

На правах рукописи

**Кошкарева Галина Михайловна**

**ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ  
НА ПУЛЬСОВЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ НАГРУЗКИ СЕРДЦА  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

03.00.13 – физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Томск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Томский государственный педагогический университет» Федерального агентства по образованию

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук

**Яхонтов Сергей Владиславович**

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных ГОУ ВПО ТГУ Рособрнауки **Гриднева Вера Ивановна**

доктор биологических наук, зам. директора ГНУ «Сибирский НИИ сельского хозяйства и торфа» СО Россельхозакадемии, профессор  
**Тухватулин Равиль Талибулович**

Ведущая организация: ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при Сибирском государственном медицинском университете (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Суханова Г.А.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования:** Активация адренорецепторов - это необходимое условие приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы на эмоциональные, умственные и физические нагрузки, сопровождается переходными процессами в сердечно-сосудистой системе. Основным гемодинамическим проявлением этих реакций является усиление системного кровотока, происходящее за счет активации бета-адренорецепторов сердца и альфа-адренорецепторов артериального русла, приводящее к увеличению сократительной активности желудочков и возрастанию тонуса артериального русла. В процесс перехода сердечно-сосудистой системы на новый уровень функционирования включаются автономные механизмы регуляции сердечной деятельности (гетерометрический механизм Франка-Старинга, гомеометрический механизм Анрепа, механизм активации внутрисердечной нервной системы Г.И.Косицкого) и механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов [Костромина Е.Ю., 1997; Дворецкий Д.П., 2000; Кудряшов Ю.А., 2002].

Данные исследований указывают на высокую согласованность изменений параметров сокращения желудочков и тонуса артериального русла, происходящих в сердечно-сосудистой системе при изменениях притока крови к сердцу в условиях физиологической нормы [Абрамян А.С., 1980; Конради Г.П., 1980; Ковалев О.А., 1981; Левадный В.Г., 1982; Орлов В.В., 1983]. Установлено, что взаимодействие локальных и системных механизмов регуляции обеспечивает максимум согласованности параметров сокращения сердца и тонуса аорты при переходе сердечно-сосудистой системы с одного уровня функционирования на другой [Каро К., 1983; Осадчий Л.И., 2003].

В ряде физиологических экспериментов была установлена возможность несогласованных изменений силы и скорости сокращения и расслабления желудочков [Алипов Н.Н., 2003], возникновение пиков отрицательного давления в диастолу, свидетельствующих о несоответствии притока крови к сердцу параметрам его сокращения [Астафьев В.И. с соавт., 1982], возрастание роли сопротивления клапанного аппарата аорты в процессе изгнания крови, нарушение синфазности изменений тонуса венозного и артериального русла [Воронов В.А., Долгов М.А., 1981; Осадчий Л.И., 1999-2005]. Сказываясь на пульсовых составляющих нагрузки сердца, несогласованность параметров сокращения сердца и тонуса артериального русла влияла на уровень входного сопротивления (импеданса) аорты и, соответственно, уровень суммарной нагрузки сердца [Milnor W.P., 1979; Murgu J.P., 1980; Pepine C.J., Nichols W.W., 1982; Иткин Г.П., 1983; Дворецкий Д.П., 1993].

Между тем, различная степень вовлеченности бета- и альфа-адренорецепторов в механизмы формирования пульсовых составляющих нагрузки сердца может вызывать несоответствие параметров сокращения сердца и артериального русла, поэтому, изучение механизмов взаимодействия левого желудочка и аорты по пульсовым составляющим нагрузки сердца, является актуальным.

**Цель исследования:** изучить влияние активации адренорецепторов на формирование пульсовых составляющих нагрузки левого желудочка при моделировании нестационарных состояний в сердечно-сосудистой системе в физиологическом эксперименте.

### **Задачи**

1. Изучить влияние активации бета 1,2- и альфа-адренорецепторов адреналином и новодрином на пульсовые составляющие нагрузки сердца в физиологическом эксперименте.
2. Выяснить влияние тонуса артериального русла на параметры пульсовых составляющих нагрузки сердца в эксперименте.
3. Изучить влияние сопротивления изгнанию крови в аорту на формирование пульсовых составляющих нагрузки сердца в эксперименте
4. Исследовать влияние параметров системного кровотока (МОК, ОЦК и диастолического АД) на пульсовые составляющие нагрузки сердца.
5. Оценить влияние притока крови к сердцу на пульсовые составляющие нагрузки сердца при моделировании нестационарных состояний в сердечно-сосудистой системе.

**Научная новизна.** Впервые по пульсовым составляющим нагрузки сердца изучены механизмы возникновения несогласованности параметров сокращения левого желудочка сердца и тонуса артериального русла при нестационарных процессах в сердечно-сосудистой системе, вызванных активацией бета- и альфа-адренорецепторов в эксперименте. Активация альфа-адренорецепторов сопровождается повышением сопротивления выбросу крови в аорту за счет большего возрастания пульсового артериального давления, чем скорости кровотока во вторую фазу периода изгнания. Активация бета-адренорецепторов вызывает рост градиента давления в левом желудочке и аорте во вторую фазу периода изгнания за счет повышенной скорости сокращения желудочков на фоне сниженного тонуса артериального русла. Несогласованность параметров сокращения левого желудочка и тонуса аорты сохраняется при изменениях минутного объема кровотока, объема циркулирующей крови, диастолического артериального давления и притока крови к сердцу.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Исследование влияния селективной активации адренорецепторов на пульсовые составляющие нагрузки сердца уточняет механизмы взаимодействия левого желудочка и артериального русла при моделировании нестационарных состояний в сердечно-сосудистой системе. Доказана возможность несогласованных изменений параметров сокращения желудочков и тонуса артериального русла при нейрогуморальной активации, в частности, вследствие различной вовлеченности адренорецепторов сердца и артерий в механизмы формирования пульсовых составляющих нагрузки сердца. Полученные данные дополняют знания в области физиологии кровообращения и позволяют повысить точность оценки нагрузки сердца в физиологическом эксперименте.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Селективная активация бета- и альфа-адренорецепторов при моделировании нестационарных состояний в сердечно-сосудистой системе в эксперименте может сопровождаться несогласованными изменениями параметров сокращения левого желудочка и тонуса артериального русла с различными механизмами формирования пульсовых составляющих нагрузки сердца.
2. Различная степень вовлеченности бета- и альфа-адренорецепторов в механизмы формирования пульсовых составляющих нагрузки сердца проявляется возрастанием сопротивления клапанного аппарата аорты, либо динамического сопротивления выбросу в процессе изгнания крови.
3. Возникшая несогласованность параметров сокращения левого желудочка и тонуса артериального русла сохраняется не только в стационарном состоянии сердечно-сосудистой системы, но и в условиях переходных процессов с изменением минутного объема кровотока, объема циркулирующей крови, диастолического АД и притока крови к сердцу.

