

П. Ф. ЛИТВИЦКИЙ, Т. Б. ЗУБКОВА, Ю. М. МЕДВЕДЕВ, В. Ю. СЕМЕНЧУК

## АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ КАК ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ НАДЕЖНОСТИ МЕХАНИЗМОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ОБРАТИМОМ ЛОКАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА

В последние годы внимание кардиологов привлекают транзиторные нарушения коронарного кровотока, которые клинически проявляются в форме стенокардии или «промежуточного коронарного синдрома». В основе развития этих форм острой коронарной недостаточности лежит типовой процесс—локальное обратимое нарушение коронарного кровотока (ЛОНК) различной длительности. Ранее нами была выявлена определенная динамика симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на миокард в процессе развития ЛОНК. Одновременно с этим отмечалось изменение сократительной функции и нарушение ритма сердца [2, 3].

В настоящей работе была поставлена цель изучить роль симпатического и парасимпатического нейроэффektorных механизмов регуляции в повышении надежности функции сердца у предварительно адаптированных к гипоксии животных при ЛОНК различной длительности.

*Материал и методы.* Работа выполнена на 285 белых беспородных крысах-самцах весом 190—210 г. ЛОНК воспроизводили по описанной ранее методике [2, 3]. Длительность периода ишемии миокарда (Иш. М.), предшествовавшего возобновлению коронарного кровотока, была равна 10, 20 и 40 мин. Регистрировали следующие показатели функции сердца: частоту сокращений по ЭКГ; реальное и максимальное (при изометрическом сокращении) систолическое давление в полости левого желудочка (ЛЖ) сердца. Рассчитывали среднюю скорость нарастания и снижения давления в полости ЛЖ, а также показатель интенсивности сократительной функции сердца—индекс Опн [13]. Определяли концентрацию норадреналина (НА) [4], ацетилхолина (АХ) [1] и активность холинэстераз (ХЭ) в ткани миокарда ЛЖ [8]. Тренировку животных гипоксией проводили кислороддефицитной газовой смесью при нормальном барометрическом давлении [11]. Математическая обработка результатов опытов выполнялась на ЭВМ по специально разработанной программе [5] с использованием формулы:  $J_2 = \int x^2 dt \rightarrow \min$ , где  $J_2$ —интегральный квадратический критерий качества регулирования функции сердца,  $x^2$ —квадрат отклонения показателя функции сердца,  $\int$  и  $d$ —соответственно интеграл и дифференциал показателей сократительной функции сердца (СФС).

*Результаты.* В группе неадаптированных к гипоксии животных (контроль) в условиях ЛОНК наблюдалось существенное нарушение ритма и СФС (табл. 1). Аритмии в периоде Иш. М. наблюдались у

99% животных, из них у 69% — пароксизмальная тахикардия (ПТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). Отмечалось также закономерное изменение концентрации нейромедиаторов в миокарде ЛЖ (рис. 1). Восстановление коронарного кровотока у животных данной группы сопровождалось значительным нарушением ритма сердца и СФС. Рециркуляция крови в коронарных артериях (РЦК) после кратковременной (10 мин.) редукции кровоснабжения миокарда характеризовалась развитием аритмий у всех животных, причем у 60% из них зарегистрированы ПТ и ФЖ, нередко приводившие к гибели животных. РЦК после длительной (40 мин.) Иш. М. сопровождалась развитием аритмий у 50% крыс. Несмотря на возобновление венозного кровотока у животных данной серии отмечена дальнейшая депрессия СФС. Наблюдалось также прогрессирующее снижение концентрации НА в левом желудочке сердца. Концентрация АХ снижалась, но была по-прежнему статистически достоверно выше начальной. При этом динамика содержания АХ в периоде РЦК, в отличие от ишемического периода не зависела от активности ХЭ.

