

УДК 616.127—005.8

В. М. Позин, С. Г. Скуратовская, Г. А. Почепцова

## **Влияние малых доз питуитрина на ишемические сдвиги электрокардиограммы в эксперименте**

В хронічних дослідах на моделі порушення вінцевого кровотоку в наркотизованих собак виявлено раніше не відому реакцію, яка полягає у локальних змінах активності серцевого м'яза. Ці зміни проявляються у постійній або періодично повторювальній нормалізації показників електрокардіограми. Фармакологічна стабілізація цього процесу в 40—50 і більше разів підвищує резистентність міокарда до ішемії. Встановлена роль малих доз пітутіну в розвитку такої реакції.

## Введение

Исследованиями, проведенными на модели обратимых локальных нарушений венечного кровотока у ненаркотизированных собак, показано, что малые дозы питуитрина, самостоятельно не влияющие на электрокардиограмму (ЭКГ), способны снижать амплитуду ишемических сдвигов ЭКГ при последующих механических нарушениях кровотока в венечных артериях [4].

Цель нашей работы — дать развернутую характеристику этого феномена.

## Методика

Для подготовки опытов в грудную клетку животных заранее имплантировали устройство, позволяющее механически нарушать (стягивая нитянную петлю, охватывающую сосуд) и затем восстанавливать (распуская эту петлю) кровоток в верхней трети огибающей ветви общей левой венечной артерии сердца — в месте ее выхода из-под левого ушка [2]. Через 2—3 нед после операции у ненаркотизированных животных, стоящих в станке в лямках, дистантно (попеременным натяжением одной из выведенных на кожу животного двух синтетических нитей) прекращали кровоток в венечной артерии на 2—3 мин и затем восстанавливали его (под контролем ЭКГ). В тех случаях, когда медикаментозным вмешательством удавалось исключить развитие выраженной ишемической реакции ЭКГ, кровоток в венечной артерии нарушался и на больший срок: до 10—20 мин и более. За 15—65 мин до обратимых нарушений венечного кровотока животным вводили (в некоторых случаях повторно) лигутиутрин для инъекций (из расчета 0,25—0,5 ед/кг внутримышечно или внутривенно). В первой серии опытов этот гормон вводили изолированно, а во второй — совместно с морфином (подкожно из расчета 1 мл 0,1 %-ного раствора на 1 кг массы) и с другими средствами, обычно используемыми в кардиологической практике [5, 6, 8].

Результаты ЭКГ обрабатывали статистически по Стьюденту, методом сравнения средних значений эмпирических совокупностей или же методом сравнения двух выборочных долей вариант.

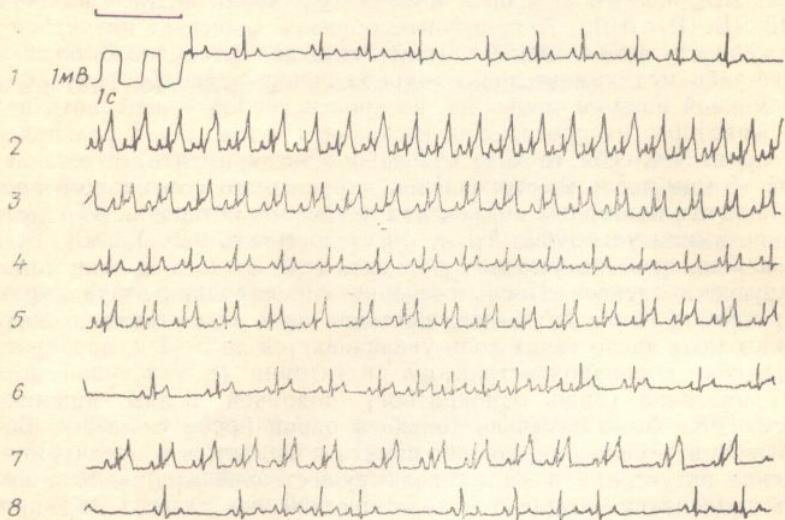
© В. М. ПОЗИН, С. Г. СКУРАТОВСКАЯ, Г. А. ПОЧЕПЦОВА, 1993

