

УДК 616.036.882—08—092.9.821—086

В. В. ЛОБОВ, А. Н. БЫХОВЦЕВ

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Изучение регуляции сердечно-сосудистых реакций, выполняющих согласующую роль в межсистемных взаимоотношениях и лимитирующих адаптационно-приспособительные возможности организма при терминальных состояниях, остается областью интенсивных исследований [4]. В организации деятельности сосудодвигательного центра принимают участие, главным образом, норадреналин, серотонин и холинергические механизмы [2, 3, 6, 8, 10]. В связи с этим и имеющимися данными, что постренимационные изменения кровообращения обусловлены в ряде случаев постишемической патологией центральной нервной системы (ЦНС) [7], целью работы явилось изучение моноаминергических и холинергических механизмов регуляции сердечно-сосудистых реакций в восстановительном периоде после клинической смерти.

Материал и методы. В опытах на собаках, наркотизированных промедолом и нембуталом (10 мг/кг), моделировали 1, 5 и 10-минутную клиническую смерть от обескровливания с последующим оживлением комплексным методом. Регистрировали средндинамическое артериальное давление (ср.АД) ртутным манометром и частоту сердечных сокращений (ЧСС) прибором ВЭК34—05. В группе из 25 животных оценивали значение моноаминергических механизмов ЦНС в регуляции гемодинамики, достаточно хорошо исследованных в условиях нормы [3, 6]. В качестве прекурсора биосинтеза дофамина использовали Д—L—ДОФА (Reanal), модулирующего медиаторный обмен в ЦНС. Препарат вводили внутривентриально (50 мг/кг) в первые минуты рециркуляции, либо через одни сутки постренимационного периода. В другой группе из 48 животных применяли L-триптофан (Reanal), легко, как и ДОФА, проникающий через гематоэнцефалический барьер и являющийся предшественником серотонина в ЦНС [1]. По данным [11], последний является не только одним из транмиттеров центральной регуляции гемодинамики, но может и прямо как фармакологическое вещество влиять на уровень ср. АД. Препарат вводили внутривенно (50 мг/кг) в те же сроки, что и ДОФА. В следующей группе

из 35 собак изучали холинергическую медиаторную систему, реализующую как прессорные, так и депрессорные реакции кровообращения [3, 12]. Применяли центральный М-холинолитик амизид. Для достижения пролонгирующего эффекта его вводили внутривенно (1 мг/кг) в первые мин рециркуляции и внутримышечно (2 мг/кг) через 15 мин, на 1 и 3-ьи сут. после реанимации. Контрольные животные подвергались тем же воздействиям, что и подопытные, за исключением кровоостановки и оживления. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрического и непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение. Введение ДОФА животным приводит в первые 2 час после 5-минутной остановки кровообращения к более выраженному снижению уровня ср. АД и увеличению ЧСС, чем у собак без фармакологической нагрузки. Максимальные различия гемодинамических параметров характерны к концу 1-го час постреанимационного периода (соответственно на 20,9 и 39,0% при $P < 0,05$). Применение препарата через 1 сут после 1-минутной клинической смерти вызывает однотипное с контролем повышение ср. АД и ЧСС (табл. 1), связанное с β -адреномиметическим эффектом [11]. Известно, что образующийся из ДОФА на периферии дофамин при действии на сосуды вызывает не гипо-, а гипертензию [1]. У животных, перенесших 5-минутную клиническую смерть, применение препарата через 1 сут сопровождается лишь тенденцией к возрастанию ср. АД и тахикардией, указывающих на относительную сохранность синтетической способности симпато-адреналовой системы (САС) при непродолжительных сроках остановки кровообращения в организме. Введение же ДОФА после 10-минутной клинической смерти не только не оказывает гипердинамическое действие, а даже снижает ср. АД (на 13,9%; $R_{кз} = 0,05$). Гипотензивное действие обусловлено центральным эффектом препарата при α -адреностимуляции, осуществляемой норадреналином [1, 10]. Следовательно, при усугублении тяжести постреанимационных повреждений ЦНС нарушается синтетическая способность САС, обусловленная снижением активности ферментов биосинтеза моноаминов. Это подтверждается данными [9] об угнетении обмена катехоламинов в постшемическом периоде. Динамика сердечно-сосудистых реакций в ответ на введение ДОФА обусловлена не его периферическим эффектом через одни сут после 10-минутной остановки кровообращения, а централизацией регуляторных влияний головного мозга в условиях неэффективного функционирования периферических аппаратов вегетативной нервной системы, что согласуется с рабочей концепцией [5].