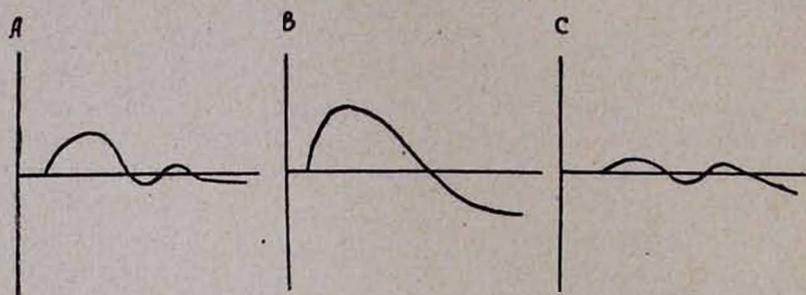


Рис. 1. Динамика концентрации НА в ткани сердца при ЛОНК. РЦ—период рециркуляции крови в коронарных артериях сердца, ПКА—перевязка коронарной артерии. По оси абсцисс—длительность периодов Иш. М. и РЦ в мин. Вертикальная пунктирная линия—окончание периода Иш. М. По оси ординат—концентрация НА в мкг/г. ○ — опыт, — контроль.

ЛОНК у предварительно адаптированных к гипоксии животных (опыт) сопровождалось значительно меньшими нарушениями сердечной деятельности (табл. 1). Аритмии при Иш. М. зарегистрированы у 79% животных, причем ПТ и ФЖ только у 5,3% (более чем в 10 раз реже, чем в контроле). Динамика концентрации НА и АХ у животных опытной группы имела тот же характер, что и в контрольной, однако уровень их был более высоким (рис. 2). Изменение содержания АХ зависело от активности ХЭ только в первые 20—30 мин. Иш. М. Возобновление венозного кровотока у опытных животных, также как и у контрольных, сопровождалось нарушением функции сердца. Однако выраженность этих изменений была значительно меньшей. Аритмии после 10 мин. Иш. М. наблюдались у 78% животных, из них процент ПТ и ФЖ был равен 14 (более чем в 3 раза меньше, чем в контроле). РЦК после 40 мин. Иш. М. сопровождалась нарушением ритма у 33%

Таблица 1

Динамика сократительной функции сердца при обратимом локальном нарушении коронарного кровотока у неадаптированных и адаптированных к гипоксии животных ( $M \pm m$ )

Показатели СФС	Серия	Ишемия миокарда 10 мин.			Ишемия миокарда 20 мин.			Ишемия миокарда 40 мин.		
		исходные данные	Иш. М. 10 мин.	РЦК 40 мин.	исходные данные	Иш. М. 20 мин.	РЦК 40 мин.	исходные данные	Иш. М. 40 мин.	РЦК 40 мин.
Давление в полости ЛЖ сердца при его изометрическом сокращении, мм рт. ст.	К 8ж	200 $\pm$ 4,7	186 <sup>x</sup> $\pm$ 5,3	196 $\pm$ 8,4	190 $\pm$ 5,2	179 $\pm$ 6,0	180 $\pm$ 6,0	194 $\pm$ 5,4	170 <sup>x</sup> $\pm$ 7,5	161 <sup>x</sup> $\pm$ 5,9
	О 8ж	208 $\pm$ 7,9	206 $\pm$ 8,0	209 $\pm$ 8,3	209 $\pm$ 5,1	207 $\pm$ 6,1	210 $\pm$ 6,2	204 $\pm$ 6,6	193 $\pm$ 9,1	192 $\pm$ 7,5
Скорость нарастания давления в ЛЖ сердца, мм рт. ст./с.	К	1280 $\pm$ 51,1	1359 <sup>x</sup> $\pm$ 56,1	1222 $\pm$ 63,8	1208 $\pm$ 45,8	166 $\pm$ 56,7	1152 $\pm$ 49,6	1223 $\pm$ 50,1	1070 <sup>x</sup> $\pm$ 56,0	1024 <sup>x</sup> $\pm$ 53,7
	О	2009 $\pm$ 46,0	2208 $\pm$ 52,0	2309 $\pm$ 56,4	2019 $\pm$ 43,7	2181 $\pm$ 49,2	2247 <sup>x</sup> $\pm$ 44,5	2010 $\pm$ 46,0	1994 $\pm$ 51,7	2128 $\pm$ 49,2
Скорость снижения давления в ЛЖ сердца, мм рт. ст./с.	К	532 $\pm$ 35,2	699 <sup>x</sup> $\pm$ 39,4	499 $\pm$ 39,1	515 $\pm$ 32,2	493 $\pm$ 39,1	436 $\pm$ 34,2	571 $\pm$ 36,1	534 $\pm$ 42,4	410 <sup>x</sup> $\pm$ 42,3
	О	631 $\pm$ 31,0	830 <sup>x</sup> $\pm$ 33,6	708 $\pm$ 32,0	625 $\pm$ 30,1	702 $\pm$ 33,2	710 <sup>*</sup> $\pm$ 31,4	612 $\pm$ 31,0	657 $\pm$ 37,8	633 $\pm$ 32,7
Индекс Опи $1 \cdot 10^3$	К	23,4 $\pm$ 2,4	25,9 <sup>x</sup> $\pm$ 3,6	24,7 $\pm$ 3,4	23,3 $\pm$ 2,7	21,8 $\pm$ 3,0	20,0 <sup>x</sup> $\pm$ 3,0	24,5 $\pm$ 2,8	22,8 $\pm$ 4,6	19,2 <sup>x</sup> $\pm$ 6,5
	О	27,1 $\pm$ 1,8	33,9 <sup>x</sup> $\pm$ 3,0	31,2 $\pm$ 2,8	27,3 $\pm$ 2,4	33,3 <sup>x</sup> $\pm$ 2,4	27,1 $\pm$ 2,6	26,3 $\pm$ 2,3	29,8 $\pm$ 4,3	25,7 $\pm$ 4,3

