ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ. ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅՈՒՆ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. КРОВООБРАЩЕНИЕ
XIII, № 3, 1980

УДК 612.12—008—089.811

П. Ф. ЛИТВИЦКИЙ, Ю. М. МЕДВЕДЕВ, М. А. АКСЮК, А. В. ПЛЕШАНОВ

ЗНАЧЕНИЕ СБАЛАНСИРОВАННОСТИ СИМПАТИЧЕСКИХ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭФФЕКТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ЕГО ОБРАТИМОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Развитие патологического процесса характеризуется определенной динамикой эффекторных регулирующих влияний на исполнительные аппараты функциональных систем [1—3, 6—8]. Изменение характера этих влияний направлено, как правило, на достижение биологически полезного результата. Отсюда ясна значимость соотношения и сбалансированности эффекторных воздействий в механизме развития болезненного процесса. Так, описано усугубление нарушений деятельности сердца, подвергнутого обратимой ишемической альтерации, в условиях пониженного содержания катехоламинов в миокарде [4]. Последний факт позволяет говорить о важной адаптивной (а не только повреждающей) роли катехоламинов в развитии сердечной патологии, в том числе и транзиторной ишемии миокарда. Этот аспект, помимо теоретического, имеет и существенное практическое значение, поскольку в арсенале кардиотропных фармакологических препаратов значительное место занимают вещества, изменяющие характер регуляторных влияний: блокаторы адрено- и холинореактивных структур, адрено- и холиномиметики, вещества, действующие на центральные механизмы регуляции и др. Применение препаратов указанных групп может существенно изменить течение патологического процесса.

Учитывая приведенные выше данные, в настоящей работе была поставлена цель изучить последствия парциальной блокады симпатических и парасимпатических нейроэффекторных воздействий на сердце в условиях его обратимой локальной ишемии.

Материал и методы. Работа выполнена на 96 белых беспородных крысах-самцах массой 190—210 г. Локальную обратимую ишемию миокарда (ЛОИМ), воспроизводили по описанной ранее методике [4, 5]. Выбор ЛОИМ в качестве экспериментальной модели для решения поставленной нами задачи определялся тем, что она позволяет воспроизвести на животном транзиторную острую коронарную недостаточность различной длительности: кротковременную—до 10—20 мин. (подобная длительность ишемии миокарда наблюдается при стенокардии) и более продолжительную—до 40—60 мин (наблюдается при промежуточном коронарном синдроме). В наших опытах длительность ишемии миокарда (Иш. М.), предшествовавшая рециркуляции крови в коронар-

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԳՐԱԴԱՐԱՆ

ных артериях (РЦК), была равна 10 и 40 мин. Показатели деятельности сердца—частоту сердечных сокращений по ЭКГ; реальное и максимальное (при изометрическом сокращении) систолическое давление в полости левого желудочка (ЛЖ) сердца—регистрировали с помощью электроманометра «Barovar» фирмы «Alvar» (Франция). Рассчитывали среднюю скорость повышения и снижения давления в полости ЛЖ, а также интегративный показатель функции сердца—индекс Opie [10]. В качестве блокатора адренореактивных структур сердца использовали обзидан в дозе 0,5 мг/кг, М-холинорецепторов—атропин солянокислый в дозе 1,5 мг/кг. Препараты вводили соответственно за 10 и 5 мин. до перевязки коронарной артерии в полость правого желудочка сердца. Математический анализ показателей сократительной функции сердца (СФС) проводили на ЭВМ по специально разработанной программе путем расчета интегрального квадратического критерия качества регулирования с использованием формулы: $J_2 = \int x_i^2 \cdot dt \rightarrow \min$, где J_2—интегративный квадратический критерий качества регулирования сердечной деятельности, x_i^2—квадрат отклонения параметра в результате возмущающего воздействия, t—текущее время, $\int$ и d соответственно интеграл и дифференциал параметра. Животные были разделены на 2 группы: опытную (развитие ЛОИМ при блокаде бета-адрено или М-холинорецепторов сердца) и контрольную (развитие ЛОИМ без фармакологических воздействий).