**Внедрение.** Полученные результаты вошли в курс лекций по физиологии кровообращения ТГПУ, спецкурса лекций ФПК ТГПУ для специалистов по физической культуре и спорту Томской области, использованы при издании учебного пособия «Физиология сердечно-сосудистой и дыхательной систем» (2004) и монографии «Двухконтурная разгрузка сердца» (2005).

**Апробация работы:** Основные результаты диссертации обсуждались на I сессии СФ ВКНЦ АМН СССР, 1982 (Томск); Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы техники в медицине», 1983; Международной конференции «Актуальные вопросы безопасности, здоровья при занятиях физической культурой и спортом», 1993 (Томск); Международной конференции «Наука и образование» 2005 г. (Томск). По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых одна статья в реферируемом журнале ВАК и одна монография.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает введение, обзор литературы (гл.1), объект и методы исследования (гл.2), собственные исследования (гл.3), обсуждение результатов исследования (гл.4), выводы, практические рекомендации и список литературы (129 источников, из которых 89 отечественных и 40 зарубежных авторов). Работа изложена на 134 страницах текста, включающего 29 рисунков и 17 таблиц.

## **ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты проводились на базе НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Всего было проведено 215 острых экспериментов на 74 белых крыс (весом 270–390 грамм) и 40 кроликах (всего 11 серий). В условиях операционной под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг) у крыс и кроликов моделировали следующие нестационарные состояния сердечно-сосудистой системы:

1. Активация альфа- и бета-адренорецепторов (повышение силы и скорости сокращения миокарда при увеличении тонуса артерий) внутривенным введением адреналина триацетата в дозе 2 мкг/кг.
2. Активация альфа-адренорецепторов (повышение тонуса артериального русла при отсутствии хроно-инотропных воздействий на миокард) внутривенным введением 0,2 мл.  $1 \times 10^{-4}$  мезатона.
3. Активация бета-адренорецепторов (повышение силы сокращения миокарда при сниженном тонусе артериального русла) внутрисосудистым введением изопротеренола (новодрин) в дозе 5 мкг/кг.
4. Моделирование снижения тонуса артериального русла внутривенным введением нитропрусида натрия в дозе 8 мкг/кг.
5. Моделирование снижения сопротивления изгнанию крови в аорту перерезкой сонной артерии крыс.
6. Моделирование повышения сопротивления изгнанию крови путем механического сужения просвета аорты.

Общая схема внешних воздействий приведена на рис.1.

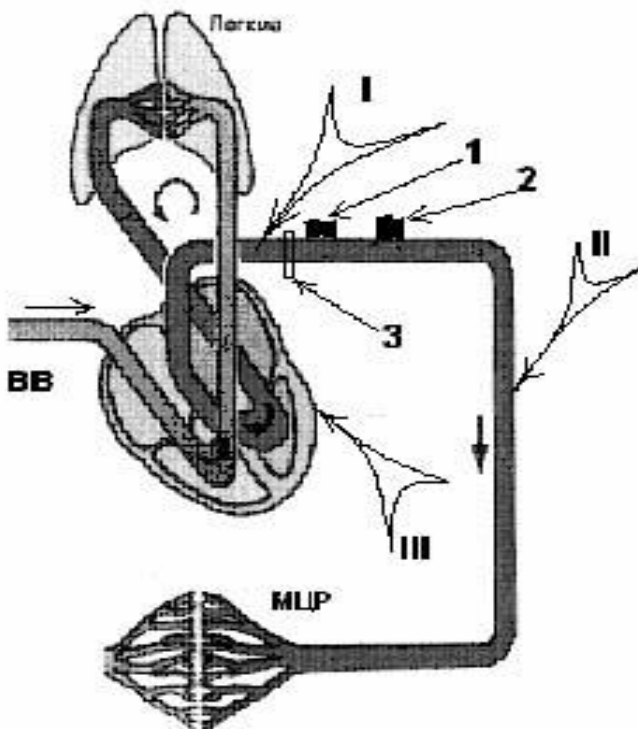


Рис.1. Общая схема проводимых экспериментов.

Примечание: I – направленность воздействий, изменяющих сопротивление изгнанию крови в аорту; II – направленность воздействий, изменяющих тонус артерий; III – направленность медикаментозных воздействий на силу и скорость сокращения желудочков. 1 и 2 – зонды датчиков артериального давления в дуге аорты; 3 – датчик электромагнитного расходомера крови.

