ОЛ

На правах рукописи

ПУШКАРЕВ
Борис Георгиевич

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИШЕМИЧЕСКИХ АРИТМИЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЙ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

14.00.16 - патофизиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Иркутск-1997

Работа выполнена в научно-исследовательском институте хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН

Научные консультанты:

Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор ***Г.С. Якобсон***,

доктор медицинских наук ***А.А. Рунович***

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки **А.С. Коган**,

доктор медицинских наук, профессор **Л.И. Корытов**,

доктор медицинских наук **Ю.В. Пархоменко**

Ведущая организация:

Научно-исследовательский институт патологии кровообращения СО РАМН (г. Новосибирск)

Защита состоится "10" июня 1997 г. на заседании диссертационного совета Д 001.41.01 в государственном учреждении "Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН".

(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения "Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН".

(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

Автореферат разослан "30" апреля 1997 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук *Л.Ф. Шолохов*.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

По данным ВОЗ на долю острого инфаркта миокарда приходится 53% смертельных исходов от всех сердечно-сосудистых заболеваний (Б.В. Петровский и др., 1978). Эта цифра остается практически неизменной, несмотря на впечатляющие достижения в области диагностики, изучения пато- и саногенеза, фармакологической и хирургической коррекции ИБС (Р.Г. Оганов, 1996). Частота смертельных исходов при инфаркте миокарда (до 95%) определяется нарушениями ритма сердца (Л.Т. Малая, 1981).

Все существующие концепции аритмогенеза рассматривают патогенез нарушений ритма с позиций местных миокардиальных электрофизиологических изменений. Исходя из концепций создаются и подбираются антиаритмические средства, действие которых направлено на блокирование механизмов, нарушающих ритм сердца. Многие из них предотвращают электролитные изменения в миокарде, ведущие, по представлениям гипотез, к аритмиям. Однако, использование препаратов этого класса зачастую приводит к тяжелым аритмиям. Такое аритмогенное воздействие отмечено у многих антиаритмических средств (В.И. Метелица, 1987; Р.С. Вангели, 1987; И.А. Шамов и др., 1989; А. Абдалла и др., 1990; В.А. Бобров и др., 1991; Н.В. Каверина, 1994; M.S. Stanton et al., 1987; S.C. Somberg, 1984).

Вместе с тем известны публикации о роли центральной нервной системы в возникновении нарушений ритма сердца, внезапной коронарной смерти (Б. Лаун, 1980). Во многих исследованиях прослеживается роль центральной нервной системы в нарушениях ритма при экспериментальном инфаркте миокарда, влияние роста симпатического тонуса на электрическую нестабильность сердца (Б.М. Федоров и др., 1974, 1977; М.Е. Райскина и др. 1980; Л.С. Ульянинский и др. 1980; P.B. Corr et al., 1974, 1978; D.P. Zipes et al., 1975, 1980; P.J. Schwartz et al., 1976, 1976, 1977; V.Elharrar et al., 1977; R.L. Verrier, 1978, 1980, 1982; R. Lazzara et al., 1978).

Существуют известные способы изучения влияния структур головного мозга на трофику, кровоснабжение внутренних органов, на возникновение патологических процессов. Одним из них является метод денервации, деафферентации сердца, частичное исключение структур головного мозга из контура управления, как наиболее эффективный из всех существующих методик (Б.М. Федоров, 1968; З.И. Собиева, 1970, 1979; P.A. Ebert, P.B. Vanderbeek, 1970). Извест-

ны попытки фармакологической денервации сердца (М.Г. Удельнов, 1975; К.И. Цинцадзе, 1982). Экспериментальные данные по денервации сердца позволили применить этот способ для успешного лечения желудочковых аритмий пропранололом в сочетании с препаратами атропинового ряда (С.В. Попов и др., 1988, 1990). Частичную денервацию (плексэктомию) сердца применяют по показаниям в кардиохирургии с одновременным наложением аорто-коронарного шунта, что позволяет улучшить результат прямой реваскуляризации миокарда (M.E. Bertrand и др., 1980; G. Soots и др. 1984; Л.В. Лебедев и др. 1987; Р.А. Азовцев 1988).

Эти исследования можно отнести к попыткам изучения патологии на органном уровне иерархической субординационной структуры организма. Однако, такие методы несовершенны, полностью не изолируют орган от регуляторной функции нервной и других интегративных систем организма, не достигают эффекта его полной децентрализации. Идеальной моделью острого инфаркта миокарда на органном уровне может быть лишь та, при которой орган не имеет взаимосвязи по вертикали с управляющими подсистемами (головной, спинной мозг, эндокринные центры), по горизонтали - с другими рабочими органами.

Таким требованиям соответствует методика биологической кон-сервации сердца при аутоперфузии в условиях консервированного функционирующего сердечно-легочного комплекса (СЛК) (Г.И. Косицкий и др., 1967, 1968; Н.М. Амосов, 1969; А.А. Приймак и др., 1970, 1971; Г.Г. Рожкова, 1979; Э.Ф. Баринов и др., 1979, 1980, 1980; Э.Ф. Баринов, 1984). Однако, использование СЛК, как идеальной модели денервированного сердца для воспроизведения острой ишемии миокарда с целью изучения патогенеза аритмий, фибрилляции желудочков, не проводилось.

Абсолютное исключение всех подсистем управления сердечным ритмом и нагрузка ишемизированного миокарда гемодинамическими тестами сможет однозначно решить вопрос о значении центров вегетативной нервной системы в возникновении ишемических аритмий высоких градаций и фибрилляций желудочков сердца.

Все вышеизложенное дает основание считать актуальными для теории, эксперимента и клиники дальнейшие исследования о возможном механизме аритмий, фибрилляций желудочков сердца.

Цель работы.

Раскрыть центрогенные нервные механизмы возникновения и развития нарушений ритма сердца при острой ишемии миокарда и разработать на этой основе принципы их превентивной терапии.

Задачи исследования.

1. Раскрыть закономерности морфо-функциональных изменений децентрализованного СЛК в динамике его работы in vitro при различных условиях его жизнеобеспечения.

2. Изучить характер сердечной деятельности децентрализованного сердца при воспроизведении острой ишемии миокарда в условиях СЛК.

3. Разработать нагрузочные тесты и исследовать их воздействие на ритмическую деятельность децентрализованного сердца в условиях нарушения коронарного кровообращения.

4. Выяснить механизм развития ишемических аритмий сердца в условиях аноксии головного мозга in vivo.

5. Провести сравнительный анализ возникновения ишемических аритмий сердца у животных на фоне введения различных видов анестетиков.

6. Исследовать закономерности появления ишемических аритмий в условиях улучшения мозгового кровообращения с помощью первичной концентрации курантила в структурах головного мозга.

7. Изучить формирование ишемических аритмий сердца на фоне введения пролактина (ЛТГ).

8. Выяснить роль ГАМКергической системы в генезе ишемических фибрилляций желудочков сердца in vivo.

9. Исследовать значение блокады адрено-, холинергических структур в патогенезе ишемических фибрилляций желудочков сердца in vivo.

Научная новизна.

1. В исследованиях разработаны и применены методы, полностью исключающие из контура управления сердцем структуры головного мозга in vitro и in vivo и сохраняющие показатели жизнедеятельности, близкие к физиологическим с последующим использованием полученного децентрализованного сердца для воспроизведения на нем ОИМ.

2. Управляющие подсистемы организма непосредственно участвуют в патогенезе ишемических аритмий. Моделирование ОИМ на децентрализованном сердце in vitro (Приор. спр. на изобр. № 2392197/12) или in vivo не сопровождается нарушениями ритма сердца.

3. Перевязка ПНВ ЛВА на СЛК в условиях, разработанных гемодинамических нагрузок (Приор. спр. на изоб. № 1738975/

28-13; № 1819323/31-16), позволила исключить предположение об отсутствии аритмий из-за существенного уменьшения работы сердца по пропульсации крови по оставшимся малому и коронарному кругам кровообращения.

4. Методы фармакологического анализа с применением различных фармпрепаратов и их введения в различные сосудистые бассейны позволили выявить широкий диапазон влияния исследуемых анестетиков и других средств опосредовано через центры головного мозга на формирование ишемических аритмий (Авт. св-во на изобрет. № 825077).

5. Комплекс исследований выявил центрогенный механизм ишемических аритмий, фибрилляций желудочков сердца, являющихся функцией структур головного мозга, отражающих, таким образом, острое нарушение коронарного кровообращения.

6. На основании и в подтверждение центрогенного характера ишемических аритмий сердца разработаны эффективные и надежные пути их превентивной терапии. Защита ишемизированного миокарда от фибрилляций желудочков осуществляется фармпрепаратами: 1) опосредовано через структуры головного мозга действующими на ГАМКергическую систему нейронов (Авт. свид. СССР на изобрет. № 1685452); 2) блокирующими эфферентную импульсацию идущую со структур головного мозга на рецепторы сердца (Патент РФ на изоб. № 1805491).

Теоретическая и практическая значимость работы.

В работе выявлена патологическая система, реализующая ишемические аритмии сердца, фибрилляции желудочков. На этой основе установлены принципы их эффективной терапии путем ГАМКергического воздействия на центральную часть сформированной патологической системы или фармакологической блокады эфферентной ее части, реализующую импульсацию адренергических, холинергических структур головного мозга на сердце.

Предложенные способы моделирования трансмуральных и обширных инфарктов миокарда, основанные на предупреждении ишемических фибрилляций желудочков эффективными средствами, позволяют свести к минимуму риск остановки сердца и обеспечивают выживаемость животных для проведения на них хронических опытов (Авт. св-во СССР на изобр. № 1685452, Патент РФ на изобр. № 1805491).

Практическая значимость выполненного исследования заключается также в возможности применения лекарственных

средств, ранее не используемых как антиаритмические. Антиаритмический эффект препаратов связан либо с введением их в комплексе или в определенные сосудистые бассейны.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. При децентрализации сердца in vitro и in vivo не воспроизводятся тяжелые ишемические аритмии и фибрилляция желудочков сердца. Высокая гемодинамическая нагрузка на сердце в этих условиях не провоцирует нарушения ритма.

2. Ключевым механизмом ишемических аритмий является сформированная патологическая система, основными звеньями которой служат афферентная импульсация из очага острой ишемии миокарда в структуры головного мозга, угнетение ГАМКергических тормозных влияний и эфферентная адрено-холинергическая патогенная импульсация на сердце.

3. Улучшение мозгового кровообращения, активация ПРОЛАКТИНергической, особенно ГАМКергической систем организма, изменяют эфферентную импульсацию на ишемизированный миокард, предупреждая тем самым возникновение и развитие тяжелых нарушений ритма и фибрилляций желудочков сердца.

4. Комплексная фармакологическая блокада нервных эфферентных адренергических и холинергических влияний на ишемизированное сердце - один из эффективных путей превентивной терапии аритмий и фибрилляций желудочков.

Внедрение результатов исследований.

Способ гемодинамической нагрузки (способ искусственного кровообращения (I вариант)) внедрен на базе отдела экспериментальной хирургии Института трансплантации органов и тканей РАМН (Москва) и ЦНИЛа Иркутского медицинского института при операциях протезирования шариковых клапанов в аортальную позицию.

Второй вариант способа гемодинамической нагрузки (искусственного кровообращения) внедрен на базе лаборатории экспериментальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН при операциях по ортотопической трансплантации сердца.

Основные материалы диссертации используются для чтения лекций и проведения практических занятий по патофизиологии студентам всех факультетов Иркутского медицинского университета и курсантам Иркутского института усовершенствования врачей.

Метод моделирования ОИМ и способы предупреждения ишемических аритмий внедрены в Туркменском государственном меди-

цинском институте и лаборатории экспериментальной хирургии Института хирургии ВСНЦ СО РАМН.

Апробация работы.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на:

1. Научной конференции Института нормальной и патологической физиологии АМН СССР, Москва, 1971.

2. Всесоюзной конференции по изобретательству в области сердечно-сосудистой патологии, Горький, 1974.

3. II научной конференции межобластного общества патофизиологов Восточной Сибири и Дальнего Востока, Благовещенск, 1975.

4. Совместном заседании областных обществ терапевтов и патофизиологов в г. Иркутске, 1976.

5. Всесоюзном симпозиуме "Компенсаторные и адаптивные процессы в ЦНС", Иркутск, 1977.

6. Всесоюзной конференции по проблеме "Ишемия органов и тканей", Москва, 1978.

7. II Всесоюзном съезде патофизиологов в г. Ташкенте, 1978.

8. Всероссийской конференции рационализаторов и изобретателей по хирургии сердечно-сосудистой системы, Иркутск, 1980.

9. Выездном заседании научного совета по планированию и координации молекулярно-биологических исследований в области медицины АМН и Президиума СО АМН СССР, Иркутск, 1981.

10. Совещании изобретателей и рационализаторов по вопросам диагностики, лечения и реанимации в сердечно-сосудистой хирургии, Иркутск, 1981.

11. Заседании городского общества кардиологов, Иркутск, 1981.

12. V конференции патофизиологов республик Закавказья, Баку, 1982.

13. IV Всесоюзном съезде патофизиологов в г. Кишиневе, 1989.

14. Всесоюзном семинаре при Совете по автоматизации научных исследований Президиума АН СССР, Иркутск, 1989.

15. Итоговых научных сессиях СФ ВНЦХ АМН СССР в Иркутске, 1986, 1989, 1990, 1991.

16. Итоговых научных сессиях НИИХ ВСНЦ СО РАМН в г. Иркутске, 1992 - 1994.

17. I Международном конгрессе по патофизиологии в г. Москве, 1991.

18. Всесоюзном симпозиуме по экспериментальной сердечно-сосудистой хирургии в г. Суздале, 1991.

19. I Конгрессе кардиологов Центральной Азии в г. Бишкеке, 1993.

20. Всесоюзной конференции по патофизиологии боли в г. Москве, 1993.

