

снижение сократительной функции ЛЖ, уменьшал выраженность изменений КДДЛЖ, скорости расслабления миокарда и в целом способствовал стабилизации основных гемодинамических параметров.

Результаты клинических исследований милдроната представлены в таблице. При сравнении результатов ВЭМ-теста у больных 2-й группы (I—II ФК стенокардии) в контроле и после однократного внутривенного введения 250 мг милдроната отмечено достоверное увеличение всех показателей:  $W_{\text{макс}}$ ,  $W_0$ , ЧСС, систолического АД в ходе нагрузки ( $AD_c$ ), ИР, ИАМ к физической нагрузке;  $AD_{\text{кон}}$  не увеличивалось. Сравнительные результаты ВЭМ-теста у больных 2-й группы (III ФК стенокардии) при применении той же дозы милдроната свидетельствовали о тенденции к улучшению гемодинамических показателей по сравнению с исходными величинами. Однако данные, полученные в этой группе больных, недостоверны.

Таким образом, результаты клинического испытания милдроната подтвердили положительное его влияние на коронарный кровоток. Данные о различном влиянии милдроната у больных 1-й и 2-й групп могут быть объяснены следующим. Установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью стенокардии и морфологическими изменениями в стенке коронарных артерий: более высокий ФК обусловлен более выраженным стенозом коронарных артерий за счет их атеросклеротического поражения и снижения эластичности сосудистой стенки [2, 3]. По нашим данным, именно у больных со стенокардией I—II ФК получен выраженный положительный эффект при однократном введении милдроната. У больных со стенокардией III ФК выраженный эффект отмечен только при длительном применении препарата. Эти исследования проведены у больных с частыми приступами стенокардии напряжения. Милдронат назначали в дозе 250 мг парентерально 2 раза в неделю. Спустя 1—2 нед от начала лечения милдронатом частота присту-

пов стенокардии у 10 больных сократилась с 15—20 до 6—7 в сутки, у 2 приступы прекратились. С отменой милдроната состояние всех больных возвратилось к исходному. Результаты, полученные в этой группе больных, вероятнее всего, обусловлены не только увеличением коронарного кровотока, но и улучшением метаболизма миокарда.

Таким образом, как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях выявлены регуляторный, протекторный и лечебный эффекты милдроната, обусловленные его способностью увеличивать коронарный кровоток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов А. В., Лобзева В. И., Тимофеева Т. А. // Кардиология.— 1983.— № 9.— С. 65—69.
2. Сидоренко Б. А., Лупанов В. П., Савченко А. П. и др. // Тер. арх.— 1985.— № 9.— С. 9—14.
3. Смольяников А. В., Набдачина Т. А. // Вопросы патологической анатомии и патогенеза коронарной недостаточности.— М., 1963.— С. 247.
4. Barnish I. T., Gross P. E., Danilewicz I. C. et al. // J. med. Chem.— 1981.— Vol. 24.— P. 399—404.
5. Corr P. B., Gross R. W., Sobel B. E. // Circulat. Res.— 1984.— Vol. 55.— P. 135—154.
6. Katz A., Messeneo F. C. // Ibid.— 1981.— Vol. 48.— P. 1—16.
7. Korb H., Hoeff A., Hunneman D. H. et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.— 1984.— Vol. 327.— P. 170—174.

Поступила 23.02.90

#### EXPERIMENTAL AND CLINICAL EXAMINATION OF CORONARY CIRCULATION DURING MILDRONATE USE

V. I. Savchuk, E. B. Novikova, E. V. Zhemerikina, V. I. Lobzeva, E. O. Seregin

Summary. In experiments on dogs, application of the cross-over circulation method revealed that mildronate increased coronary blood flow due to active coronary dilation. In experiments on cats, a cardioprotective effect of mildronate was found, which prevented the development of acute ischemic heart failure by stabilizing the major hemodynamic parameters. Clinical studies of patients with Functional Classes I—III angina provided evidence for positive effects of mildronate on coronary blood flow.

© В. И. КОБРИН, 1991

УДК 616.12-009.3-092-02:615.832.9]-092.9

В. И. Кобрин

#### СПОНТАННАЯ ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Кафедра нормальной физиологии (зав.— проф. В. М. Смирнов) II ММИ им. Н. И. Пирогова

Известно, что снижение температуры тела и сердца ниже 28 °С приводит к возникновению фибрилляции желудочков сердца [1, 4]. Полагают, что одной из причин возникновения фибрилляции являются метаболические сдвиги, в частности накопление молочной кислоты и других кислых метаболитов, температурная асимметрия

левого и правого желудочков и связанная с этим дисперсия по рефрактерности [1, 2]. Опыты на изолированных полосках миокарда показали, что со снижением температуры происходит падение мембранного потенциала, торможение активности натриевого насоса, что сопряженно вызывает повышение внутриклеточной концентрации каль-

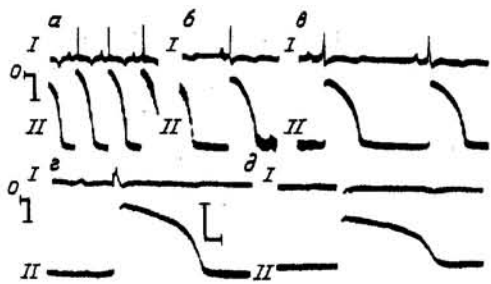


Рис. 1. Трансмембранные потенциалы клеток миокарда левого желудочка морской свинки при гипотермии.