Результаты и их обсуждение. В процессе развития ЛОИМ у контрольных животных отмечено стадийное изменение сократительной функции и ритма сердца (табл. 1). В первые 10—15 мин. периода Иш. М. наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, а также скорости систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда ЛЖ. Гипердинамию сердца в начальном периоде Иш. М. (гиперкинетическая стадия ЛОИМ) у животных данной серии следует расценивать как адаптивную реакцию, направленную на поддержание системной гемодинамики в условиях выпадения из контрактильного процесса участка ишемизированного миокарда. Инициирующую роль в развитии гиперкинетического синдрома играет, очевидно, активация симпатических влияний на миокард. В последующем—к 20—40-й мин. Иш. М.—показатели СФС понижались до исходных величин и ниже их (гипокинетическая стадия ЛОИМ), что обусловлено, видимо, доминированием парасимпатических воздействий на сердце. На 3—15-й мин. периода Иш. М. у 100% животных зарегистрированы аритмии, из них фибрилляция желудочков (ФЖ)—у 59%. РЦК также сочеталась с нарушением сократительной функции и ритма сердца. При этом наблюдалось фазное изменение сердечной деятельности: снижение СФС и частое развитие аритмий (у 100 и 87% животных, соответственно, при РЦК после 10 и 40-й мин. Иш. М.) на 1—10-й мин. периода реперфузии, электрическая стабилизация миокарда, а также восстановление СФС (после 10-й мин. Иш. М.) или продолжающаяся ее депрессия (после 40-й мин. Иш. М.) на 20—40-й мин. периода РЦК (табл. 1).

Развитие ЛОИМ в условиях блокады М-холинорецепторов сердца (опыт 1) характеризовалось иной динамикой сердечной деятельности. В периоде Иш. М. наблюдалось монофазное значительное повышение показателей СФС. Так, к 40-й мин. Иш. М. скорость систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда ЛЖ, а также индекс Opie были выше исходных значений. В связи с этим следует за-

метить, что чрезмерная гипердинамия сердца может в порядке саморегуляции микроциркуляции в тканях привести к вазоконстрикции, повышению артериального давления и к еще большей нагрузке на миокард [9]. Аритмии в ишемическом периоде ЛОИМ отмечены у меньшего, чем в контроле, числа животных (у 66,7%), однако ФЖ зарегистрирована у 69%. РЦК у животных данной серии характеризовалась прогрессирующим монофазным снижением СФС независимо от длительности предшествующей Иш. М. Возобновление коронарного кровотока после 10-й мин. Иш. М. сопровождалось развитием аритмий в 90%, из них ФЖ—у 67% животных. После 40-й мин. Иш. М. нарушения ритма наблюдались в 33,3% случаев. ФЖ не отмечалась. Таким образом, результаты данной серии опытов свидетельствуют о том, что блокада парасимпатических влияний на сердце ведет к его чрезмерной гиперфункции и большей, чем в контроле, электрической дестабилизации миокарда. В последующем, при возобновлении коронарной перфузии, наблюдалась более выраженная депрессия СФС и более частое развитие аритмий, в том числе и ФЖ.

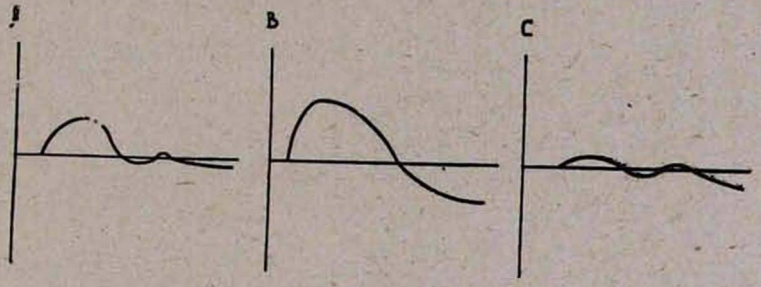

Рис. 1. Типы переходных процессов сердечной деятельности при обратимой локальной ишемии миокарда в условиях блокады М-холино- и бета-адренорецепторов сердца: А—контрольные животные, В—блокада М-холинорецепторов сердца, С—блокада бета-адренорецепторов сердца.