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста. Состоит из введения, глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 17 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 281 отечественных и 150 зарубежных источников литературы.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ГРУППАМ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ.

Опыты проводились на 248 собаках, 32 кроликах, 48 крысах. Все эксперименты составили три группы:

- Консервация функционирующего сердечно-легочного комплекса в различных условиях его сохранения. Воспроизведение на нем острой ишемии миокарда. Разработка и внедрение различных физиологических тестов нагрузки ишемизированного миокарда в СЛК большим кругом кровообращения реципиента.

- Моделирование ишемических фибрилляций желудочков на организменном уровне в условиях:

а) аноксической гибели структур головного мозга;

б) применения выбранных нами анестетиков, обладающих разнонаправленной фармакодинамикой;

в) улучшения мозгового кровообращения;

г) адаптации организма к экстремальным воздействиям.

- Эффективная превентивная терапия ишемических фибрилляций желудочков сердца на организменном уровне с использованием препаратов:

а) тормозящих гиперактивацию нейронов центров вегетативной нервной системы;

б) обеспечивающих функциональную денервацию сердца.

Объекты и методы, объединенные в первую группу исследований.

Анестезиологическое обеспечение и хирургическая тактика выделения СЛК. Эксперименты ставились на собаках и кроликах.

Собакам за 1 час до операции в/м вводился 2% Sol. Morphini hydrochloridum из расчета 0.25 мл/кг веса или 2% Sol. Promedolum - 0.5 мл/кг. На операционном столе животному в вену на наружной поверхности голени вводился 6.5% р-р амитал-натрия (барбамил) 0.03 г/кг. веса. Животное интубировали и переводили на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) аппаратом РО-2 или РО-3 в режиме полузакрытого контура и умеренной гипервентиляции.

Анестезия, как правило поддерживалась на уровне III_1-III_2. Давление на вдохе +15 - 18 см, на выдохе 0 - 3 см водного столба. Дальнейшее хирургическое вмешательство нами выполнялось с целью получения СЛК и его сохранения по методу Робичека. Демпфирующий сосуд поддерживал перфузионное давление в культе аорты на уровне 70 - 80 мм. рт. ст.

Комплекс готовился к консервации в камере. Катетер для забора крови из правого предсердия вводился через культю непарной вены. Игольчатые электроды для регистрации ЭКГ прикреплялись к перикарду над предсердиями и желудочками (Н.И. Герасименко и др., 1973). Затем СЛК переводился в камеру и помещался в стеклянную емкость с жидкостью. В зависимости от задач эксперимента использовались растворы: физиологический, полиглюкин, желатиноль в разных температурных режимах от 29^0 до 37^0С. Катетер, электроды выносились через верхнюю крышку камеры наружу для забора крови и записи электрокардиограммы. Для консервации СЛК мы пользовались камерами, изготовленными в лаборатории экспериментальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР, а также сконструированной нами. В зависимости от поставленных задач для улучшения реологических свойств крови, до операции выделения СЛК, внутривенно вводились 7-10 $см^3$ реополиглюкина или желатиноля. В опытах по моделированию ОИМ полностью перевязывалась ПНВ ЛВА совместно с одноименной веной. В случае нагрузки СЛК большим кругом кровообращения реципиента использовались два варианта подключения. Первый заключался в использовании СЛК, оставшегося в теле погибшего животного. Второй - изолированного и консервированного для этой цели СЛК.

Устройства и методы консервации СЛК. Органный уровень моделирования острой ишемии миокарда. Тесты нагрузки СЛК большим кругом кровообращения реципиента (использование СЛК в качестве ИСЛ).

Этот пакет устройств и методов решался на уровне десяти рацпредложений и изобретений (заявки на изобретения №№ 1738975/28-13, 1819323/31-16, 2392197/13).

Камера для биологической консервации СЛК собак. В начале исследований мы использовали простое устройство, сконструированное совместно с заведующим лабораторией экспериментальной хирургии Института им. А.В. Вишневского АМН СССР, проф. В.Ф. Портным. Камера выполнялась из органического стекла (рис. 1).

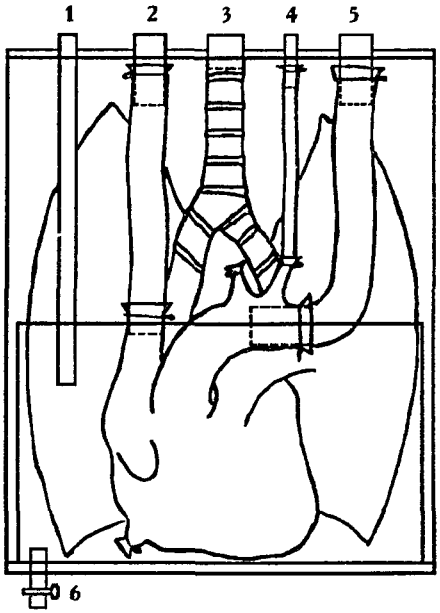

Рис. 1. Принципиальная схема выведения магистральных сосудов СЛК из камеры для его подключения к большому кругу кровообращения реципиента (тест нагрузки СЛК).

Камера была рассчитана на физиологическое обеспечение биологической консервации системы сердце-легкие путем аутоперфузии в условиях принудительного дыхания и подключения СЛК к большому кругу кровообращения реципиента.

Усовершенствованная модифицированная камера для биологической консервации СЛК (рис 2). Камера сконструирована нами на основании выдвигаемых требований и опыта работы с предыдущим устройством[1)]. В конструктивное решение камеры был заложен принцип автономного режима работы, что позволяло транспортировать СЛК в машине скорой помощи.

[1)] Чертежи, техническое решение и изготовление экземпляра проводилось на авиазаводе г. Иркутска-2 Н.Г. Артемьевым.

Камера состояла из двух частей: контейнера, куда помещался СЛК и днища, где размещались нагревательные элементы с приспособлением, позволяющим подавать на систему сопротивлений электрический ток напряжением в 220- и 12 В. Контейнер и днище разделялись поддоном, выполненным из вогнутого листа нержавеющей стали. На поддон наливалась жидкость, которая нагревалась и создавала в контейнере необходимый микроклимат. Электроконтактный термометр, находящийся в контейнере и включенный в систему нагрева, поддерживал в нем постоянную температуру.

Крышка камеры имела штуцера для трахеи и магистральных сосудов СЛК, расположенных также как и в камере первого варианта. На крышке устанавливался манометр для измерения артериального кровяного давления путем соединения с подключичной или плечеголовной артерией через диафрагму. Здесь же располагался резервуар для крови, который соединялся с полой веной СЛК. Трахея с помощью штуцера соединялась с дыхательной магистралью РО-3. В крышку ввинчивались электроды для снятия биопотенциалов сердца. Камера предназначалась для консервации, транспортировки СЛК и изучения функций ишемизированного миокарда.

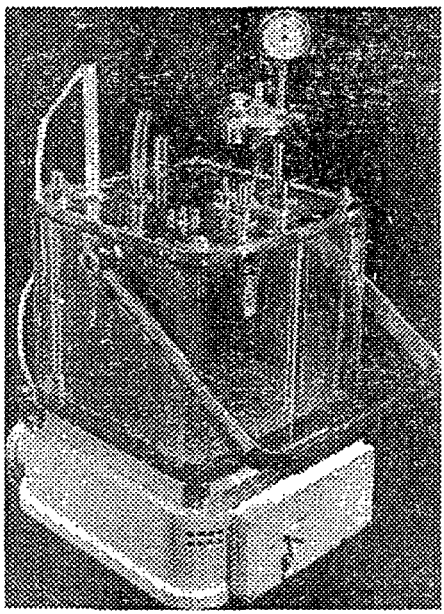

Рис. 2. Усовершенствованная модифицированная камера.

Устройство и методы консервации СЛК кролика. Для решения тех же задач по использованию СЛК собак в качестве модели децентрализованного, денервированного сердца мы изучили возможность

применения СЛК мелких лабораторных животных. Впервые в экспериментальной практике были проведены исследования по выделению СЛК кроликов и их консервации с регистрацией показателей жизнедеятельности комплекса.

Опыты ставились на 22 кроликах весом от 3 до 4 кг. После введения гепарина (0.03 мг/кг) и проведения нейролептаналгезии дроперидолом (0.5 мг/кг) и фентанилом (0.01 мг/кг) с одновременным введением атропина (0.03 мг/кг), кроликам вводился листенон (0.5 мг/кг) и производилась трахеотомия с интубацией трахеи для искусственной вентиляции аппаратом ДП-5.

Техническое решение консервации СЛК кролика предполагало конструирование камеры для поддержания его жизнедеятельности и регистрации с него показателей ЭКГ и взятия крови для определения кислотно-щелочного баланса [1].

Способы изучения функций ишемизированного сердца в изолированном сердечно-легочном комплексе при осуществлении с его помощью общей полной перфузии (искусственного кровообращения) реципиента. Предлагаемые варианты тестов функциональных нагрузок, несколько отличные от ранее описанных, имели отношение к проблеме биологической консервации сердечно-легочного комплекса и искусственного кровообращения. Суть их сводилась к тому, что автономный сердечно-легочный комплекс ориентировался на естественный большой круг кровообращения реципиента. Мы использовали этот метод как тест гемодинамической нагрузки на децентрализованное сердце с острой ишемией миокарда с целью провокации ишемических аритмий высоких градаций, фибрилляции желудочков сердца.

Нами разработаны два способа физиологической нагрузки автономного сердечно-легочного комплекса.

Показателем адекватной перфузии организма реципиента (оптимального физиологического теста нагрузки СЛК) служила 2-3 часовая и более общая полная перфузия. Отработанный метод позволял использовать его как способ нагрузки сердца с ишемизированным миокардом с целью провокации получения фибрилляций желудочков. Метод нагрузки СЛК заявлен на предполагаемое изобретение как "способ искусственного кровообращения" (См. рис. 3).

---

[1] Решение этих задач проводилось совместно с врачом Ю.В. Сосиным.

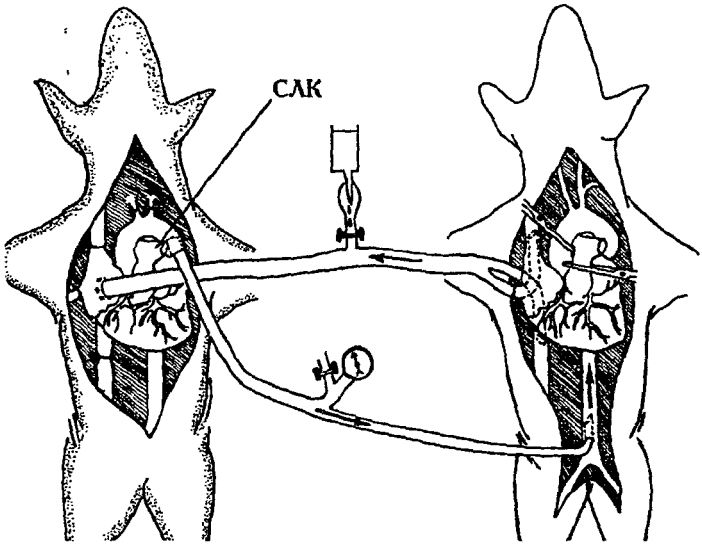

Рис. 3. Способ гемодинамической нагрузки на децентрализованное сердце.

Обеспечение циркуляции крови и ее оксигенации при замене функций сердца и легких реципиента автономным СЛК (второй способ нагрузки СЛК большим кругом кровообращения реципиента)[1].

Целью настоящего предложения являлось обеспечение в эксперименте жизнедеятельности организма автономным сердечно-легочным комплексом в течение 3-4-х часов и более, адекватным в полном объеме кровообращением.

Согласно предложению, поставленная цель достигалась изоляцией сердечно-легочного комплекса донора с помещением его в специально приспособленную камеру для биологической консервации. Затем, системой полых трубок функционирующий комплекс соединялся с большим кругом кровообращения так, что вся венозная кровь реципиента собиралась в правом сердце комплекса, а вся оксигенированная кровь из левого желудочка направлялась в аорту перфузируемого организма.

На рис. 4. изображено осуществление этого способа путем полного сердечно-легочного обхода.

---

[1] Способ разработан совместно с зав. лаб. эксперимент. хирургии Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского проф. В.Ф. Портным и внедрен в его лаборатории.

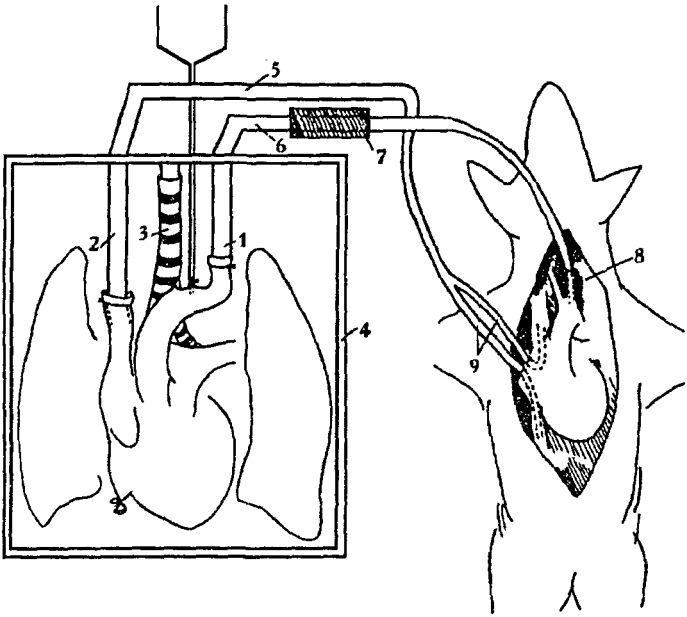

Рис. 4. Способ полного сердечно-легочного обхода.

