А. Г. БАРАНОВ, В. В. ТРУСОВ, Р. И. БАРАМБА, Е. С. КОКАРЕВ

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В МИОКАРДЕ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПО ДАННЫМ РАДИОИЗОТОПНОГО КЛИРЕНС-ТЕСТА

При ишемической болезни сердца микроциркуляторные расстройства местного кровообращения определяют в конечном счете уровень васкуляризации сердечной мышцы. Ведущая роль в механизме компенсации коронарной недостаточности принадлежит коллатеральному кровообращению, формирующемуся из ретроградного и питающего кровотока [9, 10, 12, 14, 17, 22, 23, 25].

Возможность фармакологической регуляции микроциркуляторных процессов в миокарде при острой и хронической ишемии приобретает особо важное клиническое значение.

В настоящем исследовании в условиях острой коронарной недостаточности изучено: а) состояние внутритканевого крово- и лимфотока в ишемическом миокарде; б) степень и характер изменений миокардиальной микроциркуляции под влиянием вазодилататоров нитроглицерина, папаверина гидрохлорида, зуфиллина и дипиридамола; в) состояние коллатерального коронарного кровотока и общей гемодинамики при лекарственном воздействии.

В эксперименте на 69 наркотизированных и торакотомированных собаках при искусственном дыхании в области левого желудочка проводились радиометрические исследования внутритканевой микроциркуляции крови и лимфы с помощью определения клиренса электролита— J^{131} и альбумина— J^{131} [8, 16, 18]. Подобный изотопный метод исследования локального кровообращения на субклеточном уровне наиболее точен и информативен, обеспечивает повторную воспроизводимость для изучения микроциркуляции в динамике до и после перевязки нисходящей ветви левой венечной артерии, а также во время действия препаратов. Индикаторы активностью 2 мкк (в объеме 0,2 мл физиологического раствора) вводили раздельно двум группам животных на глубину 3 мм субэпикардального слоя миокарда. Уровень радиоактивности измеряли с помощью колиммированного сцинтилляционного счетчика ДСУ-61 и самописца типа Н-39 (скорость лентопротяжки 10 мм/сек.). Для выявления фармакологического эффекта на кривых клиренса радиондикатора из ишемической зоны миокарда выполнялись следующие методические приемы: а) соблюдение расстояния детектор—источник (не менее 15 см), что позволяет снизить влияние ритмических колебаний сердца на данные радиометрии; б) начало радиондикации пробы (на 3—5-й мин.) до внутривенного введения вещества с предварительным измерением исходной фоновой активности; в) обработка кривой клиренса в графическом ее разложении на составляющие экспоненты (до и после фармакологического воздействия) в полулогарифмическом масштабе и определение периода полувыведения изотопа (Т) для каждой экспоненты раздельно. Используя математическое обоснование [5], вычисляли ирригационный коэффициент

(ИК) в мл/мин./100 г ткани, который отражает количественные изменения локального кровотока и лимфотока в миокарде.

Для выявления более отчетливой зависимости между интрамуральной жидкостной циркуляцией и коллатеральным венечным кровотоком в ишемическом участке определяли объемную скорость ретроградного кровотока путем зондирования окклюзированной артерии и регистрации протекающих капель с помощью электронного фотометра [1]. Одновременно измерялось системное артериальное давление в левой сонной артерии и записывались биопотенциалы сердца в эпикардальном отведении.

Проведенные исследования показали, что у животных I группы резко замедлилась скорость полурезорбции электролита J^{131} из ишемической зоны миокарда до 586 сек. при контроле 97 сек. ($P < 0,001$). Соответственно уменьшался и ирригационный коэффициент (с 46,9 до 9,2 мл/мин./100 г). Подобные нарушения миокардиального кровотока можно объяснить не только снижением перфузионного давления, но и уменьшением притока крови в результате перераспределения ее между интактной и ишемической зонами, эпикардальным и эндокардиальным слоями [22].