В следующей группе опытов было изучено влияние блокады бета-адренорецепторов на деятельность сердца в условиях ЛОИМ (опыт 2). В период Иш. М. у животных данной группы отмечена меньшая, чем в контроле, степень гипердинамии сердца (см. табл. 1). Очевидно, этим фактором можно отчасти объяснить меньшую степень депрессии силы сердечных сокращений на начальном этапе Иш. М. в отличие от контроля. Нарушения ритма отмечены у всех животных, однако ФЖ зарегистрирована только у 1/3 из них. РЦК после 10-й мин. Иш. М. сопровождалась некоторым повышением (в сравнении с периодом Иш. М.) силы и скорости сокращений миокарда ЛЖ и одновременным снижением скорости диастолического расслабления сердца и индекса Opie. Аритмия в момент восстановления перфузии миокарда развивалась у 100% животных, причем у 1/3 из них регистрировалась ФЖ. При РЦК после 40-й мин. Иш. М. отмечено снижение показателей СФС. Аритмии в данной серии опытов не наблюдалось. Таким образом, развитие ЛОИМ

Таблица 1

Динамика сократительной функции сердца при его обратимой локальной ишемии в условиях парциальной блокады М—холино—и бета—адренорецепторов (M±m)

Показатели СФС	Серии	Ишемия миокарда 10 мин.					Ишемия миокарда 40 мин.					
		исходные данные	период Иш. М.	восстановительный период, мин.			исходные данные	период Иш. М., мин.		восстановительный период, мин.		
				10	20	40		20	40	10	20	40
Давление в ЛЖ сердца при его изометрическом сокращении, мм рт. ст.	К. 10ж	200	189x	190	191	196	194	170x	172x	172x	167x	162x
		±5,3	±8,5	±8,7	±8,6	±8,4	±5,6	±7,5	±6,9	±8,8	±7,8	±9,9
	1. 8	190	185	185	180	180	204	192	192	173x	165x	168x
		±3,6	±4,2	±4,0	±3,9	±5,1	±6,9	±5,8	±8,2	±6,9	±8,2	±9,5
	2. 8	182	176	178	173	169	186	180	178	176	172	164x
		±4,9	±5,8	±9,0	±9,2	±9,1	±6,9	±6,0	±7,4	±7,1	±6,5	±6,5
Скорость нарастания давления в ЛЖ сердца, мм рт. ст./с.	К.	1315	1359	1145	1202	1222	1228	1174	1072x	1038x	1058x	1034x
		±51,1	±54,2	±56,1	±56,4	±55,6	±50,5	±54,6	±53,0	±59,0	±52,3	±53,7
	1.	1543	1857	1647	1581	1392	1550	1766x	1642	1274x	1248x	1234x
		±49,1	±51,6	±53,3	±54,1	±53,9	±50,2	±52,6	±51,2	±54,3	±51,6	±50,7
	2.	1202	1149	1000x	909x	939x	1166	950x	1004	1116	985x	802x
		±54,8	±59,0	±58,7	±57,9	±58,6	±51,3	±53,4	±52,5	±54,1	±52,6	±53,2
Скорость снижения давления в ЛЖ сердца, мм рт. ст./с.	К.	532	649x	485	500	499	576	533	530	444x	436x	410x
		±35,2	±39,4	±40,1	±41,0	±39,1	±32,2	±39,6	±42,4	±43,4	±43,4	±42,3
	1.	788	892	882	652	482x	729	889x	886x	590x	406x	466x
		±30,1	±34,2	±35,3	±37,6	±34,5	±29,1	±33,2	±32,3	±36,2	±37,6	±37,4
	2.	631	699	591	505	413	509	568	532	506	508	502
		±34,7	±35,6	±36,5	±35,4	±35,8	±31,3	±32,3	±33,4	±35,3	±34,5	±32,4
Индекс Опи, $1 \cdot 10^3$	К.	23,4	26,9	23,1	25,1	24,7	24,5	22,9	22,8	19,0x	20,1x	19,1x
		±2,4	±3,6	±4,0	±3,6	±3,4	±3,6	±5,0	±5,2	±7,0	±7,2	±7,0
	1.	31,7	36,3x	36,8x	31,0	30,5	31,4	35,6x	35,7x	20,7x	22,7x	20,8x
		±2,1	±3,2	±3,4	±3,2	±3,2	±3,4	±3,8	±5,0	±3,8	±3,9	±3,2
	2.	23,9	24,5	22,0	19,2x	17,5x	23,6	22,5	21,2	20,6x	18,5x	17,6x
		±2,7	±3,2	±3,0	±3,0	±2,9	±3,8	±4,7	±5,8	±,4	±3,8	±3,9