Способ осуществлялся следующим образом. Подбирались полые трубки из полиэтилена. Магистраль 5, используемая для соединения полых вен реципиента с правым предсердием комплекса, называлась венозной. Магистраль 6, используемая для соединения дуги аорты комплекса с подключичной или с бедренной артерией реципиента, названа артериальной.

Предлагалось два варианта. Первый - одновременно выделялся сердечно-легочный комплекс, помещался в камеру и оперировался реципиент, и готовился к полному сердечно-легочному обходу. Второй - в строгой последовательности производилась биологическая консервация и стабилизация параметров работы комплекса, затем оперировался реципиент.

Объекты и методы второй группы экспериментов.

Методические приемы, используемые в первой группе экспериментов с моделированием острой ишемии на органном уровне с тестами нагрузки, были основными в нашей работе.

Наряду с ними разработан метод воспроизведения исследуемой патологии в условиях гибели структур головного мозга на организменном уровне. К ним также относятся исследования по выявлению

превентивных антиаритмических свойств некоторых анестетиков. Все они составили вторую группу исследований.

Метод моделирования острой ишемии миокарда на фоне аноксической гибели структур головного мозга. В первой серии эксперимента использовались 10 кроликов, которым в условиях в/в наркоза 5% р-ром тиопентала натрия до 3 $см^3$ и принудительного дыхания, продольным разрезом по срединной линии проводилась торакотомия. Левая подключичная артерия канюлировалась катетером, соединенным с ртутным манометром для определения артериального давления. Окклюзировалась плечеголовная артерия. Регистрировалась ЭКГ в трех стандартных отведениях. После гибели животных в разные временные интервалы брался миокард на гистологические и гистохимические исследования.

Во второй серии опытов использовались беспородные собаки, самцы, у которых в условиях наркоза 6.5% р-ром амитала натрия с премедикацией р-ром морфина, по стандартной методике, проводилась срединная торакотомия. Канюлировалась левая подключичная артерия, кровь из которой поступала в демпфирующий сосуд расположенный на высоте 110-120 см. С целью получения аноксической гибели структур головного мозга, функциональной децеребрации, перевязывался дистальный конец левой подключичной и плечеголовная артерии.

Острая ишемия миокарда вызывалась перевязкой ПНВ у выхода ее из ЛВА до окклюзии магистральных артерий, снабжающих головной мозг. При первых аритмических сокращениях лигатура с венечной артерии снималась. Восстанавливался синусовый ритм и проводились действия, вызывающие функциональную децеребрацию. Последующее повторное моделирование острой ишемии миокарда проводилось уже на фоне аноксической гибели структур головного мозга в различные временные интервалы. Были проведены два варианта опытов. В первом через 10-15 минут после перевязки сосудов на фоне острой ишемии головного мозга повторно окклюзировалась ПНВ ЛВА с прилежащей к ней веной. Во втором - моделирование острой ишемии миокарда повторно осуществлялось через 25-30 минут с момента лигирования сосудов, снабжающих головной мозг. У животных снималась ЭКГ во всех трех стандартных отведениях в различные временные интервалы. Наблюдение продолжалось в течение 30 минут с момента повторной окклюзии ПНВ ЛВА.

Методы исследования действий аналгетиков, курантила, пролактина на аритмогенез. Эксперименты, входящие в эту подгруппу, были проведены на организменном уровне по стандартной методике.

После введения в III стадию наркоза различными анестетиками животные интубировались и переводились на принудительное дыхание. Левосторонняя торакотомия производилась по четвертому межреберью слева. После продольной перикардотомии бралась на лигатуру ПНВ ЛВА в верхней ее трети. Эксперименты поделены на три подгруппы.

Животным первой подгруппы сразу окклюзировалась венечная артерия.

Во второй подгруппе окклюзия артерии у собак проводилась через 15-30 минут после внутривенного или внутрикаротидного введения испытуемого фармпрепарата.

Третья подгруппа экспериментов объединила применение различных анестетиков в сочетании с препаратами, входящими во вторую группу.

Все опыты проводились под контролем ЭКГ. Кровь на анализы бралась из полости левого желудочка.

В первую вошли опыты по фармакологическому воздействию на управляющую подсистему и явившиеся продолжением методов аноксической гибели структур головного мозга. Эксперименты проводились на собаках и крысах с моделированием на них острой ишемии миокарда. В качестве анестезиологического пособия применялись различные анестетики с изучением их влияния на ишемический аритмогенез:

1. Эфирного ингаляционного наркоза с премедикацией морфином (0.01 мг/кг) в/м на 10-ти животных.

2. Гексенала и тиопентала натрия (0.02-0.05 г/кг) в/в по 8 на каждый анестетик.

3. Амитала натрия (0.03 г/кг) в/в с премедикацией морфином на 9 собаках.

4. Калипсола (5 мг/кг), вводимого внутриплеврально у 23 животных.

5. Фентанила (0.01 г/кг) с дроперидолом (0.5 мг/кг).

В опытах на 18 крысах использовался эфирный ингаляционный наркоз, релаксация проводилась дитилином (0.002 г/кг).

На 15 - внутрибрюшинно вводился нембутал натрия (0.015 г/кг).

Вторая подгруппа объединила исследования, выявившие антиаритмические свойства препаратов, ранее не используемых для этих целей. Фармпрепараты - курантил, пролактин, лидокаин вводились внутривенно или внутрикаротидно с помощью инфузомата в течение

30 минут перед окклюзией ПНВ ЛВА, при этом выяснялось их влияние на появление и характер ишемических аритмий. Применялись: курантил, одним из основных свойств которого являлось улучшение мозгового кровообращения; лютеотропный гормон (ЛТГ) он же пролактин (ПРЛ)[1] из расчета 5 ед. на 10 кг веса животного. Препарат применялся как адаптоген, свойства которого выявлены исследованиями В.С. Стрижкова (1970).

В третью подгруппу вошли эксперименты по одновременному применению препаратов, влияющих на функциональное состояние структур головного мозга с одновременным использованием средств, улучшающих мозговое кровообращение, адаптивные свойства организма. Эксперименты проводились на 36 беспородных собаках-самцах, опыты по моделированию ОИМ ставились на фоне:

1. Кеталара с внутривенным введением лидокаина.
2. Кеталара с в/в введением лидокаина с пролактином.
3. Кеталара с внутрикаротидным введением курантила.
4. Нейролептаналгезии с внутрикаротидным введением лидокаина с пролактином.
5. Нейролептаналгезии с внутрикаротидным введением дроперидола с фентанилом.

Объекты и методы третьей группы опытов.

При подготовке к исследованиям, составляющим третью группу, по превентивной терапии ишемических фибрилляций желудочков гаммаоксимасляной кислотой (ГОМК) и препаратами В-адрено- Н-М-холино, -ганглио-блокаторами (обзидан, пентамин, атропин) были изменены методы эксперимента. В результате накопленных сведений по исследованиям в первой и второй группах появилась необходимость пересмотра моделирования ишемических аритмий и хода эксперимента. Мы отказались от общепринятой модели использованной в предыдущих опытах и перешли на выработанный и внедренный нами оптимизированный метод эксперимента.

Оптимизация метода по выявлению антифибрилляторных свойств препаратов, ранее не используемых для этих целей. Экспериментальные кардиохирургия и фармакология пользуются моделью острой ишемии миокарда, получаемой окклюзией ПНВ ЛВА в средней или верхней ее трети. Этим методом пользовались и мы при исследовании во второй группе эксперимента. Однако, различия

---

[1] Препарат приготавливался в лаборатории технологии гормональных препаратов и животного сырья ВНИИТКГП Министерства Медицинской промышленности СССР.

в архитектонике сосудов, половой принадлежности, возрасте животных, на фоне применения различных анальгетиков привносят элемент случайности в возникновении фибрилляций желудочков. Разброс в их получении достигал от 20 до 70%. Для получения статистически достоверных результатов требовались исследования на большом количестве животных, объединенных по классической схеме в опытную и контрольную группы.

Неудовлетворенность методом моделирования и ходом эксперимента вынудила нас перевести их в жесткий детерминированный процесс. Для получения 95-100% фибрилляций мы воспользовались выявленными аритмогенными свойствами калипсола (3-5 мг/кг). В условиях наркоза этим препаратом и принудительного дыхания проводилась торакотомия, перикардотомия. На выделенную нисходящую ветвь у места выхода ее из левой венечной артерии накладывалась сосудистая клемма. В результате окклюзии сосуда возникали ишемические аритмии высоких градаций и фибрилляция желудочков в течение 1-6 минут. Снималась клемма, производилась реперфузия миокарда. Проводился массаж сердца, с последующей дефибрилляцией (1-1.5 кВ) и восстановлением синусового ритма. При повторной окклюзии венечной артерии время появления и характер аритмий не менялся. Этот стандартный эффект при повторной перевязке и лег в основу метода.

Предложенный способ изучения защиты миокарда при острой ишемии или лекарственной коррекции ишемических аритмий заключался в постановке контроля и опыта на одном животном. Контролем служила полученная ишемическая аритмия и фибрилляция желудочков с определением характера и времени их возникновения. После дефибрилляции ставился опыт. Проводилась окклюзия венечной артерии в том же месте, но уже на фоне введенных препаратов по выяснению их антиаритмической активности. Сопоставление полученных показателей (ЭКГ, давление в полостях сердца) давало результат эффективной лекарственной защиты миокарда от ишемической фибрилляции желудочков на одном животном.

Статистически вероятностный процесс, лежащий в основе исследования при сопоставлении контроля и опыта по предложенной методике, переводился в жесткий детерминированный. Значительное уменьшение сроков опыта, количества используемых животных ставил этот способ в метод выбора исследований по защите миокарда от фибрилляций желудочков при ОИМ.

В опыте использовались непородистые взрослые собаки (59) обоего пола весом от 5 до 20 кг. Операции проводились только под

калипсоловым наркозом из расчета 3-5 мг/кг веса, миорелаксацией дитилином и принудительным дыханием с помощью аппарата РО-6-03. После левосторонней торакотомии в 4 межреберье и продольной перикардотомии, проводилось рассечение эпикарда в месте выхода левой венечной артерии и деления ее на переднюю нисходящую и огибающую ветви. Под мобилизованную переднюю нисходящую ветвь подводилась сосудистая клемма. Окклюзия артерии вызывала острую ишемию миокарда, через 1-7 минут возникали желудочковые экстрасистолы, переходящие в желудочковую пароксизмальную тахикардию и заканчивающиеся фибрилляцией желудочков. Снималась клемма, восстанавливался коронарный кровоток. Сердце массажировалось, мелковолнистая фибрилляция переводилась в крупноволнистую. Далее проводилась дефибрилляция разрядом в 1-1.5 кВ.

После восстановления синусового ритма сердца и гемодинамики животным через 15-20 минут вводились препараты. 20 животным - оксибутират натрия (ГОМК) из расчета 50-70 мг/кг. Было поставлено 3 серии. В первой серии препарат вводился внутривенно за 25-30 минут до повторной окклюзии. Во второй серии через 10 минут, а в третьей через 25-30 минут после инфузии ГОМК в полость левого желудочка или общую сонную артерию.

22 животным, составившим 3 серии опытов, инфузировали атропин (0.000014 г/кг), пентамин (0.002 г/кг), обзидан (0.00007 г/кг) раздельно, не смешивая их. В первой и второй сериях препараты вводились собакам внутривенно или в полость левого желудочка. За 10 в первой, за 25-30 минут во второй серии до повторной окклюзии ПНВ ЛВА. Третью серию опытов составили животные, у которых после перевязки ПНВ ЛВА не возникала фибрилляция желудочков. Им на фоне ишемии миокарда препараты вводились внутривенно.

Методики оценки функционального состояния сердца.

Электрокардиограмма. В наших исследованиях основными показателями явились электрокардиографические данные. У животных разность потенциалов снималась с помощью игл, прикрепленных к электродам и вводимых под кожу. У СЛК электрограмма фиксировалась с помощью специальных электродов, введенных в перикард на уровне ушек сердца и передних поверхностей желудочков. Электрокардиограммы снимались в трех стандартных отведениях при калибровке 1 мВ - 1 см, на скорости 50 мм/сек., в различные периоды эксперимента и временные интервалы. Для этих целей использовались приборы: "ЭЛКАР", ЭК 1Т-03М, мингограф-34 (Elema Schonander).

Электрическая активность сердца оценивалась по: частоте сердечных сокращений, вольтажу зубцов P и R, длительности внутрипредсердного возбуждения (ширина зубца P), длительности атриовентрикулярного проведения (интервал P-Q), длительности внутрижелудочкового возбуждения (ширина QRS), фазе реполяризации желудочков (амплитуда и ширина зубца T), длительности электрической систолы сердца (интервал Q-T).

Определение газов крови и кислотно-основного равновесия. Состояние функций СЛК собак и кроликов изучалось на основании определения показателей кислотно-основного равновесия в венозной крови. Кровь для анализа забиралась из правого предсердия катетером, введенным через ушко предсердия или непарную вену. Первую порцию крови 3-5 $см^3$ забирали шприцем и сливали в демпфирующий сосуд. Следующая порция шла на анализ. Показатели определялись на аппарате Микроаструп фирмы "Radiometer" (Дания).

Все исследования проводились при постоянной температуре - 38^0C, обеспечиваемой системами аппарата. Кровь в количестве 0.2-0.3 мл забиралась в предварительно гепаринизированные специальные стеклянные пробирки с плотно закрывающейся пробкой. Определение производили сразу же после забора крови. Перед исследованием производилась калибровка электродов с помощью буферных растворов. Подсчет показателей производили по номограмме Sigaard-Andersen'a (Я.А. Лазарис, 1973). Определялись актуальные (истинные) показатели артериальной крови без доступа воздуха при температуре 38^0C: 1. pH; 2. pCO_2; 3. AB (бикарбонат) а также 4. SB (стандартный бикарбонат) - содержание бикарбонатов в плазме крови (в мэкв/л) при полном насыщении ее кислородом и при pCO_2 40 мм. рт. ст.; 5. BB (буферные основания) - сумма основных буферных анионов цельной крови (в мэкв/л); 6. BE (избыток буферных оснований) - это разница (+ или -) между средним нормальным содержанием буферных оснований (в цельной крови при pH-7.38 и pCO_2 40 мм. рт. ст.) и найденным значением буферных оснований (BB).