Окклюзия огибающей ветви often приводит к подъему интервалов положительных значений амплитуды наших опытов сравнение (в 1 у одних и тех же животных введения пируитрина) и в основной ряд способность гормона снижена на  $0,22 \text{ мВ} \pm 0,08 \text{ мВ}$  ( $P < 0,05$ )  $\pm 0,13 \text{ мВ}$  ( $P < 0,01$ ). Аналогичная выраженная транзиторная патологическая медикаментозного современной ишемии миокарда животного на протяжении имеет проявлять себя (в ходе с 1—5 мин после восстановления). При этом повторный подъем амплитуды зубца Т в этот период времени успевает митирующих сдвигов. После в (из расчета 0,03 мл 0,5 %-ного же животных число таких волн же введения коронаропластической) проявление (лишь однократных сдвигов ЭКГ было замечено тщательного наблюдения, в целом, позволяя введение пируитрина в малых дозах проявления на нашей модели следующем механическом переживании постишемический период. В премедикации перед введением также более выраженным, чем в инъекциях [4]. Следует также отметить опыты этой серии введение пируитрина в виде ишемических сдвигов ЭКГ, окклюзии артерии до введения го введенном его введении и последующем всегда выявлялась обычная динамика сдвигов, углублявшихся миокарда. Совершенно иная динамика наблюдалась в 58,3 % наблюдений второй серии, не изолированно, а сопровождавшими терапии локальной ишемии миокарда. Активное проявление на ЭКГ не было типичных ишемических сдвигов. Период латентный период реакции первого типа. На проявлениях заключался в снижении амплитуды (равнении с фоном), укорочении интервала ST (до 1,3 мВ). По характеру и динамике повторялось на протяжении (все) указанный тип сдвигов может быть анатомический эквивалент начального подъема интервала ST (до 1,3 мВ). По результататам, которые наблюдаются у животных в той же венечной артерии. Второй

## Результаты и их обсуждение

Окклюзия огибающей ветви общей левой венечной артерии, как известно, приводит к подъему интервала ST<sub>II-III</sub> над изолинией и увеличению положительных значений амплитуды зубца T<sub>II-III</sub> [2]. В первой серии наших опытов сравнение (в 12 наблюдениях) амплитуды этих сдвигов у одних и тех же животных в контрольных экспериментах (до введения пируитрина) и в основной серии опыта (после его введения) выявило способность гормона снижать амплитуду сдвигов интервала ST<sub>II-III</sub> на  $0,22 \text{ мВ} \pm 0,08 \text{ мВ}$  ( $P < 0,05$ ) и амплитуду зубца T<sub>II-III</sub> — на  $0,44 \text{ мВ} \pm 0,13 \text{ мВ}$  ( $P < 0,01$ ). Аналогичным образом действует пируитрин и на выраженност транзиторной постишемической реакции. В опытах без какого-либо медикаментозного сопровождения после 2—3 случаев кратковременной ишемии миокарда, воспроизведенной у ненаркотизированного животного на протяжении нескольких суток, такая реакция начинает проявлять себя (в ходе очередного эксперимента) в течение первых 1—5 мин после восстановления нарушенного коронарного кровотока. При этом повторный подъем над изолинией интервала ST<sub>II-III</sub> и увеличение амплитуды зубца T<sub>II-III</sub> могут достигать 0,9—1,1 мВ. Всего за этот период времени успевает проявить себя от 1 до 3 волн таких репетирующих сдвигов. После введения коронародилататора курантила (из расчета 0,03 мл 0,5 %-ного раствора на 1 кг внутримышечно) у тех же животных число таких волн увеличивается до 5—7 и, наоборот, после введения коронароконстриктора пируитрина (в указанной дозировке) проявление (лишь однократное) подобной волны ишемических сдвигов ЭКГ было замечено только в одной пробе из шести. Все эти наблюдения, в целом, позволяют прийти к выводу, что предварительное введение пируитрина в малых дозах существенно ограничивает возможность проявления на нашей модели ишемических сдвигов ЭКГ при последующем механическом пережатии просвета венечной артерии или в постишемический период. В проведенной серии опытов, без какой-либо премедикации перед введением пируитрина, этот эффект оказался даже более выраженным, чем в некоторых наших предшествующих наблюдениях [4]. Следует также отметить тот факт, что лишь в 8,3 % опытов этой серии введение пируитрина полностью исключило развитие ишемических сдвигов ЭКГ, наблюдавшихся при механической окклюзии артерии до введения гормона, а также и то, что при изолированном его введении и последующей механической окклюзии сосуда всегда выявлялась обычная динамика постепенного нарастания ишемических сдвигов, углублявшихся по мере увеличения времени ишемии миокарда. Совершенно иная динамика ишемических сдвигов отмечена в 58,3 % наблюдений второй серии опытов, где малые дозы пируитрина действовали не изолированно, а составляли один из факторов комплексной терапии локальной ишемии миокарда (рисунок). Показано последовательное проявление на ЭКГ не одного, как обычно, а трех различных типов ишемических сдвигов. После нарушения кровотока в венечной артерии латентный период реакции, составляющий 12 с, сменился реакцией первого типа. На протяжении последующих 52 с этот тип изменений заключался в снижении амплитуды зубца R на 0,3 мВ (в сравнении с фоном), укорочении комплекса QRST (до 0,2 с) и максимальном подъеме интервала ST (амплитуда зубца T возросла при этом до 1,3 мВ). По характеру и динамике (проявление реакции этого типа не повторялось на протяжении всего последующего периода ишемии) указанный тип сдвигов может быть расценен как электроэкардиографический эквивалент начальной депрессорной реакции. Далее, на протяжении последующих 78 с подъем над изолинией интервала ST заметно уменьшился. При этом амплитуда зубца T составила лишь 0,9 мВ (см. рисунок 1, 3). В результате сдвиги ЭКГ оказались похожими на те, которые наблюдаются у животного при контролльном нарушении кровотока в той же венечной артерии, но без медикаментозного сопровождения. Второй тип изменений ЭКГ в этом опыте, вероятно, в боль-