Обозначения: ж—число животных в серии; x—показатель достоверности разницы с исходными данными ( $P < 0,05$ ); К—контроль; О—опыт.

животных. Случаев ПТ и ФЖ не отмечено. Концентрация НА и АХ в миокарде ЛЖ снижалась в меньшей степени, чем в контроле. Содержание АХ было также выше исходного во всех трех сериях этой группы животных.

**Обсуждение результатов.** Полученные данные свидетельствуют о существенном повышении резистентности сердца к ЛОНК у предвари-

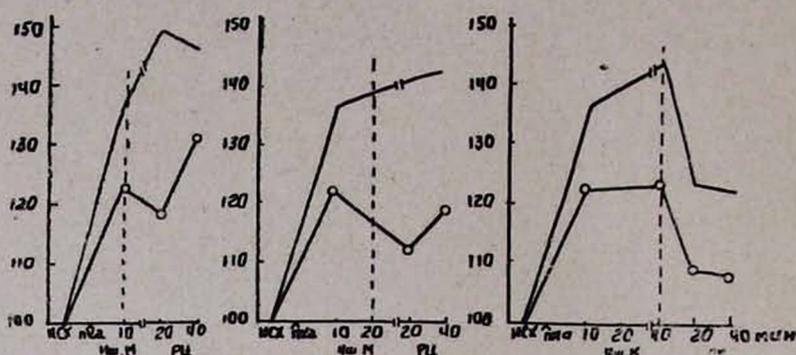


Рис. 2. Динамика концентрации свободного АХ в сердце при ЛОНК. По оси ординат—концентрация свободного АХ в % от исходного уровня. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

тельно адаптированных к гипоксии животных. Можно думать, что антиаритмический эффект адаптации к гипоксии при ЛОНК обеспечивается, в частности, меньшей степенью функциональной гетерогенности сердечной мышцы. У адаптированных животных на уровне сердца действуют механизмы, препятствующие диссоциации основных свойств

Таблица 2

Интегральные квадратические критерии качества регулирования деятельности сердца при локальном нарушении коронарного кровотока у неадаптированных и адаптированных к гипоксии животных