Определение сердечного выброса СЛК в условиях гемодинамической нагрузки. Состояние функции СЛК определялось с помощью двухканального электромагнитного расходомера (ЭМР) "Nycotron" типа 372. Манжеточный датчик устанавливался на артериальную магистраль, соединяющую культю аорты СЛК с аортой реципиента (способ гемодинамической нагрузки - искусственное кровообращение - вариант 2). Определялась адекватность перфузии реципиента (замеры проводились в лаб. эксперим. хир. Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского по методике Г.Ф. Дворцина, 1973).

Для гистологических исследований брали кусочки правого и *левого желудочков сердца, легкого.* Материал фиксировался в 10% растворе формалина, обезвоживался в спиртах, заливался в парафин. Полученные срезы толщиной в 7-8 микрон окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона[1]. Активность ферментов определяли на свежезамороженных тканях, полученных в криостате при t-18^{0}C, толщиной 15 мкм.

Для выявления активности дегидрогеназ использованы методы с нитро-синим тетразолием (НСТ). СДГ выявляется методом Нахласа и др. (1957). НАД·H_2-ДГ и НАДФ·H_2-ДГ - методами Скарпелли, Гесса и Пирса. Моноаминоксидаза (МАО) - по методу Гленнера (Э. Пирс, 1962). АТФ-аза - кальциево-кобальтовым методом Падикула и Германа (М. Берстон, 1965). ЩФ - методом азосочетания. ЛДГ - по методу, представленному в докладе научной группы ВОЗ "Патологоанатомия, диагностика острой ишемической болезни сердца" (ВОЗ. Серия технических докладов N 441, Женева, 1971, С. 31).

Об активности ферментов судили по концентрации продуктов реакции, отлагаемых в тонких структурах тканей, определяемой на зондовом цитоспектрофотометре при длине волны 585 нм для диформазана НСТ и 554 нм для фосфата кобальта (АТФ-аза).

Лактат и пируват крови определяли энзиматическим методом в депротеинизированной крови наборами Boehringer Mannheim (Германия). Результат выражали в мг/100 мл крови.

Определение электролитов производилось на пламенном фотометре по методике, разработанной Г.А. Макаровым (1968). Для исследования бралась ткань предсердий правого и левого желудочков. При моделировании ОИМ исследовалась ткань из участка острой ишемии. Взятая ткань высушивалась до постоянного веса. K^+ и Na^+, их навески в 50 мг экстрагировались 10 мл химически чистой 0.1% HNO_3. Объем доводился до 50 мл дистиллированной водой. Результаты, полученные на пламенном фотометре, сравнивались с калибровочной кривой. Концентрация электролитов выражалась в мг% (Г.А. Макаров, 1968).

Методики, используемые в третьей группе исследований. В связи с изменением хода эксперимента в этой заключительной и важной части всех исследований, поставленных на основании выдви-

---

[1] Гистологические и гистохимические исследования проводились совместно с В.С. Стрижковым, доц. кафедры гистологии Иркутского мединститута, позднее зав. кафедрой гистологии Ашхабадского мединститута.

гаемой концепции и в ее подтверждение, появилась необходимость в увеличении показателей сердечно-сосудистой системы.

В эксперименте снималась электрокардиограмма в трех стандартных отведениях с помощью электрокардиографа ЭК 1Т-03М и мингографа-34 (Elema Schonander) одновременно. Во всех опытах анестетиком служил калипсол (кеталар), из расчета 3-5 мг/кг вводимый в полость плевры. При необходимости калипсол инъецировался в/м повторно из такого же расчета. Миорелаксация проводилась дитилином в/м - 0.0002 г/кг. При повторном его введении доза не менялась. Одновременно определялась гемодинамика с замером давления во всех полостях сердца, аорте и легочной артерии ($P_{лж}$, $P_{пж}$, $P_{лп}$, $P_{пп}$, $P_{ао}$, $P_{ла}$). На основании полученных барограмм вычислялись индексы Veragut'a, Меерсона, Pic (давление при изометрическом сокращении), КДД (конечное диастолическое давление), dP/dt_{max} (максимальная скорость прироста давления) и dP/dt_{min}.

Замеры давления в полостях сердца проводились с помощью одномоментного введения иглы, соединенной с датчиком мингографа-34 через переднюю стенку желудочков и предсердий. В единичных случаях давление в полостях сердца измерялось с помощью введения катетера по Сельдингеру через бедренную артерию. Электрокардиограммы и барограммы записывались одновременно. Барограммы записывались при скорости 50 мм/сек., анализировались усредненные показатели 8-10 сердечных циклов. Экстрасистолические и постэкстрасистолические сокращения исключались.

Запись показателей производилась по общему плану эксперимента в разные режимы работы сердца и временные интервалы.

Снятие характеристик и показателей → перевязка (фибрилляция, восстановление венечного кровотока) → дефибрилляция → снятие характеристик и показателей → введение препаратов → снятие характеристик и показателей → повторная перевязка → снятие характеристик и показателей в различные временные интервалы - через 15 мин. - 30 мин. - 45 мин. - 60 мин. - 1 час 30 мин. - 2 часа - 3 месяца.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики по Стьюденту (Л.М. Каминский, 1964; И.Т. Шевченко с соавт., 1970) на микрокалькуляторе или персональном компьютере по специальным статистическим программам. Достоверность различий динамически изменяющихся параметров оценивали при помощи вариантов ошибки, которую определяли по таблице Стьюдента. Различия. оценивали как достоверные при $P<0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Исследование механизмов нарушения ритма сердца на изолированном СЛК

Принципы оптимизации функционирования СЛК.

В этой части исследований все усилия были направлены на получение надежного адекватного комплекса, приспособленного для дальнейшего моделирования на нем острой ишемии миокарда.

Для решения этой задачи были необходимы исследования, направленные на выяснение условий, ведущих к резкому ухудшению показателей жизнедеятельности, которые сами по себе могли изменить ритмическую деятельность сердца. Таким образом вопросы, поставленные нами для разрешения, касались условий содержания СЛК и введения в его кровоток различных препаратов, влияющих в конечном счете на трофику тканей. Для этих целей использовался СЛК в различных режимах функционирования.

В этих экспериментах для консервации СЛК применялась специально изготовленная камера. В качестве жидкостей для содержания комплекса использовались полиглюкин, желатиноль, физиологический раствор. В самой большой группе, состоящей из пяти СЛК, изучалось влияние гипотермии на исход их консервации. Температурный режим консервации отрабатывался в пределах от 27^0C и ниже до 40^0C. Для целей гемодилюции и улучшения реологических свойств крови исследовались различные варианты введения полиглюкина внутривенно перед операцией выделения СЛК и в период его консервации. Применялись также различные биохимические и фармакологические воздействия с целью стабилизации деятельности СЛК.

Уменьшение или увеличение значения показателей исчислялось от момента консервации СЛК в течение срока наблюдения в интервале от 3 до 8 часов. Наиболее благоприятным условием для аутоперфузии комплекса была гемодилюция полиглюкином, вводимом в количестве до 20.0 мл. в/в, до выделения СЛК, животным весом от 12 до 18 кг. Такой же эффект был получен при введении пролактина (1.5 мл.) в/в до выделения СЛК и его содержание в полиглюкине. Проведенные исследования утвердили нас в мысли об единственном способе консервации СЛК с целью последующего воспроизведения на нем ОИМ. Комплекс содержался в полиглюкине при температуре около 34^0C, его аутоперфузия проводилась только собственной кровью без каких-либо биохимических и фармакологических стабилизаторов. Внутривенно вводился полиглюкин в количестве 7-10 мл. перед выделением СЛК из организма животного весом от 14 до 18 кг. Эти условия мы

назвали стандартными. Дальнейшие исследования на СЛК продолжались с поддержанием его жизнедеятельности в стандартных условиях.

Показатели СЛК в стандартных условиях его содержания. Электрокардиограмма сердца во всех трех отведениях резко изменялась после выделения СЛК и помещения его в камеру. Частота сердечных сокращений со 100-140 уд./мин. урежалась до 40-80 уд./мин. Одновременно с изменением функции автоматизма наблюдались замедления внутрипредсердной на 0.03-0.06 сек., атриовентрикулярной на 0.05-0.1 и особенно, внутрижелудочковой на 0.14-0.15 сек., проводимости в сравнении с их исходной величиной. Электрическая систола удлинялась более чем в 2 раза, а систолический показатель соответственно уменьшался. Отмечалась деформация предсердных зубцов и желудочковых комплексов в виде буквы "М". Появлялись признаки ишемии миокарда, о чем свидетельствовали появления глубокого зубца Q, QS, значительное снижение ST и деформация Т. Указанные изменения постепенно уменьшались к концу первого часа консервации СЛК. Частота сердечных сокращений нарастала до 80-90 уд./мин., улучшалась проводимость, уменьшались признаки ишемии сердечной мышцы. ЭКГ сердца, сохраненного до двух часов его работы в камере, почти полностью восстанавливалась и лишь некоторые ее показатели не достигали исходной величины. Показатели ЭКГ существенно не изменялись в течение 4 часов консервации сердца.

Гистохимические показатели изучались в таком же временном интервале через 2-4 часа работы консервированного сердца в СЛК. Сравнительный анализ проводился с миокардом и легочной тканью интактных животных, находящихся в условиях анальгезии и принудительного дыхания. После двухчасового биологического консервирования наблюдалось достоверное увеличение активности ЛДГ и Г-6-Ф-ДГ (особенно в пейсмекере). Активность СДГ, НАД·H_2-ДГ и НАДФ·H_2-ДГ щелочной фосфотазы, моноаминоксидазы и особенно АТФ-азы, снижалось. В результате активации пентозофосфатного цикла в эндокарде, эпикарде и некоторых участках межмышечной соединительной ткани незначительно увеличилось количество нейтральных липидов. После 4 часового консервирования СЛК, активность СДГ и МАО возвращалась к исходному уровню. Активность НАД-д, АТФ-азы, ЩФ по сравнению с контролем достоверно увеличивалась.

Таким образом, при 2 и 4 часовом содержании децентрализованного сердца, в его тканях происходило умеренное ингибирование функции цикла Кребса, активации анаэробного гликолиза (пути Эмбдена-Мейергофа) и пентозо-фосфатного цикла. Наряду с этим снижалась активность щелочной фосфатазы и АТФ-азы.

Все перечисленные изменения расценивались нами как ответная реакция на один из основных инициирующих факторов, связанных со снижением работы сердца, переориентированного на обеспечение пропульсации крови лишь по малому и коронарному кругам кровообращения. Уменьшение температуры СЛК до 34^0С, снижение систолического давления в культе аорты до 70-80 мм. рт. ст., децентрализация (денервация) сердца, отсутствие достаточной гормональной регуляции, замыкают перечень факторов, влияющих на показатели ЭКГ и трофику миокарда.

При стабилизации режима работы сердца в СЛК, электрокардиографические показатели практически приходили к исходному уровню к первому часу консервации. Изменения активности ферментов углеводного обмена в миокарде расценивались нами как проявления адаптации к необычным условиям существования на органном и клеточном уровнях гомеостаза. Следовательно, выявленные изменения функций автоматизма, проводимости и сократимости, были кратковременными и по своей сути не являлись патологическими. Об этом свидетельствовали гистохимические данные, указывающие на снижение уровня энергетических затрат и отсутствие структурных повреждений в миокарде в первые часы работы децентрализованного сердца.

Вполне естественен вывод о том, что неустойчивая работа сердца в течение первого часа его содержания в камере указывала на невозможность моделирования на нем острой ишемии миокарда. Устойчивая адаптация СЛК на втором и третьем часе консервации создавала условия его использования для дальнейшей целенаправленной работы.

Доказательством адекватного физиологического содержания СЛК, в выработанных нами стандартных условиях, являются показатели кислотно-щелочного равновесия и содержание лактата, пирувата в крови. Все сравниваемые показатели в течение всего времени наблюдения (до 7-8 часов) с исходными данными СЛК в момент его выделения и помещения в камеру оказались недостоверными. Этот факт имел важное значение для продолжения дальнейших исследований по моделированию острой ишемии миокарда в условиях стандартного содержания СЛК.

Функционирование СЛК кролика на аутокрови в различные интервалы его консервации. В этой группе эксперимента, также как и на СЛК собак, выяснялся наиболее подходящий временной интервал для воспроизведения на сердце острой ишемии миокарда по показателям кислотно-щелочного равновесия и электрограммы сердца.

Одновременно решались задачи, связанные с вентиляцией легких в адекватном режиме. Изменения изучаемых показателей у кроликов и собак были примерно одинаковы.

Эксперименты по консервации СЛК различных животных преследовали цель выработки оптимальных условий для сохранения сердца в его гомеостатических пределах. Этими исследованиями можно воспользоваться для достижения целей трансплантологии.

Однако перед нами стояла другая цель - изучить механизм ишемических аритмий сердца с использованием СЛК.

Острая ишемия миокарда на децентрализованном сердце.

Опыт работы по консервации СЛК в различных режимах и условиях его содержания наметил дальнейшие пути применения децентрализованного сердца для моделирования острой ишемии миокарда (ОИМ).

ОИМ воспроизводилась окклюзией передней нисходящей ветви левой венечной артерии (ПНВ ЛВА) с прилежащей к ней веной. Опыты ставились на 20 СЛК.