шей мере, чем уже проявившийся первый, или позже сменивший его третий тип, отражает уровень активности миокарда непосредственно в очаге поражения, поскольку ишемический подъем интервала ST в этом случае нарастает с увеличением срока ишемии. И, наконец, на протяжении следующих 97 с на ЭКГ выявляется особый, третий тип изменений (см. рисунок 1, 4), который заключается в относительной и затем полной нормализации ЭКГ при сохраняющемся пережатии просвета коронарной артерии. В этот период регуляторные процессы в сердце, видимо, приводят к перераспределению сократительной активности



Фазовые изменения ЭКГ во II стандартном отведении от конечностей при обратимом нарушении венечного кровотока в хроническом опыте, проводимом через 60 мин после внутримышечного введения питуитрина (0,25 ед/кг), пропранолола (0,15 мг/кг) и дигоксина (0,003 мг/кг):

1 — ЭКГ до ишемии миокарда (слева — калибровочные сигналы: 1 мВ и 1 с); 2 — ЭКГ через 30 с после пережатия просвета венечной артерии; 3 — ЭКГ на 3-й минуте ишемии миокарда; 4 — ЭКГ 2 мин спустя, петля на венечной артерии остается стянутой; 5 — ЭКГ на 6-й минуте ишемии; 6 — ЭКГ на 7-й минуте ишемии; 7 — ЭКГ на 11-й минуте ишемии; 8 — ЭКГ на 10-й минуте после восстановления нарушенного кровотока.

Объяснение — в тексте.

миокарда в соответствии с его кровоснабжением, а также к снижению сократимости в очаге ишемии. Весь цикл, состоящий из указанных выше трех типов изменений ЭКГ, занял около 3,75 мин, а всего на протяжении 11-минутного периода ишемии миокарда в этом опыте наблюдалось еще два цикла подобных изменений. Однако каждый из них состоял из двух, а не из трех типов изменений, поскольку, как отмечалось, начальная депрессорная реакция уже более не повторялась. В табл. 1 внесены результаты опытов этой серии, количественно определяющие показатели всех выделенных нами типов изменения ишемической реакции ЭКГ ненаркотизированного животного. Показано, во-первых, что каждый из представленных типов изменений ЭКГ имеет характерные черты, достоверно отличающие его от других типов. Во-вторых, периодическое проявление в опытах третьего типа изменений ЭКГ, представляющего, по сути, ее нормализацию, снижает суммарное время ишемии миокарда. При этом (табл. 2) улучшаются и некоторые другие показатели изменений ЭКГ: несколько увеличивается их латентный период, снижается максимальная скорость нарастания ишемических сдвигов интервала ST и амплитуды T. Наконец, резко увеличивается — от 8,3 до 41,7 % (по сравнению с первой серией опытов) число таких наблюдений, в ходе которых нарушения венечного кровотока не привели к возникновению ишемической реакции. Так, в 5 из 12 опытов второй серии ишемические сдвиги ЭКГ (хорошо воспроизведимые у