В экспериментах регистрировали следующие параметры: электрокардиограмма (ЭКГ), параметры кровотока (систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление, объем циркулирующей крови, ударный и минутный объем кровотока), параметры сокращения сердца и изгнания крови (максимум скорости изменения давления в левом желудочке  $\pm dp/dt \max$ , усиленная кривая пульсового АД). По усиленной кривой пульсового АД определяли следующие параметры изгнания крови (рис.2, 3):

- максимум пульсового АД в начале изгнания ( $h$ ) за период  $t_1$ , отражающий величину «ударного» сопротивления выбросу и связанный с уровнем перепада давления в полости ЛЖ и аорте;
- динамическое сопротивление выбросу (по динамике пульсового АД во вторую фазу периода изгнания  $t_2$ );
- временные параметры сокращения ЛЖ (по длительности интервалов на кривой давления в ЛЖ и аорте);
- скорость изменений давления в ЛЖ и аорте (электронными дифференциаторами с постоянными времени 3 мс и 30 мс).

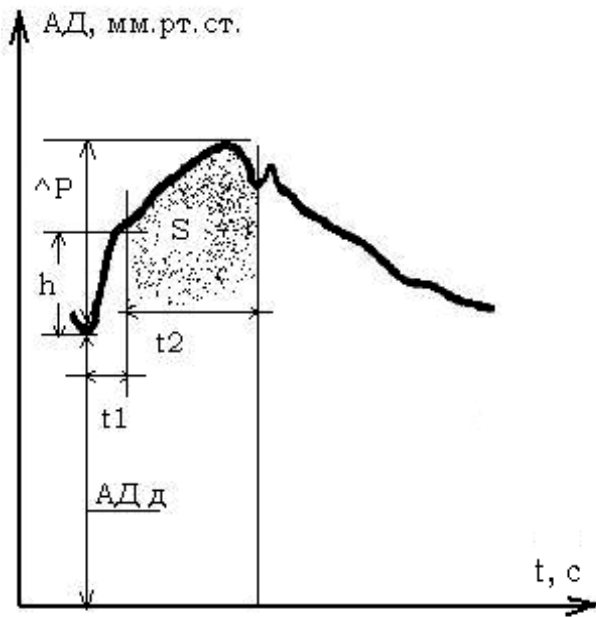


Рис. 2. Параметры нагрузки левого желудочка, оцениваемые по усиленной кривой пульсового АД. Примечание: АДд – диастолическое АД,  $\hat{P}$  – амплитуда пульсового АД;  $h$  – амплитуда пульсового АД в начале изгнания;  $S$  – площадь под кривой пульсового АД в динамическую фазу периода изгнания;  $t_1$  – продолжительность первой компоненты нагрузки ЛЖ;  $t_2$  – продолжительность динамической компоненты нагрузки ЛЖ; TTI («напряжение-время» - площадь под кривой с учетом диастолического АД;  $\pm dp/dt A_0$  – отношением  $h$  к  $t_1$ ).

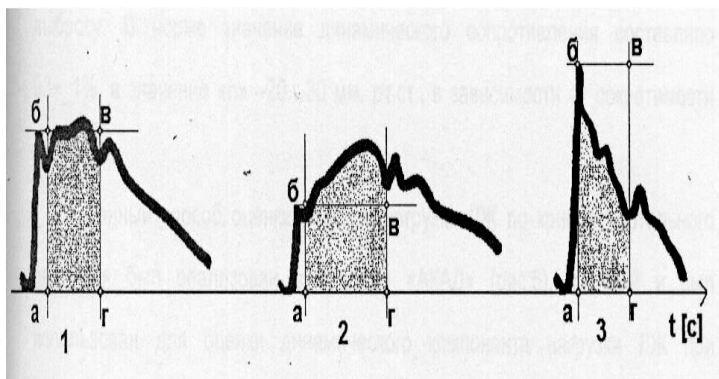


Рис.3. Оценка параметров нагрузки ЛЖ по усиленным кривым пульсового АД у крыс и кроликов.

Примечание: (1) – норма; (2) – при повышенном динамическом сопротивлении; (3) – при высокой скорости выброса и низком тоне артериального русла.

Динамическое сопротивление выбросу ( $R$  дин), изменяющееся в процессе изгнания крови, определяли по алгоритму, реализованному в анализаторе кривой аортального давления «АКАД», являющегося частью системы управления венозным возвратом в эксперименте (а.с.1107849). Используя эти алгоритмы, АКАД измерял сопротивление потоку крови в начале изгнания

(амплитуду а-б за период, соответствующий 19% длительности периода изгнания от момента открытия аортальных клапанов – точки «а» на рис.3 и рис.4).

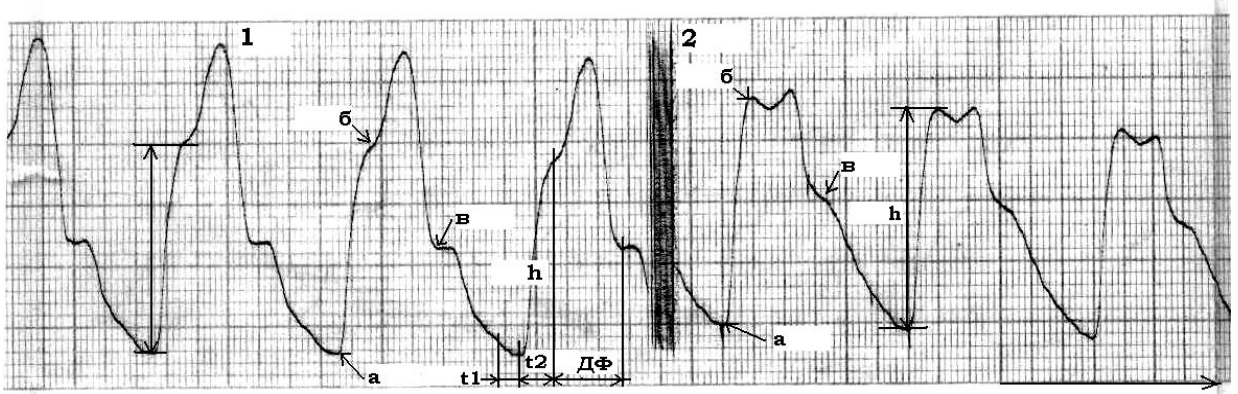


Рис.4. Фрагменты записи усиленной кривой пульсового АД крыс. Слева – при высоком сопротивлении выбросу, справа – в норме.