Естественно, основным показателем являлся ритм сердца, его нарушение. Однако на протяжении всего времени наблюдения, исчисляемого от 1.5 до 5 часов, ишемические аритмии любых градаций, в том числе и фибрилляция желудочков, не возникали. Между тем электрокардиографическая кривая изменялась в двух направлениях. В одном из них формировались явные признаки острой ишемии передней стенки левого желудочка. Возникал зубец Парди к 60 минутам ишемии. Отрезок ST поднимался высоко над изолинией. Далее шли процессы, углубляющие изменения трофики миокарда с расширением зубца Т. На других ЭКГ наиболее значимые изменения претерпевал зубец Р. Моделирование ОИМ вызывало увеличение вольтажа зубца с одновременным расположением его выше и ниже изолинии. Отрезок PQ становился еще выше изолинии. QS не менял своего положения на протяжении 3 часовой ишемии передней стенки левого желудочка. Зубец Т широкий, выпуклой формы - располагался выше изолинии.

Анализ материалов по активности ферментов СЛК в тканях правого желудочка и очага острой ишемии передней стенки левого желудочка представляет интерес (табл. 1.). Показатели контрольной серии с ОИМ левого и интактного правого желудочка сравнивались между собой. При этом разница между этими цифрами была ничтожно мала. Поэтому при их сравнении различие между ними было явно недостоверным. Складывалось впечатление, что миокард правого

желудочка с нормальным коронарным кровообращением и ммиокард левого, находящегося в состоянии острой ишемии, содержались в одинаковых условиях. А острая ишемия миокарда, длящаяся от 60 до 200 минут, не изменяла активность окислительно-восстановительных ферментов.

Таблица 1

Активность окислительно-восстановительных ферментов биологически консервированного СЛК в стандартных условиях при моделировании на нем острой ишемии миокарда через 60-200 мин. с момента окклюзии ПНВ ЛВА

Место анализа	СДГ	ЛДГ	НАД·H_2-ДГ	НАДФ·H_2-ДГ	МАО	АТФ-аза	Г-6-Ф-ДГ
Правый желудочек	80 ± 4.87	2.06 ± 3.24	77.37 ± 5.05	66.13 ± 10.39	13.96 ± 3.44	42.96 ± 3.00	24.07 ± 4.66
Левый желудочек	75.54 ±6.87	24.31 ± 1.54	82.13 ± 6.62	55.57 ± 8.35	14.74 ± 2.75	42.05 ± 9.67	27.44 ± 5.62
Легкое	10.22 ± 1.68	16.11 ± 1.85	20.85 ± 5.22	25.72 ± 0.68	10.06 ± 2.36	45.89 ± 6.82	24.94 ±2.31

Децентрализация сердца превращала его в орган, который реаги-ровал на экстремальные воздействия (окклюзия ПНВ ЛВА) всей мас-сой миокарда.

Эксперименты по окклюзии ПНВ ЛВА на СЛК имели решающее значение для построения гипотезы о вероятных механизмах нарушений ритма. В условиях абсолютной децентрализации сердце теряет способность к генерации не только фибрилляции желудочков, но и аритмий более низких градаций. Однако при этом электрограммы сердца выявляли острую ишемию миокарда.

Вместе с тем децентрализация сердца инициировала однонаправленность в метаболизме правого и левого желудочков. Нивелировались различия в активности окислительно-восстановительных ферментов и содержания K^+ и Na^+ миокарда правого интактного и левого желудочков из очага ОИМ.

В связи с вышеизложенным можно было предположить, что ритмическая деятельность сердца при моделировании на нем ОИМ сохраняется за счет резкого снижения нагрузки на СЛК, из-за отсутствия большого круга кровообращения. Для опровержения выдвинутых предположений необходимы дополнительные опыты по провокации аритмий децентрализованного сердца нагрузочными тестами.

Провокация ишемических аритмий на децентрализованном сердце СЛК.

Проблема в этой части исследований состояла в нагрузке децентрализованного сердца так, чтобы оно выполняло такую же по объему работу, как и в целостном организме. Решение этой задачи могло бы ответить на вопрос о значении нагрузки в генезе ишемических аритмий в условиях децентрализованного сердца.

Систолическая нагрузка осуществлялась путем повышения давления в культе аорты. С этой целью сосуд Робичека поднимался на высоту до двух метров от уровня правого предсердия, что соответствовало 180-190 мм рт. ст. В эксперименте использовались 4 СЛК с ишемизированным миокардом. Ни в одном из опытов аритмии не возникали. Систолическая нагрузка на сердце не провоцировала возникновение нарушений ритма сердца. Вполне очевидно, что такой тест увеличивает давление в культе аорты и естественно повышает мощность левого желудочка и несколько увеличивает объем крови по коронарному руслу. Однако, нагрузочный тест односторонен из-за малого объема циркулирующей крови.

Задача полной нагрузки децентрализованного сердца с воспроизведенной очаговой острой ишемией миокарда решалась путем ориентации СЛК на большой круг кровообращения реципиента. Разработанный нами способ осуществлялся в условиях отключения сердца и легких реципиента путем полного сердечно-легочного обхода. СЛК подключался к большому кругу кровообращения реципиента по первому варианту, находясь в теле погибшего животного.

В начале исследования предполагалось осуществить способ с помощью СЛК без моделирования на нем острой ишемии миокарда. Для этой цели проведено 20 экспериментов. 12 - по первому варианту, 8 - по второму. Апробация второго способа проводилась с одновременной ортотопической пересадкой сердца донора реципиенту.

Перфузионное давление определялось на артериальной магистрали и находилось в пределах от 85/60 мм рт. ст. до 150/110 мм рт. ст. В этих условиях у собак весом 16-25 кг сердечный выброс поддерживался на цифрах от 750 до 1100 мл/мин. В связи с операционной кровопотерей для поддержания общего объема крови, сердечного выброса в венозную магистраль переливалась кровь. Искусственное кровообращение без пересадки сердечного трансплантата можно осуществлять в течение 2-3 часов и более при неизменном перфузионном давлении 85-90 мм рт. ст. с сердечным выбросом около 1000 мл/мин. Центральное венозное давление к концу перфузии несколько повышалось от 4 до 10 мм водн. ст.

Гемолиз эритроцитов в условиях нагрузки СЛК постепенно увеличивался за счет естественных шероховатостей магистралей, состоящих из полиэтиленовых трубок. Опыты по увеличению работы денервированного сердца за счет нагрузки его большим кругом кровообращения реципиента показали физиологичность и надежность предлагаемого способа. Этот вывод основывался также на показателях кислотно-щелочного равновесия. Показатели, взятые в условиях наркоза и торакотомии, а также в начале перфузии реципиента, сравнивались с таковыми через 20, 40, 60, 120 мин. искусственного кровообращения. Изменения показателей на протяжении всего периода перфузии были недостоверными ($P>0.05$). Гемолиз эритроцитов умеренно нарастал к концу перфузии.

При сравнении исходных данных ЭКГ интактного сердца с деятельностью его, но уже в условиях СЛК и нагрузки большим кругом кровообращения реципиента, возникали незначительные изменения. Темп и ритм сердечных сокращений не менялся. Вольтаж во II и III отведениях (соответствующих стандартным отведениям на целостном организме) повышался, зубец S опускался ниже изолинии. Через 30 мин. с момента окклюзии ПНВ ЛВА интервал ST становился выше изолинии в первом отведении, приближаясь к конфигурации зубца Парди. Признаки острой ишемии отмечались и во II отведении, ST располагался выше изолинии. Через 90 мин. в I отведении электрокардиографическая кривая не претерпевала изменения. Во II отведении ST был ниже изолинии. В первом - зубец Парди исчезал, зубец Q становился глубоким, ST располагался ниже изолинии.

Активность ферментов миокарда правого и левого желудочков с очагом острой ишемии в условиях нагрузки СЛК представлена в табл. 2. Различие всех изучаемых ферментов в миокарде желудочков было настолько мало, что не было необходимости в дальнейшей статистической обработке. Практически активность ферментов в левом и правом желудочках была одинакова.

Тест нагрузки на сердце путем ориентации его на большой круг кровообращения реципиента не сыграл ожидаемой от него роли. Складывалось впечатление, что главным фактором отсутствия достоверных различий между правым и левым желудочками являлась децентрализация органа. Тест нагрузки в этих условиях не вызывал различий в ферментативной активности желудочков и не являлся фактором, провоцирующим возникновение ишемических аритмий. Можно предположить, что масса желудочков отвечала на ишемию однозначно единым блоком. Сравниваемые показатели напоминали нам отсутствие различий между активностью ферментов желудочков, находящихся в СЛК, но без его нагрузки.

Таблица 2

Активность окислительно-восстановительных ферментов сердечно-легочного комплекса с моделью острого инфаркта миокарда при нагрузке его большим кругом кровообращения реципиента (к-во наблюдений = 4; время от 60 до 120 мин. от момента перевязки ПНВ ЛВА (в усл. ед.)

Место	СДГ M±m	ЛДГ M±m	НАД-H_2-ДГ M±m	НАДФ-H_2-ДГ M±m	МАО M m	АТФ-аза M m
П Ж	72.08 ±0.99	28.87 ±2.11	57.77±7.55	41.24±6.04	27.48 ±5.19	28.92 ±3.22
Л Ж	72.58 ±2.38	31.96 ±1.32	61.28±8.57	42.51±3.71	27.97 ±3.21	28.46 ±2.76
Л	12.94 ±0.43	11.76 ±1.6	19.53±1.14	29.08±5.06	14.00 ±2.09	26.53 ±3.25
Примечание:	ПЖ - правый желудочек ЛЖ - левый желудочек Л - легкое					

2. Исследование центральных механизмов возникновения нарушений ритма сердца при острой ишемии миокарда

Общим объединительным признаком этой группы явилось исследование на организменном уровне. Воспроизведение ОИМ у животных с различным функциональным состоянием структур головного мозга проводилось с целью получения аритмий. Эти условия брались в диапазоне от аноксической гибели головного мозга до медикаментозного торможения различных его структур.

Развитие ишемического аритмогенеза при аноксической гибели головного мозга.

Решение задачи заключалось в выяснении значения децентрализации сердца на ишемический аритмогенез на организменном уровне. В качестве модели служили животные с аноксической смертью головного мозга. Прежде чем на них воспроизводилась острая ишемия миокарда, выяснялась реакция сердца и сосудов на смерть структур головного мозга.

Состояние сердечно-сосудистой системы при аноксической гибели головного мозга. Эксперименты поставлены на 10 взрослых кроликах, трое из них служили контролем. У 7 опытных животных при аноксической гибели головного мозга, воспроизводимой путем перевязки левой подключичной и плечеголовной артерий, почти одновременно резко повышалось системное артериальное давление от исходных цифр 111±13.1 мм рт. ст. до 262±21.8 мм рт. ст. Высокое

кровяное давление держалось 10-15 мин., а затем постепенно падало до 0-10 мм рт. ст. в течение 25-30 мин. с момента окклюзии артерий. Фибрилляция желудочков возникала в период резкого снижения артериального давления. Подобные результаты получены на четырех собаках.

Эксперименты на двух видах животных показали, что аноксическая смерть головного мозга сопровождалась двухфазным изменением гемодинамики. Резкое повышение системного артериального давления через 15-20 мин. переходило в его быстрое снижение. Уже через 30-35 мин., с момента окклюзии магистральных сосудов, снабжающих головной мозг, сокращения сердца становились неэффективными.

Вполне очевидно, что моделирование острой ишемии миокарда перевязкой венечной артерии в условиях метода "аноксической" децентрализации сердца выполнить было невозможно.

Острая ишемия миокарда на фоне усовершенствованного способа моделирования аноксической смерти головного мозга. Предлагаемый способ заключался в моделировании аноксической смерти головного мозга на фоне стабилизированного системного артериального давления. В опытах использовались собаки, на которых в условиях наркоза, управляемого дыхания и продольной торакотомии канюлировалась плечеголовная артерия катетером, соединенным с емкостью, находящейся на высоте 90-100 см над уровнем правого предсердия. После перевязки левой подключичной артерии резкое повышение кровяного давления демпфировалось емкостью, куда сбрасывалась кровь. Этим способом Робичека, предложенным для стабилизации артериального давления в культе аорты при консервации СЛК, мы воспользовались для защиты сердца и циркуляторного русла от резкого повышения артериального давления на организменном уровне. Эксперименты проводились на семи собаках в условиях стабильного артериального давления на уровне 80-85 мм рт. ст. Трем из них ПНВ ЛВА перевязывалась через 15-20 мин. от момента моделирования аноксической смерти головного мозга. Четырем другим окклюзия венечной артерии проводилась через 30 мин. после перевязки магистральных сосудов, снабжающих структуры мозга.

Перевязка плечеголовной и подключичной артерий, снабжающих головной мозг, вызывала наполнение кровью демпфирующего сосуда. Сразу после этого лигировалась верхняя полая вена. Окклюзия ПНВ ЛВА через 15-20 мин. от момента перевязки сосудов, снабжающих головной мозг, вызывала возникновение аритмий высоких градаций, заканчивающихся фибрилляцией желудочков через

1.5-3 мин. Острая ишемия миокарда, воспроизводимая через 30 мин. от момента лигирования магистральных сосудов головы не влекла за собой аритмогенных осложнений высоких градаций в течение 30-45 мин. наблюдения. АД при этом оставалось стабильным.

Эксперименты подтвердили наши представления. Гибель подкорковых образований, центров вегетативной нервной системы и ствола мозга, наступающая через 30 мин. с момента начала аноксии, выключала центральную управляющую подсистему. Все рассуждения о формировании патологической системы под влиянием афферентной импульсации в этих условиях теряли смысл. Опыты по 15-минутной аноксии головного мозга подтвердили эти представления. Такого интервала времени оказалось недостаточно для гибели заинтересованных подкорковых образований. Не разрушались условия организации патологической системы.