этих животных в контрольные провождения) отсутствовали нечной артерии. Поскольку в период проявления ишемии можно сделать вывод, что адекватно способно (на нашей экспериментальной модели миокарда к ишемии в 40 %

В целом, полученные наше малые дозы питуитрина, ви становления нормального (органического) тонуса [7 ции, и их употребление совместными средствами (обычно в сердечной функции) могут су филактики ишемического повседневно, что далеко не ведут к успеху, возникает новая проблема. Вместе с тем, уже вания [4] для того, чтобы судить о разработок. Она, по-видимому, связана с инотропной реакцией сердца на снижение сократимости. В настоящей работе мы пытались помочь малые дозы питуитрина. Использование именно этого отмечалось, одновременно и карда) открыло для нас возможных собак (из 6) периоды но-

Таблица 1. Характеристика различий при воспроизведении локальной ишемии

Показатель изменений ЭКГ

Снижение амплитуды зубца R <sub>II</sub> , мВ
Подъем интервала T <sub>II</sub> над изолинией, мВ
Увеличение амплитуды зубца T <sub>II</sub> , мВ
Сокращение продолжительности QRST, с
Увеличение частоты сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>

Показатель изменений ЭКГ

Снижение амплитуды зубца R <sub>II</sub> , мВ
Подъем интервала T <sub>II</sub> над изолинией, мВ
Увеличение амплитуды зубца T <sub>II</sub> , мВ
Сокращение продолжительности QRST, с
Увеличение частоты сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>

Примечания: наличие изменений составляет 100 %, для II типа — 100 % (42,6 %) зубец T<sub>II</sub> углубился на 0,34 м

этих животных в контрольных наблюдениях без медикаментозного сопровождения) отсутствовали на протяжении 10—15 мин окклюзии венечной артерии. Поскольку в контрольных наблюдениях латентный период проявления ишемических сдвигов ЭКГ составил лишь 4—15 с, можно сделать вывод, что адекватное медикаментозное сопровождение способно (на нашей экспериментальной модели) повысить резистентность миокарда к ишемии в 40—50 или более раз.

В целом, полученные нами результаты показали, что использование малых доз пируитрина, видимо, оказавшихся достаточными для восстановления нормального (охранительного и регулирующего) коронаротонуса [7] в зонах ишемической коронародилатации, и их употребление совместно с другими рутинными кардиологическими средствами (обычно вводимыми для коррекции или поддержки сердечной функции) могут существенно повысить эффективность профилактики ишемического повреждения миокарда. Поскольку уже сейчас очевидно, что далеко не все схемы такой комплексной терапии ведут к успеху, возникает необходимость специального изучения этой проблемы. Вместе с тем, уже есть некоторые экспериментальные основания [4] для того, чтобы судить о возможной конкретной цели таких разработок. Она, по-видимому, состоит в достижении умеренной положительной инотропной реакции сердца в зонах компенсации и одновременного снижения сократимости миокарда в области ишемического очага. В настоящей работе мы пытались получить такой эффект, вводя животному малые дозы пируитрина совместно с пропранололом и дигоксином. Использование именно этого сочетания препаратов (вводимых, как отмечалось, одномоментно и за 15—65 мин до создания ишемии миокарда) открыло для нас возможность наблюдать у 5 ненаркотизированных собак (из 6) периоды нормализации показателей ЭКГ при посто-

Таблица 1. Характеристика различных типов (I, II, III) изменения ЭКГ при воспроизведении локальной ишемии миокарда у ненаркотизированных собак

Показатель изменений ЭКГ	M±m		
	I тип (n=4)	II тип (n=22)	III тип (n=19)
Снижение амплитуды зубца R <sub>II</sub> , мВ	-0,3±0,08	-0,08±0,11	-0,1±0,02*
Подъем интервала T <sub>II</sub> над изолинией, мВ	+0,45±0,1	+0,34±0,08	0±0,8
Увеличение амплитуды зубца T <sub>II</sub> , мВ	+1,3±0,3	+0,97±0,38	+0,3±0,34
Сокращение продолжительности QRST, с	-0,017±0,04	-0,026±0,025	-0,015±0,023
Увеличение частоты сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	до 124,5±34,1	до 113,1±42,5	до 110,3±49,8

Показатель изменений ЭКГ	P		
	I тип—II тип	II тип—I тип	III тип—II тип
Снижение амплитуды зубца R <sub>II</sub> , мВ	<0,01	<0,05	>0,05
Подъем интервала T <sub>II</sub> над изолинией, мВ	>0,05	<0,001	<0,001
Увеличение амплитуды зубца T <sub>II</sub> , мВ	>0,05	<0,001	<0,001
Сокращение продолжительности QRST, с	>0,05	>0,05	>0,05
Увеличение частоты сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания: наличие изменений, выходящих за пределы нормы, для I типа составляет 100 %, для II типа — 100 %, для III типа — 0 %; \* в 9 наблюдениях из 19 (42,6 %) зубец T<sub>II</sub> углубился на 0,34 мВ±0,14 мВ.