Введение триптофана контрольным собакам приводит через 1—2 час к выраженному увеличению ср. АД и ЧСС (табл. 1). Гипертензивный эффект может быть обусловлен серогонинергической стимуляцией вазопрессина через селективный S_2 -рецепторный механизм [8]. Применение препарата в первые мин рециркуляции после 1-минут-

Таблица 1

Влияние биогенных моноаминов на артериальное давление и частоту сердечных сокращений через 1 сут после остановки кровообращения различной длительности ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных	Первые сутки постреанимационного периода					
		фон	5 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
				D-L-ДОФА			
Ср. АД. мм рт. ст.	K	101±6	109±5	111±5	112±6	117±7Δ	122±7Δ
	I	93±7	102±9	97±9	91±7	106±6	110±9Δ
	II	95±5	97±6	95±7	96±6	98±4	103±5
	III	94±14	95±15	95±9	88±10	87±12	81±14Δ
ЧСС, мин ⁻¹	K	75±4	80±5	102±11Δ	106±11Δ	104±8Δ	108±6Δ
	I	103±13	122±18	126±15Δ	153±8Δ	146±6Δ	142±11Δ
	II	115±4	117±7	142±12Δ	143±8Δ	149±10Δ	139±11
	III	138±8	143±10	142±15	146±14	159±8	145±10
				L-триптофан			
Ср. АД. мм рт. ст.	K	96±4	100±5	108±4Δ	113±3Δ	120±7Δ	118±5Δ
	I	89±6	85±5	94±7	102±6Δ	103±5Δ	93±4
	II	79±3	83±4	87±5	91±5Δ	94±8	88±8
	III	94±7	98±6	106±6	108±7	112±7	107±7
ЧСС, мин ⁻¹	K	76±5	81±5	83±7	99±8Δ	105±11Δ	110±11Δ
	I	125±8	128±6	141±10	145±9Δ	156±11Δ	169±12Δ
	II	134±9	126±7	124±8	133±8	147±4	167±6Δ
	III	139±9	133±7	145±9	151±12	152±10	167±9Δ

Примечание. K—контроль, I, II и III—соответственно 1-, 5- и 10-минутная клиническая смерть. Треугольниками обозначены достоверные различия ($P \leq 0,05$) между опытными и исходными данными. Количество животных в группах от 7 до 9.

вой остановки кровообращения не вызывает изменений ср. АД (как и у собак без введения триптофана) при увеличении ЧСС через 1—2 час. В случаях удлинения клинической смерти до 5 мин фармакологическая нагрузка приводит через 1 час к снижению ср. АД на 28,9% ($P < 0,05$), сохраняющемся при более выраженной тахикардии до конца периода наблюдения. Можно полагать, что положительное хронотропное действие триптофана на миокард связано со стимулирующим эффектом на гипоталамогипофизарно-надпочечниковую систему. Однотипная ответная реакция на препарат отмечается в первые час и после 10-минутной остановки кровообращения.

Введение триптофана через 1 сут собакам, перенесшим 1-минутную клиническую смерть, вызывает как и в контроле увеличение ср. АД и ЧСС, свидетельствующее об относительно нормальном функционировании серотонинергических механизмов в ЦНС. Такая же динамика ср. АД характерна при увеличении остановки кровообращения до 5 мин (табл. 1). Вместе с тем, удлиняется латентный период возникновения тахикардии. Применение триптофана через 1 сут после 10-минутной клинической смерти не вызывает изменений ср. АД ($P > 0,5$) при имеющейся тенденции к увеличению ЧСС к концу 2-го час последствия препарата. Таким образом, серотонинергические механизмы, осуществляющие гемодинамический контроль, нарушаются только при выраженных постреанимационных повреждениях ЦНС. Сохранение же тахикардии указывает на высокую компенсаторную устойчивость сосудодвигательного центра при терминальных состояниях.

Применение у собак контрольной группы амизила, угнетающего холинорецепторы ретикулярной формации и экстрапирамидной системы [1], вызывает уже в первые мин прессорную реакцию (табл. 2). Последняя сохраняется на протяжении всего периода наблюдения и сопровождается закономерной тахикардией, обусловленной периферическим антропиноподобным эффектом М-холинолитиков [1]. При этом не исключено возбуждение ганглионарных Н-холинореактивных структур, сопровождающееся симпатической импульсацией и повышением ср. АД. Применение препарата после 1-минутной остановки кровообращения приводит к более выраженному возрастанию ср. АД и ЧСС, чем у собак без введения амизила, только в первые мин рециркуляции. В позднем постреанимационном периоде прессорная реакция сменяется депрессорной с сохранением тахикардии на высоком уровне. Введение амизила животным, перенесшим 5-минутную клиническую смерть, вызывает уже разнонаправленные реакции ср. АД и ЧСС (особенно, через 1 час рециркуляции, когда на фоне снижения кровяного давления на 14,2%, ЧСС возрастает на 66,7%). При увеличении продолжительности остановки кровообращения до 10 мин уровень ср. АД в постреанимационном периоде не отличается от одноименного показателя у собак без проведения фармакологической нагрузки. Однако это сопровождается более выраженной тахикардией, как и в других экспериментальных группах.