Совершенно очевидно, что функциональное состояние структур головного мозга существенно влияет на ритм сердца при локальной ишемии миокарда. Исходя из вышеизложенного, определился наиболее эффективный путь его защиты опосредованно через подкорковые центры. Вполне естественно предположить, что препараты, изменяющие порог возбудимости нейронных подсистем, могут предупредить формирование патологической системы. В качестве фармпрепаратов использовались различные анестетики, а также адаптоген (ПРЛ) и курантил, обладающий свойством улучшения мозгового кровообращения.

Закономерности формирования нарушений ритма сердца на фоне различных аналгетиков.

Влияние на аритмогенез фармпрепаратов, тормозящих ЦНС. Были поставлены эксперименты по выявлению антиаритмической эффективности наркотических средств при остром нарушении венечного кровотока (табл. 3, 4).

Полученные данные свидетельствовали о важности выбора вида наркоза при моделировании экспериментальной ишемии миокарда и его значении для защиты сердца от тяжелых форм аритмий.

Анализ данных литературы и собственных исследований позволяет заключить, что исследуемые общие анестетики - эфир, барбитураты, кеталар оказывают неодинаковое, опосредуемое через структуры мозга, влияние на деятельность сердца в условиях его острой ишемии. Эфирный и барбамиловый с премедикацией морфином и особенно кеталаровый наркозы не защищают структуры среднего и промежуточного мозга от афферентной импульсации с ишемизирован-

ного сердца, инициирующие возникновение патологической системы нарушений ритма. Морфин при этом выступает фактором, создающим условие для возникновения аритмий. Барбитураты типа гексенал, тиопентал, нембутал, затормаживая возникающие аритмогенные зо-ны в подкорковых структурах головного мозга, способны предупреж-дать аритмии при остром инфаркте миокарда. Их можно отнести к наркотическим препаратам, обладающими удовлетворительным антиаритмогенным действием.

Таблица 3

Антиаритмическая эффективность наркотических средств при остром нарушении коронарного кровообращения у собак

Серии опытов	Кол. набл.	Вид наркоза	Премедикация	Нарушения ритма (кол-во/%)		
				экстрасистолия	желудочковая тахисистолия	фибрилляция желудочков, остановка сердца
1	10	Эфирный	морфин	9/90	9/90	9/90
2	8	Гексенал		3/37.5	1/12.5	1/12.5
3	8	Тиопентал		2/25	1/12.5	1/12.5
4	9	Кеталар (калипсол)		9/100	8/88.9	8/88.9
5	9	Барбамил	морфин	9/100	9/100	9/100

Таблица 4

Антиаритмическая эффективность эфирного и нембуталового наркозов при острой ишемии миокарда у крыс

Серии опытов	Кол. набл.	Вид наркоза	Нарушения ритма и проводимости (кол-во/%)				
			экстрасистолия	желудочковая тахисистолия	фибрилляция желудочков	нарушения проводимости	остановка сердца
6	18	Эфир	18/100	18/100	8/44.4	7/38.8	8/44.4
7	15	Нембутал	5/33.3	3/20	0	6/40	2/13.34
Достоверность различий			P<0.001	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.05

Влияние курантила, улучшающего мозговое кровообращение, на формирование ишемических аритмий.

Поиск новых более эффективных антиаритмических средств может идти по пути выявления подобных свойств у известных фармпрепаратов. Наше внимание привлек курантил, обладающий сосудорасширяющим свойством.

Острые опыты, поставлены на 15 собаках-самцах. Под морфино-барбамиловым наркозом (соответственно 5 мг/кг внутримышечно и 25-30 мг/кг внутривенно) срединным разрезом проводилась торако-томия. *Накладывалась лигатура в верхней трети* ПНВ ЛВА. Затем в левую язычную артерию, в направлении наружной сонной артерии вставляли катетер. Артерию перевязывали выше места отхождения язычной артерии. Перевязка создавала необходимое условие для по-ступления вводимого препарата во внутреннюю сонную артерию и при этом не нарушала мозговой кровоток. Курантил вводился с по-мощью инфузомата со скоростью 0.02 мг/кг в мин. в течение 40-90 мин. У животных снималась ЭКГ в трех стандартных отведениях, измерялось системное артериальное давление. Окклюзия ПНВ ЛВА на фоне длительной инфузии курантила в сосуды мозга у 9 собак из 11 не влекла за собой аритмии. В двух случаях возникали единичные желудочковые экстрасистолы, у одного животного - фибрилляция желудочков. На ЭКГ фиксировались явные признаки острой ишемии передней стенки левого желудочка, резко повышался интервал ST над изолинией, снижался вольтаж ЭКГ, учащалось сердцебиение. На 4-х животных поставлен контроль: курантил в той же самой дозе (0.02 мг/кг в мин.) вводился внутривенно. После введения препарата фигировалась ПНВ ЛВА. Во всех случаях отмечалось возникновение аритмий желудочкового происхождения. У 3-х животных аритмии перешли в фибрилляцию желудочков сердца.

Очевидно антиаритмическое действие курантила связано с введением препарата внутрикаротидно и высокой первичной концентрацией его в структурах головного мозга. Опыты показали различные эффекты одного и того же препарата при введении его в различные сосудистые бассейны[1]. Происходила нормализация функций центров, ответственных за ритмическую деятельность сердца. Таким образом, курантил, вводимый до моделирования острой ишемии миокарда, предупреждал возникновение центрального звена патологической системы. Центры сердечной деятельности, очевидно, таким способом защищались от афферентной информации, идущей от ишемизированного сердца. Результаты имели принципиальное значение для подтверждения гипотезы о центральном происхождении ишемических аритмий и способах их предупреждения.

Острая ишемия миокарда на фоне введения пролактина (ПРЛ). Интерес к этому гормону возник благодаря исследованиям

[1] Исследования проводились совместно с доцентом кафедры фармакологии Иркутского мединститута Л.Г. Миллером.

В.С. Стрижкова (1970) по адаптогенной роли гормона в экстремаль-ных условиях, моделированных в эксперименте.

Перед нами встали два вопроса: возможны ли антиаритмические свойства гормона и каков механизм его действия. Исследования проводились на 19 собаках-самцах: 7 - опытных, 12 - контрольных животных. Операции проводились под в/в введением 6% барбамила на фоне премедикации морфином (2 мг/кг) в условиях гепаринизации (0.03 мг/кг) и принудительного дыхания. В контроле перевязывалась ПНВ ЛВА. В опытной серии окклюзия венечной артерии проводилась на фоне внутривенного введения 1-1.5 мл 1% водного р-ра ПРЛ, что соответствует 10 ед. на 15 кг веса. Кроме ЭКГ определялось со-держание лактата, пирувата, Na^+, K^+ в венозной крови. У всех конт-рольных животных через 3-10 минут появлялись экстрасистолы переходящие в пароксизмальную тахикардию, заканчивающуюся фи-брилляцией желудочков. В опытной серии экстрасистолы, пароксиз-мальная тахикардия, переходящая в фибрилляцию желудочков наблюдалась в двух случаях. В пяти - частые единичные экстра-систолы, которые не заканчивались фибрилляцией. Животные не погибали в течение 3-4 часов с момента окклюзии ПНВ ЛВА. Пируват увеличивался, а лактат уменьшался к концу наблюдения. Незначи-тельно повышался гемолиз. Содержание K^+ в цельной крови увеличи-валось, Na^+ - уменьшалось. Все это указывало на формирование острой ишемии участка миокарда. Однако аритмогенез при этом пре-терпевал изменения. Протекторные свойства ПРЛ (2.5 ед./100 г) наблюдались при недельном его введении в/м перед перевязкой пра-вой венечной артерии у 15 крыс.

Проведенные исследования показали, что пролактин, введен-ный внутривенно животному, до изъятия СЛК и моделирования на нем острой ишемии миокарда, способствовал сохранению целостности органа. Происходила адаптация миокарда к острой ишемии на фоне пролактина за счет угнетения СДГ, активации ферментов пентозного цикла и гликолиза при более низкой концентрации моноаминов в тканях (H. Weil-Malherbe, A.D. Bone, 1959; F. Izumi et al., 1967). Однако, если принять во внимание опыты по предупреждению аритмий пролактином, его протекторный эффект, особенно ишеми-ческих фибрилляций желудочков, выражен умеренно. Эти исследо-вания дали право предположить, что препараты, улучшающие трофику миокарда, недостаточно защищают миокард от аритмий. Необходима защита и высших вегетативных центров. Эффективная превентивная терапия фибрилляций желудочков должна состоять из защиты разных уровней организма.

Комплексное медикаментозное предупреждение аритмий.

Исходными данными для проведения этих экспериментов яви-лись предыдущие исследования, выявившие резко выраженное арит-могенное действие калипсола (кеталара) и антиаритмические свойства лютеотропного гормона (адаптогена) и курантила (одним из его свойств является улучшение мозгового кровообращения).

Опыты были поставлены на 36 беспородных собаках, которые объединялись в 5 серий.

В этой подгруппе вновь были поставлены эксперименты, под-твердившие аритмогенное действие калипсола. Подобное повторение было необходимо при проведении настоящих опытов. Мы пришли к выводу о дальнейшем использовании калипсола, как жесткого детер-минированного анестетика, способствующего возникновению фибрил-ляции желудочков при моделировании острой ишемии миокарда. Опыты в этой подгруппе исследований показали неэффективность умеренных антиаритмических препаратов, использованных нами в предыдущих экспериментах, если в качестве анестетика использо-вался калипсол. Так аритмогенный эффект кеталара доминировал над антиаритмогенным действием пролактина и лидокаина (2, 3 се-рии), не помогал и курантил (5 серия). Неплохое протекторное свойство у дроперидола с фентанилом (4 серия), используемых как анальгетики и как противоаритмические препараты, вводимые внутрикаротидно. Сердце под их защитой выдерживало длительную острую ишемию и реперфузию миокарда.

Полученные в этой группе исследований данные подтвердили мысль о защите ишемизированного миокарда от фибрилляций желу-дочков опосредовано путем воздействия на центры вегетативной нерв-ной системы. Наиболее эффективный путь введения таких препаратов внутрикаротидный, обеспечивающий их первичную концентрацию в структурах головного мозга. Совершенно очевидным стало и то, что необходим поиск наиболее эффективных препаратов, специфичес-кое действие которых не противоречило бы выдвигаемой концепции.

3. Превентивная терапия ишемических фибрилляций желудочков нейротрансмиттером мозговых структур и фармпрепаратами, денервирующими сердце.

Этот важный и заключающий работу комплекс объединил опы-ты по превентивной терапии фибрилляций желудочков препаратами:

1) ингибирующими нейротрансмиссию в мозге (гамма-оксимасляная кислота - ГОМК);

2) функционально денервирующими сердце -В-адрено-Н-М-холино-ганглиоблокаторами (атропин, пентамин, обзидан) при их изолированном введении в различные сосудистые русла.

Опыты были проведены с использованием в качестве анестетика калипсола, обладающего эффективным аритмогенным действием при моделировании острой ишемии миокарда. Методика постановки контроля и опыта при этом была нами оптимизирована. В предыдущих опытах модель ишемических аритмий создавалась путем одномоментной перевязки ПНВ ЛВА совместно с прилегающей веной на фоне введенных препаратов. Результаты этой опытной группы сравнивались с контрольной, где производилась только окклюзия венечной артерии.

Наш метод заключался в постановке контроля и опыта на одном животном, у которого после окклюзии артерии возникала ишемическая фибрилляция желудочков, и служило контролем. На нем же ставился опыт после снятия клеммы с артерии, восстановления синусового ритма сердца и гемодинамики.

Животным первой подгруппы (20) перед повторным лигированием вводился оксибутират натрия (ГОМК) из расчета 50-70 мг/кг, - второй (22) - атропин (0.00014 г/кг), пентамин (0.002 г/кг), обзидан (0.00007 г/кг), раздельно, не смешивая их.

Первая подгруппа состояла из трех серий. В первую и вторую серии вошли эксперименты на 14 собаках. Животным первой серии препарат вводился внутривенно за 25-30 минут до повторной окклюзии ПНВ ЛВА. Собакам второй и третьей ГОМК вводился в общую сонную артерию или полость левого желудочка. Разница между ними была во временном интервале. Во второй серии препарат инфузировали животным за 10 минут, а в третьей - за 25-30 минут до повторной перевязки ПНВ ЛВА.

Животным второй подгруппы препараты вводились внутривенно или в полость левого желудочка за 10 минут до повторной окклюзии ПНВ ЛВА (1-я серия). Собаки, у которых после окклюзии не возникала фибрилляция желудочков, составили 2 серию. Клемма у них не снималась и на фоне острой ишемии им внутривенно вводились препараты, обладающие свойством фармакологической денервации. В 3-й серии препараты инфузировались в полость левого желудочка или внутривенно за 25-30 минут до повторной окклюзии ПНВ ЛВА.

Профилактика фибрилляций нейротрансмиттером мозговых структур - гаммаоксимасляной кислотой.

В этой части исследований нами на животных первой подгруп-

пы произведена попытка выявить антиаритмические, антифибрилляторные свойства гаммаоксимасляной кислоты (ГОМК).

В первой серии введение препарата собакам внутривенно за 25-30 минут до повторной окклюзии существенно не изменяло характер электрокардиографической кривой и частоту возникновения аритмий, фибрилляций желудочков. После повторной перевязки ПНВ ЛВА, также как и после первичной окклюзии, возникали вначале единичные экстрасистолы желудочкового характера, переходящие в групповые и пароксизмальную тахикардию, заканчивающуюся фибрилляцией желудочков. Примерно такая же картина наблюдалась в опытах, в которых повторная перевязка проводилась через десять минут с момента внутрикаротидного введения препарата.

Из изложенного следует вывод о неэффективном внутривенном пути введения препарата и для реализации его антиаритмогенного эффекта недостаточно временного интервала в 10 минут при внутрикаротидном способе инфузии.