Примечание: моменту смены механизмов изгнания крови соответствует точка «б» на кривой АД рис.1 и 2).  $t_1$  - период изоволюмической систолы,  $t_2$  – время, в течение которого сопротивление потоку крови в начале изгнания оценивалось по амплитуде  $h$ ; ДФ – «динамическая фаза» периода изгнания (R дин).

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали электрокардиографом б-НЕК (ГДР) игольчатыми электродами.

Артериальное давление (АД) измеряли емкостными электроманометрами полиграфа «Салют», зонды измерительных камер которых проводились в полость левого желудочка и дугу аорты. Конечнодиастолическое давление в ЛЖ и пульсовое АД при регистрации усиливались в 5 раз усилителем биопотенциалов.

Объем циркулирующей крови (ОЦК) снижали дробным забором крови у крыс по 0,1 мл. Возврат ОЦК к прежнему уровню осуществляли введением в сосудистое русло по 0,1 мл физиологического раствора.

Минутный объем кровотока (МОК) определяли методом терморазведения с использованием средств автоматической обработки. Использовали зонд с термистором МТ-54, устанавливаемый в дугу аорты. Физиологический раствор с нулевой температурой вводили в правые отделы сердца.

Измерение фаз структуры сердечного цикла (СЦ) проводили по записям кривых давления в полости ЛЖ и аорты. Определяли длительности асинхронного и изоволюмического сокращений (изоволюмическую систолу, ИС), периоды изгнания (ПИ) и диастолы (ПД). Перестройку фаз внутри сердечного цикла оценивали по внутрисистолическому показателю (ВСП), межфазовому коэффициенту (МК), индексу напряжения миокарда (ИНМ), механической систоле (МС), расшифровка которых приведена ниже:



- межфазовый коэффициент (МК) – отношение периода изоволюмического сокращения (ИС) к длительности периода изгнания (ПИ);
- внутрисистолический показатель (ВСП) - отношение периода изгнания (ПИ) к длительности механической систолы (МС);
- индекс напряжения миокарда (ИНМ) - отношение длительности изоволюмической систолы (ИС) к длительности механической систолы (МС).

Оценку энергозатрат сердца у экспериментальных животных проводили по значению индекса «ТТІ», определяемого как интеграл под кривой давления в аорте за период изгнания.

*Методы обработки данных.* Обработку результатов исследований осуществляли с использованием стандартного пакета анализа электронных таблиц MS Excell-XP с определением средней, ошибки средней, оценки достоверности различий по t-критерию Стьюдента, а также путем корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Влияние активации адренорецепторов на пульсовые составляющие нагрузки сердца крыс и кроликов*

*Влияние уровня катехоламинов в артериальной крови на пульсовые составляющие нагрузки левого желудочка.* Выявлена малая корреляционная зависимость между содержанием адреналина и норадреналина в артериальной крови животных в покое ( $r=0,20$ ), а также отсутствие влияния концентрации адреналина на уровень пульсового АД ( $r=0,21$ ). С другой стороны, выявлена умеренная обратная зависимость между содержанием норадреналина и уровнем пульсового АД ( $r=-0,49$ ). По условиям эксперимента, исключая возникновение вегетативных реакций вследствие наркотизации животных, содержание катехоламинов в крови и их действие и не могли быть высокими. Более дифференцированное влияние активного возбуждения альфа- и бета-адренорецепторов на параметры пульсовых составляющих нагрузки сердца, было изучено нами при моделировании нестационарных состояний в сердечно-сосудистой системе (гл.3).

*Влияние активации альфа- и бета-адренорецепторов адреналином на пульсовые составляющие нагрузки левого желудочка.* Одновременную активацию альфа – и бета адренорецепторов создавали путем внутрисосудистого введения адреналина гидротартрат (Adrenalinum hydrotartaricum) в виде раствора для инъекций в ампулах по 1 мл с pH 3,5-4,0. Известно, что гемодинамические эффекты адреналина связаны с влиянием как на альфа- так и на бета-адренорецепторы. Возбуждение бета-адренорецепторов у крыс сопровождалось некоторым ростом ЧСС ( $286\pm 9$  и  $300\pm 11$  уд/мин), повышением скорости сокращения (с  $5016\pm 528$  до  $6798\pm 460$  мм рт.ст./с) и расслабления (с  $3366\pm 410$  до  $3670\pm 260$  мм рт.ст./с) желудочков наряду с тенденцией к снижению скорости изгнания крови в аорту (с  $1480\pm 120$  до

1150±174 мм рт.ст/с). Активация альфа-адренорецепторов сосудистого русла сопровождалась резким повышением диастолического (с 69±6 до 141±5 мм рт.ст.) и систолического (с 92±7 до 162±7 мм рт.ст) артериального давления. Незначительное повышение ЧСС в этой ситуации объяснялось действием барорефлекторного контроля АД. Усиление нагрузки ЛЖ в этой ситуации подтверждал рост индекса ТП на 94% и рост динамического сопротивления (Rдин) с 79±5 до 102±3,5 усл.ед. Несмотря на выраженную тенденцию к росту динамического сопротивления выбросу, наблюдалось постоянство пульсового АД в начале изгнания (h=18±1,5 и 17±1,3 мм рт.ст.) а также отсутствие достоверных изменений в фазовой структуре сердечного цикла.