янном прекращении кровотока в крупной коронарной артерии. В то же время добавление к этой лекарственной прописи еще двух компонентов — морфина и сустака — позволило нам в другой группе животных, также вошедших во вторую серию экспериментов, достичь (в 5 опытах из 6) несколько иного эффекта. Именно в этих наблюдениях, составивших, как уже указывалось, 41,7 % общего числа экспериментов второй серии, введением лекарственных средств удалось достичь сначала некоторого увеличения амплитуды зубцов  $T_{II}$  и  $T_{III}$  (не вышедших при этом за пределы видовой нормы), а затем, в период ишемии миокарда, сохранить нормальные очертания конечной части желудочкового комплекса (ST), устранив ишемическую и выраженную тахикардическую реакцию на протяжении всего 10—15-минутного периода окклюзии венечной артерии. По-видимому, этот лечебный эффект может быть связан с усилением парасимпатических влияний на сердце (под воздействием морфина) и дилатацией, создаваемой нитритами (в частности сустаком), неповрежденных ишемией коронарных артерий в зонах компенсации.

Еще один итог выполненных исследований состоит в выявлении причины изменчивости и полиморфности ишемических сдвигов ЭКГ, наблюдавшихся у ненаркотизированных животных [2, 4]. Причина такого явления заключена в особых свойствах хронической модели, на которой можно обнаружить сменяющие друг друга проявления, по крайней мере, трех различных типов сдвигов ЭКГ (в том числе ее нормализации), в то время как в острых опытах на таких же животных мы никогда не встречаемся с подобным разнообразием. Первый из трех этих типов, по-видимому, связанный с начальной депрессорной реакцией на ишемию, имеет признаки снижения сократимости во всех областях левого желудочка: уменьшение амплитуды зубца R и длительности комплекса QRST. Можно думать, что при третьем типе изменений (нормализации ЭКГ) аналогичная реакция проявляется локально только в ишемическом фокусе, в то время как пик функциональной активности смещается в компенсаторные зоны, имеющие достаточное кровоснабжение. Условием формирования второго типа сдвигов следует, видимо, считать стабилизацию положительных (возможно, и рефлекторно обусловленных [3]) инотропных влияний непосредственно в зоне ишемического очага. Поскольку устранить развитие этого типа сдвигов в значительной части случаев удается введением пинтуитрина, можно предположить, что такой вид стабилизации сократительной активности в очаге достигается

Таблица 2. Изменение электрокардиографических показателей в хронических опытах с временной локальной ишемией миокарда у ненаркотизированных собак ( $n=24$ )

Показатель изменений ЭКГ	Безмедикаментозное сопровождение (контроль)	Медикаментозное сопровождение (опыт)	Достоверность различия значений между контролем и опытом
Увеличение частоты сердечных сокращений (на 1-й минуте ишемии), $\text{мин}^{-1}$			
Максимальное увеличение подъема интервала ST над изолинией, мВ	$40,2 \pm 22,64$	$18,4 \pm 23,4$	$P < 0,05$
Максимальное увеличение амплитуды зубца T, мВ	$0,42 \pm 0,19$	$0,21 \pm 0,19$	$P < 0,05$
Латентный период сдвигов в конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, с	$0,98 \pm 0,43$	$0,46 \pm 0,35$	$P < 0,01$
Максимальная скорость нарастания, амплитуды зубца T при изменениях, выходящих за пределы нормы, мВ/с	$11,83 \pm 6,37$	$15,6 \pm 9,5$	$P > 0,05$
	$0,27 \pm 0,1$	$0,063 \pm 0,09$	$P < 0,001$

Примечания: наличие изменений, выходящих за пределы нормы, в условиях безмедикаментозного сопровождения составляет 100 % (в 12 наблюдениях из 12), при медикаментозном сопровождении — 58,3 % (в 7 наблюдениях из 12);  $P < 0,001$ .