Существенный антиаритмический, антифибрилляторный эффект ГОМК показала при ее инфузии в общую сонную артерию или полость левого желудочка за 30 минут до повторной окклюзии ПНВ ЛВА (табл. 5.). Ни в одном из наблюдаемых экспериментов не возникала фибрилляция желудочков. Как видно из таблицы, полученные результаты обладают несомненными (явными) различиями с контролем.

Таблица 5

Превентивная терапия ишемических фибрилляций желудочков оксибутиратом натрия (ГОМК), вводимого в полость левого желудочка или в общую сонную артерию собак.

№ по опер. журн.	Время (мин.) возникнов. фибрилляц. желудочков в контроле	Опыт (повторная окклюзия через 25-30 мин. после введения препарата)			
		Время (мин.) наблюдения	Время (мин.) возникновения		
			единичн. экстрасистол.	желудочков. тахисист. (кратковрем.)	фибрилляций желудочков
330	5	60	-	на 5	-
375	4	30	-	-	-
357	7	30	-	-	-
358	5	135	-	на 43	-
367	4	60	-	-	-
407	6	60	-	-	-

Эксперименты показали эффективную защиту ишемизированного миокарда собак от фибрилляции желудочков опосредовано через подкорковые центры. ГОМК-аналог тормозного медиатора централь-

ной нервной системы - ГАМК, предотвращает возникновение детерминантной структуры, пула гиперактивных нейронов в гипоталамусе, продолговатом мозге.

ГОМК в данном случаев выступает в качестве физиологического ограничительного механизма, способствующего предупреждению возникновения патологической системы с генератором патологически усиленного возбуждения.

Совершенно очевидно, что ГОМК-эффективный препарат, обладает протекторным действием и предупреждает ишемические фибрилляции желудочков. Для того, чтобы проявилось это ценное качество оксибутирата натрия, необходима его первичная концентрация в структурах головного мозга или воздействия на рецепторное поле полости левого желудочка.

Мы полагаем, что этот способ защиты миокарда может быть применен с целью превентивной терапии фибрилляции желудочков в условиях тепловой ишемии миокарда при операциях на сухом сердце и эндоваскулярной дилатации коронарных сосудов.

Способ предупреждения аритмогенного влияния ЦНС на ишемизированный миокард денервацией сердца обзиданом, атропином, пентамином.

На основании концепции и в ее подтверждение поставлены опыты по фармакологической функциональной денервации сердца, как одному из надежных путей превентивной терапии внезапной коронарной смерти. Такой способ также диктовался результатами исследований о частом возникновении тяжелых аритмий, фибрилляции желудочков при совместном раздражении эфферентных ветвей симпатических и парасимпатических нервов с дополнительной перевязкой ПНВ ЛВА, чем при их раздельной стимуляции (Л.В. Розенштраух и др., 1967, 1969; А.Д. Бегека и др., 1978; M. Bergamashi, 1978).

Существует достаточное количество публикаций по фармакологии адрено-ганглио-и холиноблокаторов. Применение β-блокаторов с целью фармакологического выключения β-адренорецепторов, в частности, при остром инфаркте миокарда, встречается в литературе (В.И. Метелица, 1987). Обобщены материалы по действию β-адреноблокаторов при подготовке к операции, проведении анестезии и кардиоплегии при прямой реваскуляризации миокарда (Ю.А. Ивашкявичус, 1989). Однако, обзидан как правило используют в качестве антиаритмического средства только при синусовой и пароксизмальной тахикардии, экстрасистолиях, мерцании и трепетании предсердий

М.Д. Машковский, 1985). Н.А. Грацианский с соавт. (1980) предупреждают о возможности отрицательного инотропного действия препарата и ухудшении проводимости.

Если значение адренергической системы в возникновении нарушений ритма при остром инфаркте, стрессе довольно подробно описано с исчерпывающим изложением механизма (I. Uchida, 1974; B. Lown et al., 1976; P.B. Corr et al., 1978), то обсуждение влияния холинергической системы на хронотропную деятельность сердца при острых ишемиях миокарда в публикациях довольно редкое явление. В этом вопросе одни считают (Б. Лаун и др., 1982), что увеличение тонуса парасимпатической нервной системы (вызванное, например, стимуляцией вагуса) значительно уменьшает склонность миокарда нормальных и ишемизированных желудочков к развитию фибрилляций. Другие уверены в том, что стимуляция вагуса усиливает аритмии и фибрилляции желудочков (P.B. Corr et al., 1978).

Что же касается ганглиоблокатора пентамина, то указаний о применении его в качестве антиаритмического препарата нет. Более того, назначение его при инфаркте миокарда противопоказано (В.И. Метелица, 1987). Пентамин вызывает вегетативную денервацию и повышает реактивность периферических адрено- и М-холинорецепторов.

Из *вышеизложенного* следует, что применение любого из указанных препаратов может ухудшить течение острого инфаркта миокарда. В доступной литературе мы не нашли наблюдений одновременного применения набора средств, блокирующих рецепторы сердца, введение которых в организм снимало бы отрицательное действие каждого из них с одновременным потенцированием антиаритмического эффекта. Исходя из фармакодинамики препаратов мы рассчитывали на этот эффект при отсутствии нежелательных последствий.

Прежде чем приступить к изложению и анализу полученных данных в этой основной серии опытов, были поставлены эксперименты *по выяснению влияния денервационных препаратов на интактное* сердце.

Действие препаратов (атропина, пентамина, обзидана), вызывающих функциональную денервацию интактного сердца. Под интактным мы понимаем сердце, находящееся в условиях острого опыта под наркозом (калипсол), без манипуляций на нем. При этих условиях измеряемые показатели гемодинамики держались на довольно высоких цифрах.

Эта закономерность характерна при использовании в качестве анестетика калипсола (кетамина). Препарат повышал максимальное

давление в полости левого желудочка на 20-30 процентов. При этом увеличивалась присасывающая функция левого желудочка вплоть до значительного отрицательного давления. Очевидно, такая реакция является следствием отсутствия повышенного или даже уменьшенного давления в правом желудочке.

В условиях введения препаратов, блокирующих рецепторы сердца, и таким образом денервирующих его, орган, не обремененный острой ишемией миокарда, под действием препаратов отвечал снижением всех изучаемых показателей в физиологическом режиме на протяжении 40 минут. К 60 минутам нарастала тенденция к восстановлению гемодинамики сердца. Обращали внимание высокие цифры изучаемых показателей, особенно исходный уровень давления в левом желудочке ($P_{лж.}$), как впрочем и в других точках - закономерность, характерная при использовании анестетика калипсола.

Денервационные фармпрепараты уменьшали силу изометрических сокращений. Однако, dP/dt_{max} не падало ниже физиологического уровня сократимости. Заметно увеличивалась присасывающая функция правого сердца, а также левого предсердия (минимальное давление в этих полостях становилось отрицательным). Индекс расслабления Меерсона также становился меньше после введения фармпрепаратов. Между тем кдд и индекс сократимости Верагута мало менялись. Полученные данные дают нам основание полагать, что денервационные препараты, вводимые внутривенно, в дозах, не превышающих высшие терапевтические, снижали сократительную способность миокарда с понижением давления в полостях сердца. Однако, это снижение происходило в физиологических пределах, с нивелированием отрицательных воздействий вводимых препаратов, так как они являются антагонистами.

Превентивная терапия ишемических фибрилляций препаратами, блокирующими влияние вегетативной нервной системы на сердце. С момента перевязки ПНВ ЛВА уже на первой или второй минутах появлялись единичные желудочковые экстрасистолы, переходящие в групповые. Далее появлялась пароксизмальная тахиаритмия, заканчивающаяся фибрилляцией желудочков. Восстанавливался кровоток по венечной артерии, проводился массаж сердца, дефибрилляция. Восстанавливался синусовый ритм. Далее на этом животном ставился опыт. Собакам первой серии препараты вводились внутривенно или в полость левого желудочка за 10 минут до повторной перевязки. Все подопытные животные погибали от ишемической фибрилляции желудочков.

Вторую серию опытов составили собаки, у которых после онтрольного лигирования возникали аритмии без перехода их в ибрилляцию желудочков. Им на фоне острой ишемии миокарда репараты вводились внутривенно или в полость левого желудочка. животных электрокардиографическая кривая претерпевала стандартные изменения, характеризующие острую ишемию передней стенки левого желудочка. Каких либо существенных изменений в барограммах снимаемых из полости сердца и легочной артерии не выявлялось.

В третьей серии - вторичная окклюзия ПНВ ЛВА проводилась ерез 25-30 минут после введения препаратов. В этих условиях у ивотных не возникали аритмии высоких градаций (таб. 6.).

Таблица 6

Превентивная терапия ишемических фибрилляций желудочков обзиданом, атропином, пентамином.

№ по пер. журн.	Время (мин.) возникновен. фибрилляц. желудочков в контроле	Опыт			
		Время (мин.) наблюдения	Время (мин.) возникновения		
			единичн. экстрасист.	жедудочк. экстрасис.	фибрилляц. желудоч.
полость левого желудочка					
650	2.5	60	-	-	-
652	3	120	на 60	-	-
614	2.5	40	на 3 и 10	-	-
617	3	30	-	-	-
620	1,5	30	на 4 и 30	-	-
Внутривенно					
22	2	120	-	-	-
42	3 (пароксизм. тахикардия)	60	-	-	-
43	3.5	3 мес.	на 5-7	-	-

Сердце работало устойчиво. На передней поверхности левого елудочка в бассейне передней нисходящей ветви хорошо просматривалась область ишемии с синюшным оттенком. Изменения показателей, измеряемых через различные интервалы времени (25-30, 40-45, 0, 120 минут) с момента вторичной окклюзии венечной артерии, едостоверны в сравнении с периодом до перевязки артерии (таб. 7,). Недостоверны колебания давления в полостях сердца, легочной ртерии и скорости увеличения максимального и минимального давения dP/dt. Изменение давления в правом желудочке, левом предердии, легочной артерии как после введения препаратов так и после кклюзии венечной артерии были несущественными не только между обой, но и в сравнении с контрольными замерами. Этот факт важен

тем, что и введенные препараты и перевязка артерии не вызывал существенных изменений в замерах барограмм (таб. 8.). Этим самы подтверждалась устойчивость сердечной гемодинамики в условия функциональной денервации сердца и острой ишемии миокарда. В показатели подтверждали устойчивую гемодинамику сердца при ос рой ишемии миокарда в условиях его защиты от фибрилляций желу дочков препаратами, функционально денервирующими сердце. Усто чивая работа миокарда без аритмий в этих условиях напоминал нам деятельность сердца в сердечно-легочном комплексе с остро ишемией миокарда. Электрокардиографическая кривая характер для острой ишемии миокарда передней стенки левого желудочк Синусовый ритм при этом не менялся. Интервал ST становился выш изолинии и впоследствии приобретал вид зубца Парди. Однако нек торые электрокардиограммы были без явных признаков ишемии п редней стенки левого желудочка. Отрезок ST на них становился ниж изолинии. Это также напоминало нам моделирование ОИМ на СЛ

Таблица

Скорости прироста давления в левом желудочке при предупреждении их ишемических фибрилляций препаратами денервирующими сердце, вводимыми внутривенно или в полост левого желудочка

Показатели	Контроль	Перед введением препаратов	После введения препаратов	После перевязки на фоне денервации. Время (мин.)		
				25-30	40-45	120
	1	2	3	4	5	6
			dP/dtmax.			
M±m	4443 ±305	2900 ± 695	2000 ±176	1800 ± 237	2066 ± 384	1900 ±153
σ	808	1390	465	627	666	264.6
P		P_{1-2} <0.05	P_{1-3} <0.01	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05	P_{3-6} >0.05
			dP/dtmin.			
M±m	1585.7 ±164	1650 ± 150	1014.3 ± 63.3	1028.6 ±154	900 ±70.7	866.6 ±166.7
σ	433.7	300	167.6	407	141.4	288.7
P		P_{1-2} >0.05	P_{1-3} <0.01	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05	P_{3-6} >0.05
N	7	4	6	6	3	3

Период наблюдений в этой серии опытов, ограничивался м нимальным временем - 30-40 минут с момента повторной окклюзи ПНВ ЛВА, хотя этого интервала более чем достаточно, чтобы бы уверенным в ритмической, антифибрилляторной устойчивости сердц Нами взяты также и более продолжительные периоды наблюдени

Таблица 8

Давление в полостях желудочков при окклюзии ПНВ ЛВА на фоне введения обзидана, атропина, пентамина

Показатели	Контроль	Перед введением смеси	После введения смеси	После перевязки на фоне денервации. Время (мин.)	
				20-30	40-45
	1	2	3	4	5
Систолическое (лев. жел.)					
M±m	203.5 ± 14	178 ± 21.3	120.8 ± 14	132 ± 15	117 ± 12
σ	40	47.6	38.4 ±	40	21
P		P_{1-2} >0.05	P_{1-3} <0.001	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05
Диастолическое (лев. жел.)					
M±m	-30.6 ± 4.5	-34 ± 8.6	-8 ± 1.9	-7.8 ± 1.4	-4 ± 7.8
σ	12.7	19.2	5.4	3.5	13.5
P		P_{1-2} >0.05	P_{1-3} <0.001	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05
N	8	5	8	7	3
Систолическое (прав. жел.)					
M±m	30.6 ± 3	27.5 ± 2.8	24.9 ± 3	27 ± 3	27 ± 1.7
σ	8.2	5.6	8.4	8.7	3.5
P		P_{1-2} >0.05	P_{1-3} >0.05	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05
Диастолическое (прав. жел.)					
M±m	-3.5 ± 1.9	-6.6 ± 3.3	-1.7 ± 0.5	-3.1 ± 0.85	-4 ± 0.8
σ	5.3	6.6	1.4	2.4	1.6
P		P_{1-2} >0.05	P_{1-3} >0.05	P_{3-4} >0.05	P_{3-5} >0.05
N	8	4	8	8	4

Комбинация препаратов атропина, пентамина, обзидана выявила антиаритмический, антифибрилляторный эффект. Независимо от места введения, препараты денервируют сердце, прерывают эфферентные пути, соединяющие орган с ЦНС, с подкорковыми центрами ЦНС. Антагонистические по своему действию на сердце препараты нивелируют отрицательное влияние на миокард каждого из них.