*Влияние активации бета-адренорецепторов новодрином на пульсовые составляющие нагрузки левого желудочка.* Активацию бета-адренорецепторов осуществляли внутрисосудистым введением новодрина (Novodrin) в виде 1,0% раствора изопреналин-сульфата. Так как новодрин отличается от структуры адреналина заменой метильного радикала в аминогруппе на изопропильный, он, воздействуя на бета1- и бета2-адренорецепторы миокарда, не вызывал сужения сосудов и повышения периферического артериального давления, однако вызывал резкое учащение и усиление сердечных сокращений. При этом ЧСС возрастала с 267±10 уд/мин до 320±9 уд/мин, скорость выброса увеличивалась с 1000±60 мм рт.ст./с до 1400±120 мм рт.ст./с. Рост ЧСС сопровождался снижением диастолического АД с 72±5 мм рт.ст. до 52±6 мм рт.ст. и динамического сопротивления выбросу во вторую фазу периода изгнания с 88±1 до 62±3 усл.ед. Снижение диастолического АД на 28% сопровождалось уменьшением индекса ТП на 36%, что внешне указывало на уменьшение энергозатрат желудочков на выброс. На отсутствие перегрузки ЛЖ со стороны артериального русла указывали также и изменения фазовой структуры сердечного цикла. Введение новодрина снижало продолжительность сердечного цикла на 17%, уменьшало длительность извольюмической систолы (на 24%), периода изгнания (на 15%) и диастолического периода (на 20%). Распределение фаз внутри СЦ сохранялось прежним, о чем свидетельствовали практически неизменные значения внутрисистолического показателя, индекса напряжения миокарда и межфазового коэффициента.

Несмотря на то, что в данной ситуации наблюдалось повышение входной проводимости аорты, объективно наблюдалось парадоксальное повышение перепада давления в полости ЛЖ и дуге аорты в период изгнания. Разница давлений возрастала с 32±11 мм рт.ст. до 79±8 мм рт.ст., а ее максимум приходился на вторую фазу периода изгнания, когда давление в аорте было минимальным. Одновременно наблюдалось возникновение отрицательных пиков конечно-диастолического давления в ЛЖ, свидетельствующее о недостаточности притока крови к сердцу [В.И.Астафьев, Ю.В.Желтовский, Н.П.Кузнецов (1982)]. К концу переходного процесса перепад давлений ЛЖ-аорта возвращался к норме (3-4 мм рт.ст.). Рост перепада давлений в полости левого желудочка и аорте в период изгнания сопровождался возрастанием скорости выброса на 29% (по данным магнитной флоуметрии) на фоне сниженного тонуса артериального русла под действием новодрина.

*Реакция пульсовых составляющих нагрузки сердца крыс и кроликов на блокирование адренорецепторов обзиданом.* Блокирование бета-адренорецепторов производили введением в сосудистое русло раствора #-1-Изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорида (обзидана), который, являясь блокатором бета1- и бета2-адренорецепторов, снижая силу и частоту сердечных сокращений, уменьшал сократительную способность миокарда и величину сердечного выброса. Следствием этого было некоторое падение артериального давления. По сути, блокирование бета-адренорецепторов приводило к тому, что параметры сокращения миокарда определялись его свойствами и активностью проводящей системы. В результате происходило уменьшение ЧСС, снижение систолического АД и скорости выброса до уровня ниже исходного. Блокирование бета-адренорецепторов ликвидировало не только эффекты новодрина, но и воздействие «фонового» уровня катехоламинов в крови. При этом амплитуда пульсового АД сохранялась на уровне, предшествующему введению обзидана.

Таким образом, экспериментально установлено, что уровень пульсового АД практически не зависел от фонового уровня катехоламинов в артериальной крови крыс и кроликов. Моделирование одновременной активации альфа- и бета-адренорецепторов экзогенным адреналином сопровождалось ростом динамической компоненты пульсовой составляющей нагрузки сердца, тогда как избирательная активация бета-адренорецепторов новодрином сопровождалась существенным ростом перепада давления в ЛЖ и аорте во вторую фазу периода изгнания, вследствие возрастания скорости сокращения желудочков на фоне сниженного тонуса артериального русла. Эти изменения свидетельствовали о возникновении несоответствия между параметрами сокращения ЛЖ, параметрами изгнания крови аорту и тонусом артериального русла из-за неравномерной активации альфа-, бета1- и бета2-адренорецепторов сердца и артериального русла экзогенными катехоламинами.

### ***Влияние тонуса артериального русла на пульсовые составляющие нагрузки сердца кроликов***

*Реакция пульсовых составляющих нагрузки сердца на повышение тонуса артериального русла.* Повышение тонуса артерий моделировали введением в сосудистое русло мезатона. Гемодинамические изменения заключались в росте систолического (с  $112 \pm 16$  мм рт.ст. до  $137 \pm 12$  мм рт.ст.) и диастолического (с  $64 \pm 13$  мм рт.ст. до  $98 \pm 11$  мм рт.ст.) артериального давления и ЧСС (с 210 уд/мин до 235 уд/мин), наряду со значительным ростом индекса ТП (с  $14,8 \pm 2,1$  мм рт.ст.×с до  $21,4 \pm 1,3$  мм рт.ст.×с), что свидетельствовало о росте нагрузки левого желудочка противодействием. Рост сопротивления изгнанию крови во вторую фазу периода изгнания проявлялся значительным повышением динамического сопротивления ( $R_{дин}$ ) с  $79 \pm 4$  усл.ед. до  $127 \pm 3$  усл.ед.. При этом наблюдалось практическое отсутствие «ударной» нагрузки в начале изгнания крови (амплитуда пульсового АД в эту фазу составляла  $39 \pm 9$  мм рт.ст. и  $36 \pm 12$  мм рт.ст. соответственно). О росте нагрузки давлением свидетельствовали

также удлинение изоволюмической систолы с  $15 \pm 2$  мс до  $25 \pm 3$  мс и тенденция к росту индекса напряжения миокарда.