Если при окклюзии коронарной артерии микроциркуляция крови изменялась однотипно, то скорость миокардиального лимфотока изменялась разнонаправленно. Во II группе животных более чем в половине опытов лимфообращение замедлялось, несмотря на то, что пропускная способность лимфатических путей не была нарушена. Период выведения альбумина J^{131} интактного миокарда составлял 1218 сек. при ирригационном коэффициенте 3,5 мл/мин./100 г, а после венечной окклюзии соответственно 2220 сек. и 1,9 мл/мин./100 г (при $P < 0,001$). Отмеченные расстройства кровотока и лимфообращения сопровождались отеком ишемического миокарда, иногда очаговым диапедезным кровоизлиянием под эпикардом, что указывает на реактивные дистонические явления со стороны микрососудов и резкое повышение проницаемости клеточных мембран. При высокой перевязке артерии и фибрилляции сердца время полурезорбции индикатора уменьшалось до 655 сек., а ирригационный коэффициент увеличивался до 6,18 мл/мин./100 г.

Соответственно сдвигам центральной гемодинамики ретроградный коллатеральный кровоток был большим или меньшим (от 0,83 до 1,32 мл/мин.). Подобные взаимосвязи между кровоснабжением сердечной мышцы и степенью ишемии установлены и другими исследователями [2, 6].

На животных с нарушенной системой питающего кровообращения в сердечной мышце исследовали возможности внешних регуляторных влияний с помощью вазоактивных веществ. Для выявления некоторых закономерностей процесса регулирования микроциркуляторной системы препараты испытывали в двух дозах по сериям (7—11 опытов). Полученные данные статистически обработаны и представлены в процентном соотношении с исходными показателями в табл. 1. Зарегистрированные изменения миокардиальной циркуляции от действия препаратов происходили при одновременном снижении артериального давления (на 24—44 мм рт. ст.). Коронарный ретроградный кровоток в области

Таблица 1

Изменения кровообращения в зоне ишемии миокарда под влиянием
сосудорасширяющих средств

	Доза в мг/кг	Тканевый кровоток		Тканевый лимфоток		Ретроградный коронарный кровоток		
		Т	ИК	Т	ИК			
Нитроглицерин	1	M $\pm$ m P	+50,2 1,8 <0,02	+55,1 5,4 <0,02	+50,5 10,1 <0,001	+90 18 <0,001	-55 7,7 <0,05	
	2	M $\pm$ m P	+66,1 13,2 <0,001	+325 65 <0,001	+59,4 11,8 <0,001	+127 25,4 <0,001	-47,7 4,7 <0,05	
Папаверина гидрохлорид	2	M $\pm$ m P	+45 10,9 <0,002	+69,1 16,9 <0,002	+44 8,8 <0,001	+65,2 13 <0,001	-32 2,8 <0,05	+38 3 <0,05
	4	M $\pm$ m P	+66 20 <0,01	+143,9 43,6 <0,01	+62 13,7 <0,001	+190 42,2 <0,001	-36 3,7 <0,05	
Эуфиллин	5	M $\pm$ m P	+47,3 4,1 <0,001	+98,3 14 <0,001	-20 -12,3 >0,1	-11,6 6,0 >0,05	-19,9 6,6 <0,02	
	0,5	M $\pm$ m P	+48,5 4,3 <0,002	-23,2 2,4 <0,05	+125 20,5 <0,01	-167,7 6,73 <0,05	-30,9 -18,5 >0,1	-14,4 12,2 >0,25
Дипиридамол	1	M $\pm$ m P	-42,0 3,2 <0,02	-24,0 6,9 <0,01	-41,8 21,8 >0,1	-22,1 9,4 >0,05	-31,7 5,9 <0,002	

ишемии миокарда в большинстве опытов уменьшался при внутривенном введении сосудорасширяющих веществ. Наиболее глубокие и синхронные сдвиги коллатерального коронарного кровотока в системе общей гемодинамики вызывал нитроглицерин. Подобные изменения наблюдались при действии папаверина и дипиридамола в больших дозах, а малые дозы в нескольких опытах ($n=4$ и $n=2$) увеличивали ретроградный приток крови через артериальные анастомозы в ишемический миокард. Эуфиллин снижал артериальное давление на 32,6 мм рт. ст. в течение первых 2—3 мин., вызывая более продолжительное, но менее выраженное уменьшение ретроградного кровотока. Отсутствие прямой корреляции между магистральным и коллатеральным коронарным кровообращением под действием сосудорасширяющих веществ, по-видимому, отражает потерю миогенного тонуса микрососудов в зоне ишемии миокарда или сохранение их частичного дилататорного резерва.