Серия опытов	Группа животных	Интегральные квадратические критерии		
		по $\Delta P/\Delta t$ систолическое	по $\Delta P/\Delta t$ диастолическое	по 10р
Иш. М. 10 мин.	К	$1,5 \cdot 10^6$	$3,1 \cdot 10^5$	$6,3 \cdot 10^5$
+РЦК 40 мин.	О	$4,6 \cdot 10^6$	$6,0 \cdot 10^5$	$10,9 \cdot 10^5$
Иш. М. 20 мин.	К	$1,4 \cdot 10^6$	$2,3 \cdot 10^5$	$4,7 \cdot 10^5$
+РЦК 40 мин.	О	$3,9 \cdot 10^6$	$4,1 \cdot 10^5$	$8,0 \cdot 10^5$
Иш. М. 40 мин.	К	$0,9 \cdot 10^6$	$2,8 \cdot 10^5$	$5,0 \cdot 10^5$
+РЦК 40 мин.	О	$4,4 \cdot 10^6$	$7,0 \cdot 10^5$	$8,1 \cdot 10^5$

Обозначения:  $\Delta P/\Delta t$  систолическое,  $\Delta P/\Delta t$  диастолическое—соответственно средняя скорость повышения и снижения давления в ЛЖ сердца; Юр—индекс Опи.

миокарда [6, 16]. Включение и функционирование этих механизмов в существенной мере обеспечивается нейромедиаторными регуляторными влияниями на миокард [6]. Высокая стабильность концентрации НА и АХ в сердце адаптированных к гипоксии животных препятствует воз-

растанию гетерогенности сердечной мышцы при ЛОНК, что проявляется, большей электрической стабильностью миокарда, а также меньшей частотой аритмий. Второй факт, выявленный в ходе эксперимента, тот, что меньшую степень нарушения СФС при ЛОНК у адаптированных животных можно объяснить большими возможностями выработки энергии миокардиоцитами, а также меньшей способностью их митохондрий аккумулировать ионы  $Ca^{++}$  [14, 15] при возобновлении коронарной перфузии. Ретенция кальция митохондриями может тормозить ресинтез АТФ, уменьшать концентрацию ионов кальция в гиалоплазме и нарушать тем самым процесс электромеханического сопряжения. Сердце тренированных гипоксией животных «располагает» еще по крайней мере двумя механизмами, способствующими поддержанию высокой скорости контрактильного процесса. Оба они регулируются нейромедиаторами. Первый связан с большей мощностью механизма циклической транслокации кальция саркоплазматическим ретикуломом [7]. Этот процесс инициируется симпатическим нейромедиатором [12]. Второй заключается в активном характере изменения скорости и степени ослабления миокарда под влиянием нейромедиатора парасимпатических нервных окончаний, идущих к сердцу. О повышении надежности механизмов регуляции функции сердца при ЛОНК у адаптированных животных свидетельствуют также более высокие показатели качества регулирования в динамике переходного процесса: исходное состояние—локальное прекращение коронарного кровотока—реперфузия (табл. 2). Помимо количественного отличия, переходный процесс в опыте и конт-

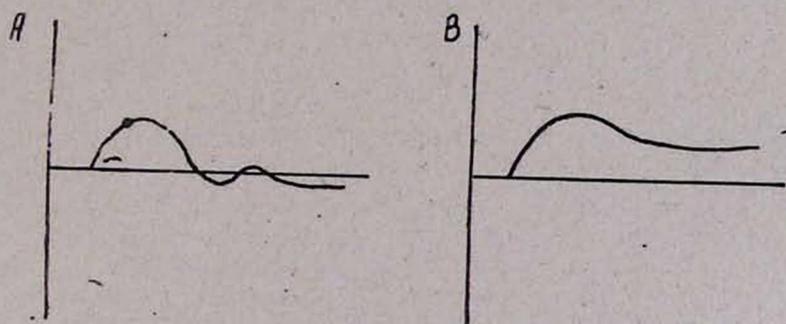
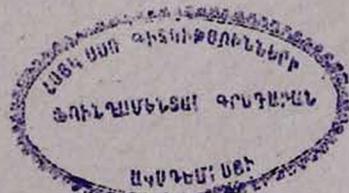


Рис. 3. Типы переходных процессов сердечной деятельности при ЛОНК (по индексу Опы). А—адаптированные к гипоксии животные (опыт), В—неадаптированные животные (контроль).