Обозначения: ж—число животных в серии; x—достоверность разницы с исходными данными $P<0,05$ (в опыте 1 и 2 за исходные принимали данные после введения препаратов); СФС—сократительная функция сердца; Иш. М.—период ишемии миокарда; К.—контрольная группа животных; 1.—опыт 1 (блокада М—холинорецепторов сердца); 2.—опыт 2 (блокада бета—адренорецепторов сердца).

у животных с блокадой бета-адренорецепторов сердца характеризовалось меньшей, чем у контрольных, степенью депрессии СФС, более редким развитием аритмий и диссоциацией некоторых показателей контрактильного процесса.

Таблица 2

Интегральные квадратические критерии качества регулирования деятельности сердца при его обратимой локальной ишемии в условиях парциальной блокады М-холино- и бета-адренорецепторов

Серия опытов	Группа животных	Интегральные квадратические критерии		
		по Δ P/Δt сист.	по Δ P/Δt диаст.	по JOp
1. Иш. М 10 мин +РЦК 40 мин	Контроль	$1,5 \cdot 16^6$	$3,1 \cdot 10^5$	$6,3 \cdot 10^5$
	Опыт 1	$2,5 \cdot 10^6$	$8,1 \cdot 10^5$	$11,8 \cdot 10^5$
	Опыт 2	$1,1 \cdot 10^6$	$3,4 \cdot 10^5$	$5,1 \cdot 10^5$
2. Иш. М. 40 мин. +РЦК 40 мин	Контроль	$0,9 \cdot 10^6$	$2,8 \cdot 10^5$	$5,0 \cdot 10^5$
	Опыт 1	$2,1 \cdot 10^6$	$5,3 \cdot 10^5$	$9,3 \cdot 10^5$
	Опыт 2	$1,3 \cdot 10^6$	$3,3 \cdot 10^5$	$4,3 \cdot 10^5$

Обозначения: Иш. М.—период ишемии миокарда; РЦК—период рециркуляции крови в коронарных артериях; $\Delta P/\Delta t$ сист., $\Delta P/\Delta t$ диаст.—средняя скорость, соответственно, повышения и снижения давления в левом желудочке сердца; JOp—индекс Opie; Опыт 1 и 2—соответственно, опытная группа животных № 1 (блокада М-холинорецепторов) и № 2 (блокада бета-адренорецепторов).

Расчет интегрального квадратического критерия качества регулирования функции сердца в динамике переходного процесса (исходное состояние÷редукция коронарного кровотока÷восстановление коронарного кровотока) выявил существенные отклонения его в обеих опытных группах по сравнению с контролем. Так, при длительности Иш. М. в 10 мин. в контрольной группе животных этот показатель (по индексу Opie) был равен $6,3 \cdot 10^5$, в опыте 1—$12,8 \cdot 10^5$, в опыте 2—$5,1 \cdot 10^5$. Аналогичными были соотношения критериев, рассчитанных на основе показателей, скорости сокращения и расслабления ЛЖ сердца (табл. 2). Оценка этих показателей с биологической (а не ортодоксально-математической) позиции позволяет говорить о снижении качества регулирования сердечной деятельности у животных обеих групп. При ЛОИМ в условиях блокады М-холинорецепторов сердца вначале наблюдалась неадекватная воздействию (в сравнении с контролем) кардиальная гипердинамия с последующей выраженной депрессией СФС. Блокада бета-адренорецепторов сердца характеризовалась монофазным снижением показателей СФС. Таким образом, в обоих опытах отмечается переход функционирования сердца с принципа работы «по соподчинению» нуждам целостного организма на принцип «господства» одного органа, когда функция сердца неадекватна потребностям организма, а также силе повреждающего воздействия. В пользу приведенных рассуждений свидетельствуют различные типы переходных процессов для каждой группы опытов и контроля (рис. 1).