На фоне сниженной сосудистой перфузии под влиянием нитроглицерина и папаверина миокардиальный кровоток и лимфоток статистически достоверно ускорялись в ишемическом участке. Кровенаполнение сердечной ткани (ИК) повышалось пропорционально ускорению микрогемодиализации или резко возрастало (в 1,5—3 раза) при назначении удвоенных доз указанных препаратов. Количественное увеличение лимфотока под действием нитроглицерина и папаверина на 90—190% от средней его величины после перевязки коронарной артерии приводило к восстановлению объема оттекающей лимфы выше контрольного в интактном миокарде. Ярко выраженные эффекты этих препаратов на микроциркуляторные процессы в миокарде, вероятно, являются результатом генерализованной дилатации веноулярного отдела микрососудистого русла, увеличения венозного оттока через коронарный синус [28], что вызывает выведение экстравакулярной жидкости в направлении падения градиента концентрации ионов из ткани в кровь и ускорение лимфотока. Возможности усиления трансапиллярного обмена нитроглицерином посредством прироста поверхности капиллярного поля релаксацией артериолярных сфинктеров [26, 27], по-видимому, выражены слабее, на что указывает в наших исследованиях большая зависимость коллатерального притока крови от системного артериального давления. В условиях коронарной недостаточности кровообращения изменения, вызываемые нитроглицерином и папаверином, сопровождаются в большинстве опытов понижением электрической активности сердца, следовательно, уменьшается потребность миокарда в кислороде.

В опытах с эуфиллином и дипиридамолом отмечались переменные изменения миокардиального кровотока и лимфотока. Эуфиллин в малой дозе (2,5 мг/кг) не влиял на микроциркуляторные процессы в ишемической зоне миокарда, хотя, по данным ряда авторов, обладает активным коронарорасширяющим свойством [4, 7]. В дозе 5 мг/кг эуфиллин по степени положительного эффекта на скорость интрамуральной гемодиализации оказался равным нитроглицерину в дозе 1 мг/кг,

а по возрастанию величины кровотока превосходил эффект последнего. Подобные изменения миокардиального кровотока вызывал в 4 опытах и дипиридамол в пороговой дозе, в остальных случаях не изменял ($n=4$) или несколько замедлял ($n=4$) выведение электролитов из зоны ишемии, а с увеличением дозы негативный его эффект на тканевый кровоток был более выражен. В группе животных от действия эуфиллина и дипиридамола появлялась тенденция к замедлению и уменьшению интрамурального лимфотока в ишемической области сердечной мышцы. Отсутствие изменений миокардиальной лимфоциркуляции в части из этих опытов обусловило статистическую недостоверность полученных данных.

Разнонаправленность микроциркуляторных процессов в миокарде под действием эуфиллина и дипиридамола, по-видимому, обусловлена разнообразием вызываемых изменений функционального состояния сердечной мышцы и резистивных микрососудов [4, 20]. Исследуемые вещества являются синергистами эндогенных ауторегулирующих факторов местного кровообращения в миокарде [9, 10, 11]. Степень дилатации прекапиллярных сфинктеров и артериоло-веноулярных анастомозов под действием эуфиллина сопряжена с увеличением работы сердца и кислородного обмена в нем [20, 28]. В наших опытах часто наблюдаемая тахикардия после введения эуфиллина, вероятно, приводит к перераспределению миокардиального крово- и лимфообращения в слоях миокарда.

Непостоянство характера действия дипиридамола на интрамуральную микроциркуляцию согласуется с данными о динамике напряжения кислорода в гипоксической зоне миокарда [26, 27]. В положительных эффектах дипиридамола на тканевый кровоток возможно его влияние на адгезивные свойства тромбоцитов [15, 21], а в отрицательном действии на крово- и лимфоциркуляцию в миокарде, по-видимому, преобладают сдвиги в системе центральной гемодинамики и экстравазкулярные факторы.

Различную активность вазодилататоров на транскапиллярный обмен и внутритканевую жидкостную микроциркуляцию в зоне ишемии миокарда необходимо учитывать при оценке клинической эффективности фармакопрепаратов при лечении ишемической болезни сердца.

Ижевский медицинский ин-т

Поступило 24/VI 1975 г.