а — 37 °С; б — 30 °С; в — 25 °С; д — 17 °С. I — ЭКГ; II — потенциал действия. Калибровка: 50 мВ, 100 мс.

ция [3, 4]. В то же время в опытах на интактном сердце установлена высокая стабильность параметров потенциала покоя и потенциала действия в широком диапазоне температур от 37 до 20 °С [2]. При этом было показано, что спонтанная фибрилляция желудочков сердца не возникает. Эти исследования послужили основанием для изучения процесса спонтанной фибрилляции желудочков сердца при гипотермии, так как данные подобного рода в литературе отсутствуют.

### Материал и методы

Проведено 27 острых опытов на морских свинках обоего пола массой 300—350 г. Все опыты выполнены под гексеналовым наркозом (100 мг на 1 кг массы животного), для релаксации скелетной мускулатуры использовали тубокурарин в дозе 5 мг. Все опыты проведены на искусственном дыхании. Для охлаждения животное помещали в кювету со льдом и проточной водой. Трансмембранные потенциалы клеток сократительного миокарда левого и правого желудочков регистрировали с помощью методики «плавающих» микроэлектродов. Использовали стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 0,4 мкм, заполненные 3 М раствором хлорида калия, и сопротивлением постоянному току 40—50 мОм. Синхронно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и непрерывно контролировали ректальную температуру с помощью ртутного термометра. Запись электрической активности целого сердца и отдельных клеток производили с экрана биоанализатора УМ-62А с помощью кинокамеры МГ-4-1 (Венгрия). Фибрилляцию вызывали нанесением на сердце электрических стимулов с увеличивающейся частотой. Длительность импульсов составляла 2 мс, амплитуда — 20 В. Стимулы подавали с помощью коаксиального электрода ТЕ-1 и стимулятора ЭСЛ-2 с трансформаторным выходом.

### Результаты и обсуждение

Наиболее четкой реакцией сердца на снижение температуры тела было замедление ЧСС при всем диапазоне температур вплоть до остановки сердца при ректальной температуре 15—16 °С. Ни в одном из опытов общее охлаждение организма не привело к возникновению фибрилляции желудочков.

На рис. 1, а—д приведены примеры записи трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов левого желудочка в процессе охлаждения. Видно, что общее охлаждение не вызывает достоверных изменений потенциалов покоя вплоть до 20 °С, в то же время амплитуда потенциала действия уменьшается, при этом снижается овершут и увеличи-

вается длительность потенциала действия, причем ее изменения имеют частотно-зависимый характер. Дальнейшее снижение температуры до 17—15 °С приводит к выраженным изменениям и потенциала покоя. При сравнительном исследовании трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов правого и левого желудочков сердца установлено их различие (рис. 2). При одной и той же ЧСС продолжительность потенциала действия клетки правого желудочка меньше, чем продолжительность потенциала действия клетки левого желудочка. В большей степени снижены также величина мембранного потенциала и амплитуда потенциала действия. В контроле при нормальной температуре различий в величинах трансмембранных потенциалов клеток правого и левого желудочков не наблюдается. Таким образом, при охлаждении различия в параметрах трансмембранных потенциалов левого и правого желудочков возникают при температуре ниже 20 °С, при этом, как показано в работе [2], резко возрастает пороговое значение раздражающего тока, необходимого для возникновения фибрилляции. Вполне вероятно, что этим объясняется отсутствие спонтанного возникновения фибрилляции у морских свинок при охлаждении.

При навязывании более частого ритма, чем исходный, и температуре тела 25 °С выявлено, что усвоение ритма стимуляции происходит с большим трудом, при этом длительность потенциала действия колеблется в широких пределах и не устанавливается на стационарном уровне. Эта нестабильность позволяет моделировать процесс фибрилляции при низкой температуре.

На рис. 3 видно, что плавное повышение частоты стимуляции желудочка сердца морской свинки при температуре 25 °С приводит к асинхронному возбуждению исследуемой клетки, в которой появляются потенциалы действия различной конфигурации и амплитуды. Деполаризация клеточной мембраны незначительна (5—7 мВ), в контроле при нормальной температуре тела деполаризация клеточной мембраны в момент возникновения фибрилляции достигает 25—35 мВ. Частота генерации потенциалов действия также значительно ниже, чем при фибрилляции у животных с нормальной температурой тела.

Восстановление синусового ритма сопровождается длительной преавтоматической паузой до

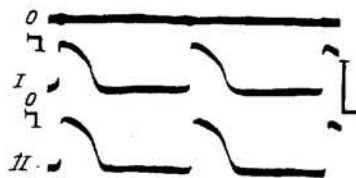


Рис. 2. Трансмембранные потенциалы клеток сократительного миокарда правого (I) и левого (II) желудочков сердца морской свинки при глубокой гипотермии (t 18 °С).

