

10.11.1984

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

на правах рукописи

ЛУБЯКО
Александр Анатольевич

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ
ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИОКАРДА

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

14.00.16 - Патологическая физиология

Москва 1984 год

24.22/92

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (Москва) и в Ленинградском научно-производственном предприятии "Биотест" (Санкт-Петербург).

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор Л. В. Молчанова
доктор биологических наук, профессор В. В. Барабанова
доктор медицинских наук, профессор Д. Б. Сапрыгин

Ведущее учреждение:
Научный центр хирургии РАМН

Защита диссертации состоится "28" июля 1994 г. в "... " часов на заседании специализированного совета Д. 053. 22. 01 при Российском университете дружбы народов по адресу: ул. Миклухо-Маклая, дом 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского Университета дружбы народов по адресу: Москва, ул. Миклухо-Маклая дом 6.

Автореферат разослан "27" июля 1994 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор медицинских наук
профессор

Г. А. Дроздова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

За последние 10-15 лет хирургическое лечение сердечной патологии получило наиболее мощное развитие как за рубежом, так и в нашей стране. Это оказалось возможным не только благодаря усовершенствованию хирургической техники. Развитие клинической физиологии (В. В. Зарещкий, В. К. Зотов, 1990, В. А. Сандриков, В. Ф. Яковлев 1990, A. J. Roberts 1982), реаниматологии (В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия 1989), экстракорпорального кровообращения (Ch. C. Reed, T. B. Stafford 1985, K. M. Taylor 1986), фармакологической защиты органов и тканей (Н. А. Онищенко 1983, В. Ф. Портной 1978, D. Hearse et al. 1976), противоишемической подготовки (В. И. Кирпатовский 1979, Ф. Э. Меерсон 1984, Н. А. Онищенко 1983), защиты и консервации сердца (В. И. Шумаков и др. 1983, D. Cooper et al. 1983) - создали условия наилучшего благоприятствования для ее усовершенствования. Однако, развитие хирургической техники опередило возможности этих дисциплин. Слабое развитие их теоретической части резко тормозит повышение надежности всего лечения и, как следствие, степень риска при выполнении такого класса операций остается все еще очень высокой (В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия 1989).

Это связано, прежде всего с тем, что эти дисциплины не полагают сегодня надежным инструментом количественной оценки функционального состояния ни миокарда, ни почек, ни печени, ни других органов и систем.

Современный арсенал методов клинической физиологии предлагает сегодня для этих целей способы часто громоздкие, в большинстве - малоинформативные, часто лишённые реального физического смысла. перспективу выяснения индивидуальных особенностей повреждения, выделить пострадавшие или патологические звенья процесса, целенаправленно выбрать нужное воздействие, подействовать им, контролируя эффективность. Приходится констатировать, что таких методов сегодня нет и в арсенале теоретиков, а весь комплекс хирургического лечения пациента остается на прежнем уровне интуитивного восприятия пациента лечащим врачом.

Причину этого мы видим в отсутствии объективного, признаваемого обеими сторонами, критерия жизнеспособности и функциональной полноценности сердца, других органов, тканей, систем органов и организма в целом. Это указывает на то, что еще не найден сам

подход к выбору такого критерия.

Цель и задачи исследования. Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы является разработка подхода к проблеме количественной оценки функционального состояния сердца, его резервных возможностей для увеличения надежности противоишемических мероприятий и способов диагностики и контроля противоишемической устойчивости миокарда.

Для этого нам представлялось необходимым решить следующие задачи:

1. На моделях изолированного сердца и сердечно-легочного комплекса изучить особенности распределения и динамики соотношений суммарных энергетических трат и расхода энергии на выполнение внешней работы как способа оценки реакций регуляторных систем при их редукции на разных уровнях

2. Оценить вклад противоишемической защиты миокарда ионабалансированным кардиоплегическим раствором на такое распределение как модель функциональной редукции регуляторных систем до уровня кардиомиоцита

3. Изучить особенности распределения и динамики соотношений энергетических трат исходно поврежденного сердца (2-ух часовой геморрагический шок, 25 минут тепловой тотальной ишемии, их комбинация, гипертрофия миокарда левого желудочка, черепно-мозговая травма)

4. Оценить вклад противоишемических мероприятий: предварительного введения витамина E, ионабалансированной кардиopleгии, гипотермии, их комбинации в суммарный энергетический потенциал исходно здорового и исходно поврежденного (гипертрофированного) миокарда

На основании анализа полученного материала:

5. Оценить энергетический резерв миокарда при редукции регуляторных систем до уровня клетки и механизмы его формирования. Обосновать понятия критических состояний и критического содержания АТФ.

6. Определить основные подходы к оценке энергетического и функционального резерва миокарда у кардиохирургических больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. В основу количественной оценки функционального состояния

Резерв устойчивости противоишемической устойчивости может быть положен принципу определения эффективности функционирования "акцепторной зоны" кардиомиоцитов.

2. Резерв устойчивости кардиомиоцитов (в том числе и противоишемической) есть способность сохранения гомеостаза в экстремальных условиях гипер и гиподифункционирования через перераспределение метаболических энергозатрат и потери энергии во внешней функции, дисиннации и т. д.

3. Энергетический резерв - есть потенциальная способность системы (кардиомиоцитов) в энергообеспечении внешней функции, определяемой требованиями существования гомеостаза.

4. Взаимосоотношение резерва устойчивости и энергетического резерва определяет формирование и объем функционального резерва.