Таблица 2

Влияние амизила на артериальное давление и частоту сердечных сокращений в восстановительном периоде после остановки кровообращения различной длительности ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных	Исходные данные	Постреанимационный период				
			5 мин	30 мин	60 мин	1 сут	3 е сут
Ср. АД. мм рт. ст.	К	94 \pm 5	118 \pm 7 Δ	104 \pm 6	108 \pm 4 Δ		
	I (p)	106 \pm 3	132 \pm 2 Δ	107 \pm 4	102 \pm 5	92 \pm 3 Δ	108 \pm 4
	I (p+a)	91 \pm 5	154 \pm 5 Δ^*	106 \pm 4 Δ	94 \pm 4	89 \pm 6	88 \pm 5 $*$
	II (p)	112 \pm 2	147 \pm 2 Δ	118 \pm 2 Δ	113 \pm 2	94 \pm 4 Δ	101 \pm 6
	II (p+a)	97 \pm 4	143 \pm 8 Δ	113 \pm 4 Δ	97 \pm 6 $*$	86 \pm 5	106 \pm 8
	III (p)	113 \pm 2	149 \pm 3 Δ	122 \pm 2 Δ	106 \pm 3 Δ	87 \pm 5 Δ	102 \pm 9
ЧСС, мин ⁻¹	III (p+a)	99 \pm 4	145 \pm 11 Δ	127 \pm 4 Δ	101 \pm 7	87 \pm 6	94 \pm 8
	К	75 \pm 6	181 \pm 12 Δ	164 \pm 7 Δ	157 \pm 7 Δ		
	I (p)	63 \pm 3	72 \pm 3 Δ	78 \pm 5 Δ	92 \pm 6 Δ^*	100 \pm 9 Δ	101 \pm 8 Δ
	I (p+a)	67 \pm 6	163 \pm 14 Δ^*	155 \pm 6 Δ^*	163 \pm 7 Δ	148 \pm 7 Δ^*	122 \pm 11 Δ
	II (p)	65 \pm 3	103 \pm 4 Δ	99 \pm 3 Δ	102 \pm 4 Δ	121 \pm 8 Δ	101 \pm 7 Δ
	II (p+a)	69 \pm 4	197 \pm 6 Δ^*	167 \pm 6 Δ^*	170 \pm 6 Δ^*	165 \pm 9 Δ^*	151 \pm 11 Δ^*
III (p)	69 \pm 3	126 \pm 4 Δ	117 \pm 4 Δ	127 \pm 4 Δ	145 \pm 9 Δ	145 \pm 7 Δ	
III (p+a)	75 \pm 7	168 \pm 7 Δ^*	157 \pm 6 Δ^*	150 \pm 7 Δ^*	135 \pm 6 Δ	118 \pm 9 Δ^*	

Примечание. К—контроль, I, II и III—соответственно 1-, 5- и 10-минутная клиническая смерть; p—реанимация, а—амизил. Треугольниками обозначены достоверные различия ($P \leq 0,05$), между опытными и исходными данными, звездочками—между показателями в группах «р» и «р+а». Количество животных в группах от 8 до 10.

Таким образом, холинергические, как и моноаминергические механизмы регуляции сердечно-сосудистых реакций, остаются относительно сохранными при увеличении длительности предшествующей остановки кровообращения и модулируются степенью тяжести постреанимационных повреждений ЦНС. Вероятно, что для гемодинамических параметров эволюционно сложились жесткие рамки допустимых колебаний, определяющиеся их существенным моментом в аспекте сохранения жизни индивидуума. Нарушения качества регулирования сердечно-сосудистых реакций свидетельствуют об относительной устойчивой организации в ЦНС стабилизирующих систем кровообращения после оживления организма.

Омский медицинский институт им. М. И. Калинина

Поступила 14/IX 1989 г.