*Реакция пульсовых составляющих нагрузки сердца на снижение тонуса артериального русла.* Снижение тонуса артериальных сосудов осуществляли нитропруссидом натрия, широко используемым в практике управляемой гипотонии [Е.В.Майстрах (1978), С.В. Альбертин, Н.Л. Войлокова (1993)]. Введение нитропруссида натрия кроликам сопровождалось снижением диастолического (с  $77 \pm 4$  мм рт.ст. до  $54 \pm 4$  мм рт.ст.) и систолического (с  $92 \pm 3$  мм рт.ст. до  $69 \pm 3$  мм рт.ст.) артериального давления, снижением скорости расслабления ЛЖ (с  $2838$  мм рт.ст./с до  $2112$  мм рт.ст./с), уменьшением значения индекса ТТІ (с  $11 \pm 0,7$  мм рт.ст. $\times$ с до  $7,6 \pm 0,6$  мм рт.ст. $\times$ с). Амплитуда пульсового АД практически при этом не изменялась, но уровень «ударной» нагрузки в начале изгнания и динамическое сопротивление во вторую фазу периода изгнания указывали на улучшение условий изгнанию крови в аорту, о чем свидетельствовала тенденция к снижению динамического сопротивления с  $63 \pm 8$  усл.ед до  $57 \pm 7$  усл.ед. О снижении нагрузки сердца свидетельствовали и укорочение длительности изоволюмической систолы ( $22 \pm 1,4$  мс до  $16 \pm 1$  мс), удлинение диастолы (с  $90 \pm 6$  мс до  $120 \pm 9$  мс), а также снижение межфазового коэффициента (с  $0,22 \pm 0,01$  % до  $0,17 \pm 0,01$  %) и индекса напряжения миокарда (с  $18 \pm 1$  % до  $15 \pm 0,8$  %).

#### ***Влияние сопротивления изгнанию крови в аорту на пульсовые составляющие нагрузки сердца у кроликов и крыс***

*Реакция пульсовых составляющих нагрузки сердца на повышение сопротивления выбросу.* Высокое сопротивление изгнанию крови в аорту создавали у кроликов сужением просвета нисходящей части дуги аорты до 50% ее начального диаметра. При этом амплитуда пульсового АД в начале изгнания (h) практически не изменялась, что свидетельствовало о соответствии силы сокращения ЛЖ уровню диастолического давления. Согласованность изменений в начальный период сокращения сердца проявлялась пропорциональным ростом силы сокращения сердца, систолического ( $99 \pm 14$  мм рт.ст. до  $146 \pm 13$  мм рт.ст.) и диастолического АД ( $59 \pm 10$  мм рт.ст. до  $100 \pm 11$  мм рт.ст.) при невыраженной тенденции к росту пульсового давления за счет повышения динамического сопротивления ( $R_{дин}$ ) во вторую фазу периода изгнания. Однако согласованность этих изменений по окончании переходного процесса, вызванного созданием высокого сопротивления выбросу, нарушалась вследствие роста сопротивления изгнанию крови в аорту, и эта несогласованность проявлялась перераспределением вклада пульсовых составляющих нагрузки сердца. Факт перераспределения подтверждался изменениями, произошедшими в фазовой структуре сердечного цикла. Рост динамического сопротивления изгнанию сопровождался изменением длительности изоволюмической систолы (с  $18 \pm 2$  мс до  $27 \pm 3$  мс) на фоне укорочения длительности диастолы (с  $150 \pm 10$  мс до  $110 \pm 10$  мс). Удлинение изоволюмической систолы могло свидетельствовать о росте энергопотребления

миокарда, что подтверждалось ростом значения индекса ТТІ с  $13,6 \pm 1,2$  мм рт.ст. $\times$ с до  $19,7 \pm 1,4$  мм рт.ст. $\times$ с.

*Реакция пульсовых составляющих нагрузки сердца на снижение сопротивления выбросу.* Моделирование резкого снижения изгнанию крови в аорту осуществляли путем перерезки левой сонной артерии у крыс (в правой сонной артерии был установлен зонд датчика артериального давления). Перерезка сонной артерии сопровождалась быстрым спадом давления в аорте, поэтому регистрацию параметров проводили в первые секунды после перерезки, до критического спада АД. Наряду с падением диастолического и систолического АД, наблюдалась тенденция к росту амплитуды пульсового АД в начале изгнания с повышением скорости изгнания крови в аорту ( $\pm dp/dt \max A_0$ ). Динамическое сопротивление выбросу при этом резко снижалось. Происходящие изменения указывали на соответствие снижения силы и скорости сокращения ЛЖ спаду диастолического АД. Согласованность изменений параметров сокращения ЛЖ и диастолического АД проявлялась в постоянстве пульсового АД в начале изгнания при практически неизменной скорости выброса.

Моделирование изменений сопротивления изгнанию крови в аорту путем механического изменения ее просвета, в отсутствие экзогенных хроноинотропных воздействий на миокард, сопровождалось существенным изменением динамической составляющей пульсовой нагрузки сердца, не влияя на перепад давления в левом желудочке и аорте во вторую фазу периода изгнания.

