению ИМ при нарушении углеводного обмена, они не рассматривались с такой точки зрения, что и определило цель наших исследований.

Методика

Опыты выполнены на 72 беспородных собаках массой 6—18 кг. Модель ИМ получали под общим наркозом после торакотомии перемычкой передней межжелудочковой артерии в верхней и средней ее третях. Животные были разделены на три одинаковые группы: одну — опытную и две, — предназначенные для сравнения. Животным одной группы сравнения (группа 1) препараты, влияющие на углеводный обмен, реактивность организма и заживление очага ИМ, не вводили. Животным второй группы сравнения (группа 2) с первых суток на протяжении 7 сут ежедневно в высших разовых суточных дозах вводили пирогенал, повышающий реактивность организма, что нарушало за-

© В. Н. СОКРУТ, Н. И. ЯБЛУЧАНСКИЙ, И. Р. ШВИРЕНКО, 1991