Վ. Վ. ԼՈՐՈՎ, Ա. Ն. ԲԻԽՈՎՑԵՎ

ՄԻՐՏ-ԱՆՈՔԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԿԱՆՈՆԱՎՈՐՄԱՆ ՄՈՆՈԱՄԻՆԵՐԳԻԱԿԱՆ ԵՎ ԽՈՒՆԵՐԳԻԱԿԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎՈՒԹՅԱՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԿԱՆԳԻՑ ՀԵՏՈ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձում ցույց է տրված, որ շների մոտ 1,5 կամ 10-րոպեանոց շրջանառության կանգից հետո սիրտ-անոթային ռեակցիաները հսկող մոնոամիներգիական և խոլիներգիական մեխանիզմները մոդուլացվում են կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) հետվերականգնողական վնասվածքների ծանրության աստիճանով: Կարգավորման որակի խանգարումները վկայում են օրգանիզմի վերականգնանալից հետո ԿՆՀ հեմոդինամիկան կայունացնող համակարգերի համամատարար կայուն կազմակերպման մասին:

V. V. Lobov, A. N. Bykhovtsev

Monoaminergic and Cholinergic Mechanisms of Cardiovascular Reactions Regulation After Circulatory Arrest of Different Duration

Summary

It is shown that in experimental dogs after 1, 5 or 10 minutes arrest of circulation the monoaminergic and cholinergic mechanisms controlling the cardiovascular reactions are modulated according to the degree of gravity of postreanimative affections of the central nervous system. The disturbances of the quality of regulation testify to the comparative stability of the organization in central nervous system, stabilizing hemodynamical system after resuscitation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков С. В. Нейрофизиология. Л., Медицина, 1982, 384. 2. Бакаваджян О. Г. Физиол. журн. СССР, 24, 5, 602—608. 3. Исаков И. И. Артериальные гипертонии (клинико-экспериментальный анализ). Л., Медицина, 1983, 200. 4. Лемус В. Б. Центральная регуляция кровообращения при травмах и кровопотере. Л., Медицина, 1983, 224. 5. Насонкин О. С. Итоги и перспективы развития современной реаниматологии. Мат. межд. симп., М., 1986, 79. 6. Теплов С. И. Нейрогенная регуляция кровоснабжения сердца и головного мозга. Л., Наука, 1980, 132. 7. Трубина И. Н., Волков А. В.

Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1976, 82, 7, 787—789. 8. Brownfield M. S., Greathouse J., Lorens S. A. et al. Neuroendocrinology, 1988, 47, 4, 277—283. 9. Cvejić V., Micic D. V., Mrsulja B. B. Acta biol. Yugosl., 1984, 20, 109—115. 10. Jong W. Beta-adrenoreceptors blocking agents. New York, 1976, 35—43. 11. Freed C. R., Echiren H., Bhaskaran D. Life Sci., 1985, 37, 19, 1783—1793. 12. Ponte J., Sadler C. L. J. Physiol. (Gr. Brit.), 1985, 358, 98.

УДК 612.13.213.171.1.176

В. Э. КУДРЯШЕВ, Ю. В. БЕЛЕЦКИЙ, С. Ф. ЛЕОНОВА

НЕИНВАЗИВНЫЕ КРИТЕРИИ АНАЭРОБНОГО ПОРОГА В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ (Сравнительная информативность). Сообщение I.

Для выявления начала увеличения лактата крови (возникновение анаэробного порога—АП) при нарастающих динамических физических нагрузках используют различные неинвазивные критерии [5, 7, 8].

У здоровых появление АП филогенетически обусловлено переходом на анаэробные источники энергообеспечения при средних и больших нагрузках [5]. При патологии миокарда или клапанов сердца АП отражает лактоацидоз в результате декомпенсации сердечного выброса [8].

Настоящая работа посвящена сравнению преимуществ различных неинвазивных критериев выявления АП для оценки функции центральной гемодинамики у больных пороками сердца.

Материал и методы. Исследовано 132 больных митральными и аортальными пороками сердца и 17 здоровых людей. Из больных описаны только те, у которых выявлены описанные ниже критерии АП—59 человек: митральные пороки I—II групп—14, III—IV—16, комбинированный аортальный порок с преобладанием стеноза—18 и недостаточности—11. У всех больных отмечалась выраженная недостаточность кровообращения (не менее II Б ст.), зависимость клинического статуса от кардиотоников и диуретиков, мерцательная аритмия при митральном пороке (22 чел.). Практически у всех больных установлен ревматический генез клапанной болезни, диагнозы верифицированы при хирургической коррекции клапанов, выполненных в отделении хирургии (зав. проф. Б. В. Шабалкин).

Всем исследуемым проведен многоступенчатый тредмил-тест по разработанной программе [1, 3]: ходьба со скоростью от 1,5 до 5,4 км/час, соответствующими углами подъема и периодами восстановления после каждой ступени. С помощью кардио-пульмонального комплекса ЭРГООКСИСКРИН («Эрих ЭГЕР», ФРГ) измеряли минут-