И. Ф. БАРАБАНОВ, В. В. СЕРГЕЕВ, И. П. БАРАБАНОВА, Б. У. ЧОКУРОВА

ԱՐՏԱՄԿԱՆՈՒՄ ՄԻԿՐՈՑԻՐԿՈՒԼՅԱՑԻԱՅԻ ՓՈՓՈՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ,
ՍՈՒՐ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ԵՎ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ,
ՌԱԴԻՈԻՋՈՏՈՊԱՅԻՆ ԿԼԻՆԵՍ-ՏԵՍՏԻ ՏՎՅԱԼՆԵՐՈՎ

Ա մ փ ն փ ն ի մ

Ապացուցված է, որ նիտրոգլիցերինը և պապավերինը ուժեղացնում են արյան և ավիշի միկրոշրջանառությունը իշեմիայի ենթարկված արտամկանում, իսկ էոֆիլինի և դիպիրիդամոլի էֆեկտիվությունը ինտրամուրալ արյան և ավիշի շրջանառության վրա փոփոխական է, կապված նրանց ազդեցությունից արտամկանի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա:

A. G. BARANOV, V. V. TROUSSOV, R. I. BARAMBA, E. S. KOKAREV

THE MICROCIRCULATORY CHANGES IN THE MYOCARDIUM
DURING ACUTE ISCHEMIA AND UNDER THE PHARMACOLOGICAL
INFLUENCE BASED ON THE RADIOISOTOPIC CLEARANCE-TEST
DATA

С у м м а г у

It was established that nitroglycerine and papaverine had increased microcirculation of blood and lymph in the ischemic myocardium. The influences of euphylline and dipyridamole on the intramural blood and lymphocirculation were variable, depending on their effects on the functional state of the myocardium.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баранов А. Г. Докл. годичн. конф. Кемеровского отделения Всесоюзного физиолог. об-ва, 1962, 35.
2. Гацура В. В. Фармакологическая регуляция коллатерального кровообращения. М., 1969.
3. Кисин И. Е. Влияние коронарорасширяющих средств на кровоснабжение и энергетику сердца. Л., 1966.
4. Микаелян А. Л., Шердукалова Л. Ф. и др. Кровообращение, 1974, 4, 52—55.
5. Муратов М. А. Фармакол. и токсикол., 1974, 1, 42.
6. Оганесян Н. М. Автореф. дисс. докт., Ереван, 1970.
7. Родина Н., Гейне Г. и др. Компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы при острой локальной ишемии. Минск, 1971.
8. Сапожков А. В. Автореф. дисс. докт., Харьков, 1973.
9. Тарасенко В. Д., Баранов А. Г. Достижения клинической радиодиагностики в практику здравоохранения. Свердловск, 1969, 38.
10. Butcher R. W., Sutherland E. W. J. Biol. Chem., 1962, 237, 1244.
11. Berne R. M. Physiol. Rev. 1964, 44, 1—29.
12. Gerlach E., Deuticke B. Arzneimittel—Forsch, 1963, 13, 48.
13. Gaudino M. Interstitial water and connective tissues in connective tissue. (ED Ragan) New York, 1954, 78—122.
14. Hellberg K., Wayland H., Rickart A., Bing R. Amer. J. Cardiol, 1972, 29, 5, 593—597.
15. Gillman H. Therapiewoche, 1970, 20, 100—107.
16. Haarman W., Kadatz R. Acta clin helv 1975, 30, 3, 390—394.
17. Hollander W., Madoff G. et al. Clin., Res., 1960, VIII, 4, 366, 43.
18. Kattus A. A., Major M. C. et al. Circulat., Res., 1959, 7, 628—642.
19. Kety S. Am. Heart. J. 1949, 38, 321—328.
20. Kluge J. Nordisk Medicin, 1974, 86, 1325—1332.
21. Lochner W. Arzneimittel—Forsch, 1970, Bd 3, 424—432.
22. Mayne E. E., Bridges J. M. et al. J. Atheroscler Res., 1969, 9, 3, 335—338.
23. Mc. Gregor M., Fam W. et al. Acad. Med., 1966, 42, 940—950.
24. Sanna G. P. Cardiol. prat (Firenze), 1970, 21, 367—382.
25. Jorres E. C., Brandl G. Canad. J. Physiol and Pharmacol 1969, 47, 5, 421—425.
26. Urbaszek W. L. ges. inn. Med., 1966., 21, 641—649.
27. Winbury M. M., Howe B. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1969, 168, 70—95.
28. Winbury M. M., Gabel L. P. Am. J. of Physiology, 212, 5, May, 1967, 1062.