### ***Влияние параметров системного кровотока на пульсовые составляющие нагрузки сердца крыс***

К системным параметрам кровотока в данном случае были отнесены объем циркулирующей крови (ОЦК), минутный объем кровотока (МОК), диастолическое давление в аорте, стабилизируемое с использованием аппаратных средств, а также величина притока крови к сердцу.

*Влияние объема циркулирующей крови на пульсовые составляющие нагрузки сердца.* Проявлялась высокая чувствительность тонуса сосудистого русла к изменениям объема крови, что объяснялось существенным влиянием ОЦК на венозный приток к сердцу [Абрамян А.С., 1980]. Факт практически линейной зависимости между ОЦК и диастолическим АД подтверждался высоким коэффициентом корреляции между величиной пульсовой составляющей артериального давления ( $\Delta P$ ) и значениями ОЦК ( $r=0,81$ ). И, хотя на величину пульсового АД существенно влияло диастолическое АД ( $r=0,62$ ), само это давление от объема зависело меньше ( $r=0,52$ ). Амплитуда пульсового АД следовала за изменениями ОЦК. Изменения диастолического АД были отсрочены по времени, так как являлись результатом изменения ударного объема и миогенного тонуса артерий по механизму Остроумова-Бейлиса (1902). Изменения ОЦК влияли в первую очередь на уровень пульсового АД ( $r=0,81$ ) и, в меньшей степени ( $r=0,62$ ), на уровень диастолического АД. Наличие сильной корреляционной связи между амплитудой пульсового АД с величиной МОК

позволило предположить, что влияние ОЦК на пульсовое АД являлось опосредованным через изменения МОК

*Влияние минутного объема крови на пульсовые составляющие нагрузки сердца.* Значение МОК прямо определялось величиной ударного объема ( $r=0,99$ ) и в значительно меньшей степени зависело от ЧСС ( $r=0,42$ ), практически не оказывая влияния на величину динамического сопротивления изгнанию крови ( $R_{дин}$ ). Этот факт интересен тем, что сопротивление потоку крови при изгнании имело обратную зависимость от ЧСС ( $r=-0,78$ ) и не зависело от пропульсивной активности желудочков - такое возможно лишь при высокой согласованности изменений параметров выброса крови из желудочков и тонуса артериальных стенок. Высокая согласованность параметров сокращения желудочков и тонуса артериального русла прослеживалась и из того, что при любых значениях МОК пульсовое АД определялось амплитудой в начале изгнания; иначе, величина «ударного» сопротивления в начале изгнания также не зависела от пропульсивной активности желудочков.

*Влияние диастолического артериального давления на пульсовые составляющие нагрузки сердца.* Выявлена сильная корреляционная связь диастолического и систолического АД ( $r=0,69$ ). Пульсовое АД в большей степени ( $r=0,6$ ) зависело от систолического АД, чем от диастолического ( $r=0,29$ ), что объяснялось ростом ударного объема. Рост пульсового АД был сильно связан с ростом скорости выброса ( $r=0,74$ ) и величиной «ударной» нагрузки сердца в первую фазу периода изгнания. Влияние диастолического АД на пульсовые составляющие нагрузки сердца осуществлялось синхронно с изменением систолического АД. Влияние диастолического АД на пульсовые составляющие нагрузки сердца можно отразить следующей последовательностью процессов: рост диастолического АД  $\rightarrow$  рост силы сокращения желудочков по механизму Анрепа  $\rightarrow$  рост ударного объема  $\rightarrow$  рост систолического АД  $\rightarrow$  рост пульсового АД с повышением скорости выброса. Следует заметить, что данные выводы справедливы до того момента, когда, спустя несколько сердечных сокращений, происходило повышение притока крови к сердцу, влияя на параметры выброса.

*Влияние притока крови к сердцу на пульсовые составляющие нагрузки сердца.* Снижение притока крови к сердцу, моделируемое уменьшением просвета нижней полой вены, сопровождалось уменьшением сократимости желудочков, снижением ударного объема, систолического и диастолического артериального давления. Высокая согласованность этих изменений, в отсутствие экзогенных хроно-инотропных воздействий на миокард и тонус артерий, подтверждалась постоянством входной проводимости аорты на протяжении всего переходного процесса, вызванного ограничением притока крови к сердцу.

Высокая согласованность указанных изменений обеспечивается согласованной работой механизмов гетерометрической и гомеометрической регуляции сердечной деятельности и активацией внутрисердечной нервной системы по Г.И.Косицкому с соавт, (1987). Однако, снижение притока крови к сердцу не влияло на перепад давлений в ЛЖ и аорте, возникающий при

экзогенной активации бета-адренорецепторов новодрином (табл.1), а также на величину динамического сопротивления во вторую фазу периода изгнания, рост которого моделировали введением мезатона и сужением просвета аорты (табл.2).

*Таблица 1*

Показатели гемодинамики при ограничении притока крови к сердцу на фоне действия новодрина (кролики, n=16)

№	Показатель	Исходное значение	Значение при макс. воздействии	P	Значение при ограничении возврата	P
1	+dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст.	4500±600	6300±900	-	3600±600	*
2	-dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст.	2700±600	4200±800	*	2100±480	*
3	ЛЖ сист., мм рт.ст.	108±12	163±11	*	110±20	*
4	ЛЖ-АД сист., мм рт.ст.	32±11	79±8	*	61±16	-

Примечание: +dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст. – максимум скорости нарастания давления в ЛЖ в систолу; -dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст. – максимум спада скорости давления в ЛЖ в диастолу; ЛЖ сист – систолическое давление в ЛЖ; ЛЖ-АД – разность давлений в полости ЛЖ и аорте. Значком (\*) обозначены достоверные изменения (P<0.05).