Мы полагаем, что в клинической практике препараты, обладающие свойством денервации, могут быть применены уже на этапе скорой помощи в случае диагностики острого инфаркта миокарда с болевым синдромом и повышенным системным артериальным давлением. Оксибутират натрия, адрено-, холино-ганглиоблокаторы могут быть использованы как дополнительное пособие для превентивной терапии осложнений, связанных с острой ишемией при: тромболитической терапии, рентген-эндоваскулярной дилатации коронарных артерий, операциях на сердце, сопровождающихся ишемией миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная модель консервации СЛК по данным ЭКГ показателям активности окислительно-восстановительных фермен тов, кислотно-щелочного состояния находится в условиях близки к физиологическим, и является пригодной к воспроизведению н ней острой ишемии миокарда.

2. Острое нарушение коронарного кровообращения на СЛК условиях отсутствия структур головного мозга не сопровождаетс нарушениями ритма сердца в отличие от подобных опытов н целостном организме.

3. Нагрузочные тесты, увеличивая гемодинамику децентрализо ванного сердца и повышая энергетические затраты ишемизированног миокарда, не провоцируют развитие аритмий.

4. Воспроизведение ОИМ в условиях аноксической гибел структур головного мозга in vivo не вызывает формировани нарушений ритма сердца.

5. Возбуждение адренергических и холинергических структу головного мозга анестетиками - эфиром, морфином, калипсоло способствует возникновению на их фоне аритмий, фибрилляци желудочков при моделировании ОИМ.

6. Активация тормозных процессов в подкорковых структура анестетиками - барбитуратами, нейролептиками, вызывает умерен ный антиаритмический эффект при моделировании ОИМ.

7. Улучшение мозгового кровообращения курантилом при ег введении в бассейн сонной артерии предупреждает ишемически аритмии, снижает процент их возникновения. Таким же умеренны антиаритмогенным эффектом обладает пролактин, адаптирующи сердце к кислородному голоданию.

8. Активация ГАМКергической тормозной системы мозга вызываемая внутрикаротидным введением ГОМК, эффективн предупреждает ишемическую фибрилляцию желудочков в условия адренергического аритмогенного действия калипсола.

9. Фармакологическая блокада рецепторов β-адрено-, Н-М холиноблокаторами надежно защищает сердце от эфферентног фибрилляторного влияния структур головного мозга.

10. Основными звеньями патологической системы ишеми ческого аритмогенеза являются афферентная импульсация с серд в структуры головного мозга, угнетение в них ГАМКергически тормозных влияний и эфферентная патогенная импульсация в адрено- и холинорецепторы сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение пато- и саногенеза ишемии миокарда на органном ровне и непосредственного воздействия препаратов на метаболизм ердца следует проводить в условиях моделирования патологии на онсервированном СЛК.

2. Изучение сократительных свойств миокарда в физиологичес-их условиях и моделировании патологии при отсутствии управ-яющего контура целесообразно проводить с помощью тестов нагруз-и СЛК большим кругом кровообращения реципиента.

3. Для профилактики внезапной остановки сердца моделирова-ие обширных трансмуральных некрозов миокарда должно прово-иться на фоне препаратов, функционально денервирующих сердце, водимых внутривенно, или ГОМК - внутрисердечно.

4. С целью превентивной терапии ишемических фибрилляций елудочков на этапе скорой помощи рекомендуется использование репаратов, блокирующих одновременно адрено- и холинорецепторы ердца наряду с традиционными методами лечения.

5. Рекомендуется применение препаратов, денервирующих серд-е или снижающих гиперактивность центральных нейронов вегета-ивной нервной системы при операциях на сердце, рентгенэндоваску-ярной дилатации или тромболизисе венечных артерий, как наиболее ффективную превентивную терапию фибрилляций желудочков.

6. Центрогенные механизмы ишемических аритмий, фибрил-яций желудочков позволяют объяснить применение широкого абора фармпрепаратов, защищающих миокард от внезапной останов-и сердца, опосредованно через структуры головного мозга.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Средство, обладающее антиаритмической активностью // Бюллете
открытий, изобретений.- М., 1981.- № 16.- С. 18-20 (соавт. Миллер Л.Г.)

2. Способ моделирования трансмурального инфаркта миокарда
Бюллетень открытий, изобретений.- М., 1991.- № 39.- С. 26 (соа
Пологрудов С.Г., Рунович А.А., Курильская Т.Е.).

3. Способ моделирования обширного инфаркта миокарда // Бюллете
открытий, изобретений.- М., 1993.- № 12.- С. 21 (соавт. Бородин А.В., Бобр
ва Т.П.).

4. К нервно-дистрофическому механизму нарушений функциональн
свойств миокарда // Мат. научн. конф. ин-та норм. и патол. физиологи
АМН СССР.- М., 1971.- С. 36-37 (соавт. Штырова Н.М.).

5. К нарушению темпа и ритма сердечных сокращений пр
экспериментальной венечной недостаточности // Мат. первой научн. кон
патофизиол. Вост. Сиб. и Дальн. Востока по пробл. механизма реактивн.
регул. функций орг-ма, их нарушен. Часть II, Чита, 1971.- С. 74-75.

6. Камера для биологической консервации сердечно-легочно
комплекса // Сб. работ по рационал.- Иркутск.- 1973.- С. 15-17 (соавт. Са
В.Е., Артемьев В.Г.).

7. Способ сохранения сердечно-легочного комплекса мелки
лабораторных животных // Мат. Всесоюзн. конф. по изобрет. в облас
сосуд. патологии.-Горький.- 1974.- С. 22-25 (соавт. Сосин Ю.И.).

8. Усовершенствованная камера для биологической консерваци
сердечно-легочного комплекса // Сб. работ по рационал.- Вып. IV.- Иркутск
1974.- С. 32-35.

9. Камера для биологической консервации сердечно-легочно
комплекса щенков, кроликов, кошек // Сб. работ по рационал.- Вып. IV
Иркутск.- 1974.- С. 35-38 (соавт. Сосин Ю.И.).

10. К биологической консервации сердечно-легочного комплекса
Пато- и саногенетические реакции на разных уровнях организма.- Иркутск
1975.- С. 13-16.

11. Гемолиз эритроцитов в условиях нарушения кислотно-щелочно
равновесия при различных режимах вентиляции легких в эксперименте
Механизмы реактивности и регуляции функций организма, их нарушени
Благовещенск.-1975.- С. 52-53 (соавт. Гущин А.С.).

12. Уровень сульфгидрильных групп и активность неорганическ
пирофосфатазы при моделировании острой коронарной недостаточности
Механизмы реактивности и регуляция функций организма, их нарушени
Т. I. Благовещенск.- 1975.- С. 25-26 (соавт. Мышкина Г.А., Догаева Е.Е.

13. Роль центральной нервной системы в адаптации сердца п
инфаркте миокарда // Тез. докл. Всесоюзного симпозиума "Компенсаторн
и адаптивные процессы в ЦНС".- Иркутск.- 1977.- С. 9-12.

14. Нервно-эндокринные механизмы адаптации сердца и
нарушения при остром инфаркте миокарда в эксперименте // Тез. до

сесоюзн. симпозиума "Компенсаторные и адаптивные процессы в ЦНС".- ркутск.- 1977.- С. 7-9 (соавт. Штырова Н.М.).

15. Повышение надежности функциональной системы при экспе-ментальном остром инфаркте миокарда с помощью лютеотропного гормона Тез. докл. Всесоюзной конф. по проблеме "Ишемия органов и тканей".- осква.- 1978.- С. 24-26 (соавт. Стрижков В.С.).

16. Профилактика фибрилляций желудочков сердца при модели-вании у собак острого инфаркта миокарда // Сб. Всероссийской конф. ционал. и изобрет. по хирургии сердечно-сосуд. системы.- Иркутск.- 1980.- 20-22 (соавт. Миллер Л.Г.).

17. Способ создания модели органной патологии сердца // Сб. ероссийской конфер. рационал. и изобрет. по хирургии сердечно-сосуд. стемы.- Иркутск.-1980.- С. 28-30.

18. Методологический подход к изучению механизма аритмий при тром инфаркте миокарда // Теорет. и клинические аспекты патологии овообращения.-Иркутск.- 1981.- С. 9-12.

19. Влияние пролактина на энергетический обмен в миокарде при сперименталъном инфаркте // Здравоохранение Туркменистана.- 1981.- 9.- С. 21-23. (соавт. Стрижков В.С.).

20. К центральным механизмам адаптации организма при патоло-ии // Роль нервной системы (молекулярно-биологические аспекты) в даптации и компенсации функций организма. Тез. докл. к выездн. засед. учн. сов. по планир. и коорд. мол.-биол. исслед. в обл. мед. АМН СССР и резид. СО АМН СССР.-Иркутск.- 1981.- С. 76-78 (соавт. Штырова Н.М.).

21. Способ создания модели органной патологии сердца // Мат. вещания изобрет. и рационал. по вопросам диагностики, лечения и анимации в серд.-сос. хирургии.- Иркутск.- 1981.- С. 81-83.

22. Гистохимия миокарда СЛК в процессе биологической консерва-ии // Здравоохранение Туркменистана.- 1981.- № 9.- С. 17-20 (соавт. Стриж-ов В.С.)

23. Методические приемы для обоснования механизма аритмий, ибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда // Сб. Актуальные вопросы общей патологии". V конф. патофиз. республик акавказья.- Баку.- 1982.- С. 110-113.

24. Медикаментозная профилактика нарушений ритма сердца при сперименталъном инфаркте миокарда // Актуальные вопросы ре-онструктивной и восстановительной хирургии. Тез. докл. IV итог. научной ссии. Часть I.- Иркутск.- 1986.- С. 132 (соавт. Комендантов К.Г., Ишенин .М.).

25. Пути оптимизации управления ритмом сердца в условиях острого нфаркта миокарда // Гомеостатика живых и технических систем. Тез. окл. Всесоюзн. семинара при Совете по автоматиз. научн. иссл. Президиум Н СССР.- Иркутск,-1989.- С. 33-35. (соавт. Пологрудов С.Г.).

26. Профилактика и лечение тяжелых форм аритмий сердца при тром нарушении коронарного кровообращения в эксперименте //

Хирургическое лечение острых нарушений коронарного кровообращен Иркутск.- 1989,- С. 148-151 (соавт. Комендантов К.Г.).

27. Снижение активности нейронов подкорковых структу предупреждение постишемической аритмии // Актуальные вопр реконструктивной и восстановительной хирургии. Часть II.- Иркутск.- 19 С. 17-19 (соавт. Пологрудов С.Г.).

28. Хирургические способы защиты ишемизированного миокар выявление антиаритмических свойств препаратов // Актуальные вопр реконструктивной и восстановительной хирургии. Часть I.- Иркутск.- 19 С. 94-95 (соавт. Бородин А.В., Боброва Т.П.).

29. Принципы воздействия на центральное звено патологичес системы, предупреждающие постишемические аритмии, фибрилля желудочков сердца // Нарушения механизмов регуляции и их коррек Т. I.- Москва,- 1989.- С. 49 (соавт. Полканова О.М., Пологрудов С.Г.).

30. Профилактика постишемических аритмий ретроградной перфу вен сердца с помощью аорто-коронарного шунта // Актуальные вопр реконструктивной и восстановительной хирургии.- Иркутск.- 1989.- С. (соавт. Морозов Ю.И., Бородин А.В.).

31. Гемодинамика сердца при защите миокарда от ишемичес фибрилляций желудочков при острых нарушениях коронарного кров ка // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирург Иркутск.- 1991.- С. 231-233.

32. Ventricular fibrillation: the ways of effective correction // stituent Congress international society for pathophisiology.- 1991.- P. 83

33. Профилактика постишемической острой сердеч недостаточности // Экспериментальная сердечно-сосудистая хирург Москва.- 1991.- С. 23-24.

34. Антиаритмическое средство // Медицинская наука - практи Новосибирск,-1991.- С. 53 (соавт. Миллер Л.Г.).

35. Единство постулируемой теории ишемических аритмий серд практики их превентивной терапии // Акуатальные вопросы реконст тивной и восстановительной хирургии.- Иркутск.- 1992.- С. 145-146.

36. Концепция центрального генеза ишемических фибрилля желудочков сердца: пути эффективной превентивной терапии // I конг кардиологов Центральной Азии.- 1993.- С. 277.

37. Теория ишемических аритмий сердца и практика их превентив терапии // Патофизиология и фармакология боли (экспериментальны клинические аспекты).- Москва,- 1993.- С. 57.

38. Концепции системного мышления в патологии // Актуаль вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии.- Иркутск.- 19 С. 11-14.

Изобретения, заявки, рационализаторские предложения

1. Средство, обладающее антиаритмической активностью // № 825077. (соавт. Миллер Л.Г.).

2. Способ моделирования обширного инфаркта миокарда // А.с. 1805491. (соавт. Бородин А.В., Боброва Т.П.).

3. Способ моделирования трансмурального инфаркта миокарда // А.с. 1685452. (соавт. Пологрудов С.Г., Рунович А.А., Курильская Т.Е.).

4. Способ искусственного кровообращения // Приоритетная справка 1738975/28-13.

5. Обеспечение циркуляции крови и ее оксигенации при замене нкций сердца и легких реципиента автономным СЛК // Приоритетная равка № 1819323/31-16 (соавт. Портной В.Ф.).

6. Способ создания модели органной патологии // Приоритетная равка № 2392197/13.

7. 10 рационализаторских предложений.

РИГ ИТО ВСНЦ СО РАМН

Зак. 64 Тираж 100