Выводы

1. Обратимая ишемия миокарда в условиях блокады М-холинорецепторов сердца характеризуется развитием выраженного гиперкинетического кардиального синдрома, более частым (в сравнении с контролем) нарушением синусового ритма и электрической дестабилизацией миокарда в ишемическом периоде процесса, а также нарастающей депрессией сократительной функции сердца в период возобновления коронарной перфузии.

2. Развитие обратимой ишемии миокарда в условиях блокады бета-адренорецепторов сердца сопровождается меньшим, чем в контроле, нарушением контрактильного процесса, большей электрической стабильностью миокарда и наряду с этим—диссоциацией некоторых показателей сократительной функции сердца.

3. Парциальная блокада М-холино- и бета-адренорецепторов сердца нарушает соотношение и сбалансированность нейроэффекторных воздействий на миокард, что усугубляет течение его обратимой ишемии. Последнее свидетельствует об адаптивной роли нейромедиаторов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также соотношения и сбалансированности их содержания в сердце в условиях обратимого локального нарушения коронарного кровотока. Это служит основанием для разработки методов фармакологической коррекции (но не блокады) регулирующих воздействий на миокард при его транзиторной ишемической альтерации.

1 Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова Поступила 5/IV 1979 г.

Ф. Ф. ԼԻՏՎԻՑԿԻ, Յու. Մ. ՄԵԴՎԵԴԵՎ, Մ. Ա. ԱԿՍՅՈՒԿ, Ա. Վ. ՊԼԵՇԱՆՈՎ

ՍԻՄՊԱԹԻԿ ԵՎ ՊԱՐԱՍԻՄՊԱԹԻԿ ՆԵՅՐՈԷՖԵԿՏՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՌՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ՎՐԱ ՆՐԱ ԴԱՐՁԵԼԻ ՏԵՂԱՅԻՆ ՍԱԿԱՎԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Հաստատված է, որ սրտի խոլինո- և ադրենոռեցեպտորների մասնակի շրջափակումը խանգարում է սրտամկանի վրա նեյրոէֆեկտոր ազդեցությունների հարաբերությունը և հավասարակշռությունը, որը խորացնում է նրա տեղային դարձելի սակավարյունության ընթացքը։

P. F. Litvitski, Yu. M. Medvedev, M. A. Aksyuk, A. V. Pleshanov

Significance of Balanced Sympathetic and Parasympathetic Neuroeffector Effect on the heart in Conditions of Reverse Local Ischemia

Summary

It is established that the partial block of M—cholino and β-adrenoreceptors of the heart disturbs the correlation and the balance of neuro-effector influences of the myocardium, which intensifies the development of local reverse ischemia.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амосов М. Н.* Регуляция жизненных функций и кибернетика. Киев, Наукова думка, 1964. 2. *Анохин П. К.* Очерки по физиологии функциональных систем. М., Медицина, 1975. 3. *Крыжановский Г. Н.* Патологическая физиология и эксперим. терапия, 1977, 5, 33—41. 4. *Литвицкий П. Ф.* В кн.: «Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии». Тезисы всесоюзного симпозиума. Душанбе, 1978, 159—162. 5. *Литвицкий П. Ф.* В кн.: «Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства». Тезисы докл. II Всесоюзного симпозиума. М., 1978, 298—299. 6. *Райскина М. Е.* Биохимия нервной регуляции сердца. М., Медицина, 1962. 7. *Хитров Н. К., Свистухин А. И.* Патологическая физиология и эксперим. терапия, 1975, 2, 21—25. 8. *Шпак Л. В.* Кардиология, 1978, 7, 62—67. 9. *Фолков Б., Нил Э.* Кровообращение. М., Мир, 1976. 10. *Opie L.* J. Physiology (London), 1965, 180, 3, 529—541.