*Таблица 2*

Показатели гемодинамики при ограничении притока крови к сердцу на фоне повышенного сопротивления изгнанию крови в аорту (кролики, n=6)

№	Показатель	Исходное значение	Значение при макс. воздействии	P	Значение при ограничении возврата	P
1	+dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст.	4800±300	4800±510	-	2250±300	*
2	-dp/dt max ЛЖ, мм рт.ст.	3900±450	3300±600	-	1350±240	*
3	ЛЖ сист., мм рт.ст.	112±7	111±11	-	79±7	*
4	АД-ЛЖ сист., мм рт.ст.	28±6	27±7	-	23±7	-

Примечание: обозначения те же, что и у предыдущей таблицы.

Установлена практическая независимость исследуемых пульсовых составляющих нагрузки сердца (перепада давления в левом желудочке и аорте во вторую фазу периода изгнания, динамического сопротивления выбросу) от изменений параметров системного кровотока (объема циркулирующей крови, минутного объема крови, диастолического АД и притока крови к сердцу).

## ВЫВОДЫ

1. Активация адренорецепторов сердечно-сосудистой системы экзогенными катехоламинами в эксперименте сопровождается нарушением согласованности параметров сокращения левого желудочка и тонуса артериального русла, проявляясь в пульсовых составляющих нагрузки сердца.
2. Нарушение согласованности параметров сокращения желудочков и артериального русла вызывает снижение входной проводимости аорты за счет большего возрастания пульсового давления, чем скорости кровотока при активации альфа-адренорецепторов и повышением перепада давления в левом желудочке и аорте во вторую фазу периода изгнания при активации бета-адренорецепторов.
3. Несогласованность параметров сокращения левого желудочка и тонуса артериального русла сохраняется не только в стационарном состоянии сердечно-сосудистой системы, но и при переходных процессах при моделировании изменений притока крови к сердцу.
4. Изменения объема циркулирующей крови, минутного объема кровотока и диастолического артериального давления практически не влияют на перепад давления в левом желудочке и аорте, а также на динамическое сопротивление выбросу, что свидетельствует о наличии разобщенности локальных и системных механизмов регуляции параметров сокращения желудочков и тонуса артериального русла.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс факультета физической культуры и кафедры медико-биологических дисциплин ТГПУ, а также использованы при издании монографии «Двухконтурная разгрузка сердца». Алгоритм анализа пульсовых составляющих нагрузки сердца в эксперименте реализован в микропроцессорном Анализаторе кривой аортального давления (АКАД), разработки НПО «Полюс» Минэлектротехпрома. Прибор предназначен для анализа пульсовых составляющих нагрузки сердца, а также вклада сердечного и сосудистого компонентов в оценке действия фармакологических средств при проведении физиологических экспериментов (Диплом межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Сибири» 1998 г).



**Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Яхонтов С.В. Переходные характеристики центрального региона системы кровообращения // Деп. в ВИНТИ № 5464-84 /С.В. Яхонтов, Е.М. Кулагин, Г.М. Кошкарёва // НИИ кардиологии ТНЦ АМН СССР. – Томск, 1984.
2. Яхонтов С.В. К вопросу о функционировании органов бассейна верхней полой вены в условиях искусственной гиповолемии малого круга кровообращения у собак / С.В. Яхонтов, Л.И. Дудаш, Г.М. Кошкарёва // Деп. в ВИНТИ № 6720-84 // НИИ кардиологии ТНЦ АМН СССР. – Томск, 1984.
3. Яхонтов С.В. Влияние инотропных факторов на динамику диастолы и сердечного выброса /С.В. Яхонтов, Г.М. Кошкарёва // Современные вопросы кардиологии, онкологии, психиатрии. Томск. 1985.
4. Яхонтов С.В. Метод оценки протекторного действия фармакологических препаратов в эксперименте / С.В. Яхонтов, Г.М. Кошкарёва // Научные методы и технические средства защиты ишемизированных тканей. – Устинов, 1987.
5. Экспериментальное обоснование двухконтурного метода вспомогательного кровообращения и разработка на его основе комплексного лечения кардиогенного шока / Е.Ф.Левицкий, С.В. Яхонтов, С.П.Шумилов, Г.М.Кошкарёва, М.А.Фетисов // Отчет по НИР (заключ.) / НИИ кардиологии ТНЦ АМН СССР; Томск, 1988.- 211 с.- инв.№ 02680062737.
6. Шумилов С.П. Роль активации и угнетения процессов кининоразрушения в физической работоспособности / С.П. Шумилов, Г.М. Кошкарёва // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем.- Томск, 1989.С. 242-243.
7. Яхонтов С.В. Моделирование острых гемодинамических состояний в эксперименте / С.В. Яхонтов, Г.А. Манчакиди, Г.М. Кошкарёва // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных органов и систем. – Томск, 1989.С. 245-247
8. Яхонтов С.В. Двухконтурная разгрузка сердца /С.В. Яхонтов, Г.М. Кошкарёва // Томск, 2005, Изд-во ТГПУ, 104 с.
9. Кошкарёва Г.М. Влияние притока крови к сердцу на пульсовые составляющие нагрузки сердца в физиологическом эксперименте // Вестник Томского государственного университета. Приложение: Материалы международных, всероссийских, региональных научных конференций, семинаров, симпозиумов, школ, проводимых в ТГУ. 2006. №21. С.75-76.
10. Кошкарёва Г.М. Влияние активации адренорецепторов на параметры эжекции левого желудочка в эксперименте / Г.М. Кошкарёва, С.В. Яхонтов // Сибирский медицинский журнал.- Томск.-2007, №2, С. 121-122.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АДд – диастолическое артериальное давление

АДс – систолическое артериальное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ЛЖ – левый желудочек

МОК – минутный объем кровотока

ОЦК – объем циркулирующей крови

СЦ – сердечный цикл

ЧСС – частота сердечных сокращений