роле имеет и иное качественное выражение. Если у адаптированных крыс наблюдается монофазный переход на новый, более высокий уровень функционирования (рис. 3В), то у неадаптированных этот процесс носит колебательный характер с переходом на уровень функционирования ниже исходного (рис. 3А). Монофазный характер переходного процесса [9] у адаптированных животных свидетельствует о большей стабильности систем регуляции функции сердца, а в данном случае и о ее большей надежности.



## Выводы

1. Предварительная адаптация организма к гипоксии повышает надежность механизмов обеспечения функции сердца при ЛОНК.
2. Высокая резистентность миокарда к ЛОНК обеспечивается, помимо прочих факторов, повышением надежности нейроэффektorных механизмов регуляции функции сердца.

Г Московский медицинский институт им И. М. Сеченова

Поступила 31/III 1978 г.

Պ. Ֆ. ԼԻՏՎԻՏՍԿԻ, Տ. Բ. ԶՈՒԲԿՈՎԱ, ՅՈՒ. Մ. ՄԵՎԵԴԵՎ, Վ. ՅՈՒ. ՍԵՄԵՆՉՈՒԿ

ԹԹՎԱՄՆԱՔԱՂՑԻ ԿԿԱՏՄԱՄԲ ՀԱՐՄԱՐՈՒՄԸ, ՈՐՊԵՍ ՍՐՏԻ  
ՇՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ԱՊԱՀՈՎՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՁՐԱՑՄԱՆ  
ՀԱՆՍՊԱՐՀ ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ  
ՏԵՂԱՅԻՆ ԴԱՐՁԵԼԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աննտների վրա կատարված փորձերում ցույց է տրված, որ օրգանիզմի վարժեցումը թթվածնարազի նկատմամբ բարձրացնում է սրտի ֆունկցիայի ապահովությունը պսակաձև արյան շրջանառության տեղային դարձելի խանգարումների ժամանակ:

P. F. LITVITSKI, T. B. ZOUBKOVA, Yu. M. MEDVEDEV,  
V. Yu. SEMENCNOUK

ADAPTATION TO HYPOXIA AS A WAY OF IMPROVEMENT OF  
RELIABILITY OF THE MECHANISMS ENSURING THE  
CARDIAC FUNCTION IN REVERSE LOCAL DISTURBANCE  
OF CORONAR BLOOD FLOW

S u m m a r y

By experiments on rats it is shown, that preliminar training of the organism with hypoxia improves reliability of the function of the heart in reverse local disturbance of coronar blood flow.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Винницкая К. Б. Лабораторное дело, 1972, 2, 89—90.
2. Литвицкий П. Ф. Тез. докладов II Всесоюзн. симпозиума. М., 1978, 298—299.
3. Литвицкий П. Ф. Тезисы докл. III Московской научной конференции. М., 1978, 171—172.
4. Матлина Э. Ш. Катехоламины при заболеваниях нервной системы. Дисс. докт., 1967.
5. Медведев Ю. М. В кн.: «Новая техника в медицинской практике». I ММИ. М., 1978, 118—119.
6. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М., Медицина, 1973, 19—102.
7. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. В кн.: «Метаболизм миокарда». М., Медицина, 1977, 124—144.
8. Свешников В. А., Пеккар Г. Я. Лабораторное дело, 1965, 6, 327—333.
9. Рабинович Э. Э. В кн.: «Переходные процессы в биологических системах». М., 1977, 43—47.
10. Удельнов М. Г. Вестн. Моск. университета. Биол., почвоведение, 1976, 6, 11—211.
11. Хитров Н. К., Алавердян А. М. Космич. биол. и медицина, 1978, 2, 53—56.
12. Fozzard H. Ann. Rev. Physiol., Palo Alto. Calif., 1977, 39, 201.
13. Opie L. J. Physiol. (London), 1965, 3, 529.
14. Penpargkul S., Schwartz A., Scheuer J. Circulat., 1976, 84, 4, Suppl. 2, 114.
15. Sordal L., Astmokus J., Dowell R., Stonett L. J. Appl. Physiol. Respir. Environ, a. Exercise Physiol., 1977, 42, 3, 426.
16. Sper K., Koczner J., Terjung R. Cardiol. Res., 1978, 12, 3, 135.