Верхняя кривая — ЭКГ. Калибровка: 100 мВ, 400 мс.

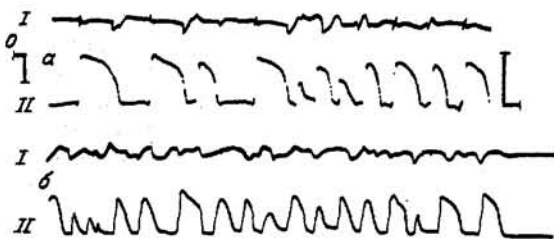


Рис. 3. Трансмембранные потенциалы клеток сократительного миокарда желудочков сердца морской свинки при фибрилляции ( $t$  25 °С).

а-б — непрерывная запись. I — ЭКГ, II — потенциал действия. Калибровка: 100 мВ, 200 мс.

15 с, что связано со сниженной функцией атриовентрикулярного узла при низких температурах [4].

Таким образом, эксперименты показали, что в условиях гипотермии возникновение режима асинхронного возбуждения клеток миокарда становится возможным при действии сильного раздражителя или плавном повышении частоты стимуляции. Замедленный выход параметров трансмембранных потенциалов на стационарный уровень при повышении частоты стимуляции в условиях гипотермии и значительные колебания длительности потенциалов действия создают повышенную гетерогенность по длительности потенциалов действия, т. е. условия для возникновения фибрилляции [1, 2, 4]. Деполяризация клеточных мембран при фибрилляции в условиях гипотермии

значительна, что может быть связано с фрагментацией миокарда на более крупные участки, о чем свидетельствует небольшое количество низкоамплитудных потенциалов при фибрилляции. В то же время фрагментация миокарда на крупные участки значительно облегчает синхронизацию возбуждения и спонтанное прекращение фибрилляции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнер Э. Н. // Успехи физиол. наук.— 1982.— Т. 13, № 3.— С. 100—119.
2. Кобрин В. И., Жиров Ю. Н., Курятников Д. Б. // Пат. физиол.— 1987.— Вып. 1.— С. 34—35.
3. Круглов В. С., Руткевич С. М., Мархасин В. С. // Клеточные механизмы регуляции сократимости миокарда.— Свердловск, 1974.— С. 150—170.
4. Покровский В. М., Шейх-Заде Ю. Р., Воверейдт В. В. Сердце при гипотермии. М., 1984.

Поступила 14.12.89

#### SPONTANEOUS VENTRICULAR DEFIBRILLATION IN HYPOTHERMIA

V. I. Kobrin

**Su m m a r y.** 'Floating' microelectrodes were used to examine the transmembrane potentials of left and right ventricular cardiomyocytes in the guinea pig exposed to deep cooling. In the wide range of temperatures (37 to 20 °C), the transmembrane potentials did not substantially change, no fibrillation occurred. There may be a spontaneous reversible ventricular fibrillation in hypothermia where asynchronous excitation of myocardial cells occurs during cell membrane depolarization, which is essentially less than at normal body temperature.

© О. Д. ОЛЕЙНИКОВ, В. В. АЛАБОВСКИЙ, 1991

УДК 616.12-008.46-036.11-02:616.12-089.168-06]-07

О. Д. Олейников, В. В. Алабовский

#### О ПРИЧИНАХ НАРУШЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПОСЛЕ КАРДИОПЛЕГИИ

Кафедра биохимии (зав.— проф. В. В. Алабовский) Воронежского медицинского института им. Н. Н. Бурденко

Основной причиной острой сердечной недостаточности после операций на открытом сердце является нарушение функции кардиомиоцитов. Это может происходить в результате обширной травмы сердца, повреждения проводящей системы, травмы коронарных сосудов, перегрузки миокарда и др. Другая причина связана с изменением состава крови во время работы аппарата искусственного кровообращения (АИК). При этом в плазме крови увеличивается содержание гемоглобина и билирубина, молочной и пировиноградной кислот, мочевины, адреналина, норадреналина, ацетилхолина и вазопрессина, снижаются коллоидно-осмотическое давление, рН крови, изменяются концентрации ионов натрия, калия, кальция и магния [2, 3, 5, 7—9]. Такая кровь, поступая в коронарные сосуды сразу после кардиopleгии,

по-видимому, может вызывать нарушение сократительной функции сердца. Однако до настоящего времени неизвестно, как влияют эти изменения на восстановление работы сердца после кардиopleгии. Поэтому, моделируя биохимические изменения крови, наблюдаемые у больных во время искусственного кровообращения (ИК), мы попытались оценить их влияние на восстановление работы изолированного сердца животных во время реперфузии после кардиopleгической остановки миокарда.

#### Материал и методы

Опыты проведены на изолированных сердцах белых крыс ( $n=269$ ) массой 200—250 г. Спонтанно сокращавшиеся сердца, извлеченные у наркотизированных эфиром животных,