в результате формирования гибкие изменения сократите на можно наблюдать и на д роятно, чередование (за пер ний ЭКГ (в ответ на ишем регуляторного механизма, ко сердца от локальной ишемии

V. M. Pozin, S. G. Skuratovskaya, G

#### INFLUENCE OF SMALL DOSES OF SHIFTS OF ELECTROCARDIOGRA

A new type of reaction to the myo ments in conscious dogs. It consists consequently, in constant or transi bilization of this process augments more. The role of small doses of pituit

Russian Medical University, Ministry of Public Health of Russian

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов А. В. Различие способов лечения ишемии миокарда // Клиническая кардиология. 1987. № 1. С. 10—13.
2. Позин В. М. Изменения электрокардиограммы венечного кровотока в хронической ишемии миокарда // Клиническая кардиология. 1987. № 4. С. 29—35.
3. Позин В. М., Скуратовская С. Г. Стабилизация временной ишемии миокарда // Клиническая кардиология. 1987. № 4. С. 29—35.
4. Позин В. М., Скуратовская С. Г. Нестабильная ишемия миокарда в хронической ишемии миокарда // Клиническая кардиология. 1987. № 4. С. 19—25.
5. Руда М. Я., Зысько А. П. Инфаркт миокарда // Клиническая кардиология. 1987. № 4. С. 244—248.
6. Сумароков А. В., Моисеев В. С. Ацидоз и гипоксия // Клиническая кардиология. 1987. № 4. С. 244—248.
7. Boyle W., Segal L. Attenuation of myocardial depression in the hypoxic dog // J. Physiol. 1971. Vol. 219. P. 721—729.
8. Feldman R. A review of medical therapy of myocardial ischemia // J. Am. Med. Assoc. 1987. — 257, suppl. 5.— P. V96—V117.

Рос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Российской Федерации, Москва

в результате формирования коронарного инотропного эффекта. Аналогичные изменения сократительной активности под влиянием питуитрина можно наблюдать и на других экспериментальных моделях [7]. Вероятно, чередование (за период опыта) указанных трех типов изменений ЭКГ (в ответ на ишемию) представляет собой проявление того регуляторного механизма, который и создает основной эффект защиты сердца от локальной ишемии миокарда.

V. M. Pozin, S. G. Skuratovskaya, G. A. Pocheptsova

## INFLUENCE OF SMALL DOSES OF PITUITRIN ON ISCHEMIC SHIFTS OF ELECTROCARDIOGRAM IN THE EXPERIMENT

A new type of reaction to the myocardial ischemia was established in chronic experiments in conscious dogs. It consists in some changes of local myocardial activity and, consequently, in constant or transient normalization of ECG. Pharmacological stabilization of this process augments myocardial resistance to ischemia 40-50 times and more. The role of small doses of pituitrin in this reaction was established.

Russian Medical University,  
Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов А. В. Различие способов формирования инфаркта миокарда тяжелого и легкого клинического течения // Кардиология.—1990.—30, № 9.—С. 5—8.
  2. Позин В. М. Изменения электрической активности сердца при обратимых нарушениях венечного кровотока в хронических опытах на собаках // Там же.—1966.—6, № 4.—С. 29—35.
  3. Позин В. М., Скуратовская С. Г. К исследованию нервного компонента последствия временной ишемии миокарда // Там же.—1983.—23, № 3.—С. 109—112.
  4. Позин В. М., Скуратовская С. Г., Поценцова Г. А. Изучение последствий временной ишемии миокарда в хронических опытах // Физиол. журн.—1992.—38, № 2.—С. 19—25.
  5. Руда М. Я., Зысько А. П. Инфаркт миокарда.—М.: Медицина, 1977.—248 с.
  6. Сумароков А. В., Мусеев В. С. Болезни миокарда.—М.: Медицина.—1978.—244 с.
  7. Boyle W., Segal L. Attenuation of vasopressin-mediated coronary constriction and myocardial depression in the hypoxic heart // Circ. res.—1990.—66, N 3.—P. 710—721.
  8. Feldman R. A review of medical therapy for coronary artery spasm // Circulation.—1987.—75, suppl. 5.—P. V96—V117.

Рос. мед. ун-т М-ва здравоохранения  
Российской Федерации. Москва

Материал поступил  
в редакцию 24.11.92