5. Основным механизмом формирования резервной устойчивости кардиомиоцитов является способность снижения "критического" содержания АТФ до 0.5-0.8 мкМ/г сырой ткани.

Научная новизна. В работе обобщены теоретические представления о системах и уровнях регуляции клеточного гомеостаза в свете современной теории адаптации с позиций нормальной и патологической физиологии клетки, энергетики адаптивных систем. Особо выделена функциональная структура клетки (кардиомиоцита); - акцепторная зона мессенджеров, ответственная за преобразование специфической информации в набор типических клеточных реакций, составляющих механизм физиологического ответа и резистентность к последующим изменениям в обмене веществом, энергией и информацией (в том числе - противоишемической резистентности).

Установлена форма проявления реакции акцепторной зоны кардиомиоцитов - реакция "возмущения" и ее энергоемкость 4-4.5 Дж/г с предельной скоростью, которой удалось добиться в эксперименте 0.9 -1.2 Дж/мин /г сырой массы.

Введено понятие "редукция регуляторных систем" на одном из пяти существующих уровней, позволившее не только смоделировать

эти состояния, но и установить зависимость интенсивности "возмущения" от уровня редукции, а также объяснить понятие "резерв (противоишемической) устойчивости" регуляторных систем.

Суммарный резерв устойчивости кардиомиоцитов к внешнему или эндогенному воздействию определен способностью кардиомиоцитов рационально расходовать АТФ и энергосубстраты, а интенсивность "возмущения" и ее эффективность позволяют создать условия для такой рациональности за счет снижения порога "критичности" АТФ до 0.5-0.8 мкМ/г сырого миокарда.

Показано, что именно перераспределение энергозатрат кардиомиоцитов позволяет придать миокарду свойства "тренинга". Можно достичь усиления и этого качества ценой активного перераспределения энергетических затрат во времени: активацией энергорасхода в дистрессовый период, во время "реакции возмущения", ингибировании энергорасхода в течение собственно тотальной ишемии.

Дано обоснование "клеточного аффекта" как критического состояния, которое может возникнуть при многофакторных стрессах.

На основании анализа результатов проведенных исследований, подтвержденных в клинических условиях, внесена существенная поправка в общебиологическое правило Шелфорда, распространяющая его действие на все виды вмешательств в обмен веществом энергией и информацией, на все виды абиотических и биотических воздействий, составляющих в биологии частный случай распределения Гауса (правило Шелфорда-Гауса):

В общем виде: "Действие биотических и абиотических факторов на биологический объект сопровождается изменением реактивности данного объекта, носящей нелинейный характер, имеющей зону оптимума, две зоны пессимума и две критических зоны и детерминированных скоростью термохимических процессов".

Частный случай нового прочтения: "Изменение энергетического заряда кардиомиоцитов сопровождается нелинейным изменением противоишемической резистентности адаптивных систем клеточного гомеостаза, где можно выделить две критические зоны, две зоны пессимума и зону оптимума, детерминированных скоростью энергообеспечений адаптивных процессов".

Практическая значимость. Установлено, что компенсаторные возможности регуляторных систем снижаются по мере наращивания количества факторов воздействия на них: аккумуляция и подчиненность правилу Шелфорда-Гауса.

Показано, что заведомо сниженный энергетический заряд миокарда гипертрофированных и подготовленных к ишемии витамином Е сердец способен регенерировать до уровня здоровых сердец, раскрывая свои резервные возможности в активации скорости синтеза и расходования АТФ при сочетании этих состояний. Такая регенерация достигается ценой перераспределения энерготрат во времени, высокой скоростью синтеза АТФ в первые минуты тотальной ишемии и рациональным расходом в последующей динамике умирания.

Установлено, что многофакторные воздействия на системы регуляции клеточного гомеостаза способны аккумулировать, вызывая состояния близкие к "клеточному эффекту", когда потенциальные возможности кардиомиоцитов снижаются, а предсуществовавшие не могут быть реализованы. Состояние "клеточного эффекта" может быть признано надпороговым "критическим" состоянием. Оно способно возникнуть при сочетании нескольких факторов стресса: тотальная ишемия, гипотермия, кардиоплегия деполяризующим раствором, аккумулирующих со сложным комплексом предсуществовавших повреждений (гипертрофия, ишемия) в сочетании с фармакологической противоишемической подготовкой препаратами "тренингового" типа действия (витамин Е).

Показано, что выбор и использование средств противоишемической защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах и трансплантации сердца должен быть основан на количественной оценке его энергетического и функционального резерва, в основу которого может быть положен принцип исследования энергетического баланса систем регуляции клеточного гомеостаза, его эффективности. Это позволит избежать феномена "клеточного эффекта" и профилактировать опасность "передозировки" противоишемических мероприятий.

Для реализации этих целей, на основании установленных механизмов формирования противострессовой (противоишемической) резистентности кардиомиоцитов, дано обоснование высокой информативности коэффициента эффективности функционирования систем регуляции клеточного гомеостаза $R = -1.0 (Y = 47.77 - 0.169 * k)$.

При клинической апробации показана перспективность использования этого показателя для оптимизации хирургического лечения: количественной оценки реакции организма на наркоз, выбору оптимальных режимов искусственного кровообращения (ИК), систематизации и контроля резервных возможностей миокарда в восстановитель-

ный и ранний послеоперационный периоды.

Получили свое теоретическое обоснования основные направления в неинвазивной диагностике резервных возможностей миокарда, сердечно-сосудистой системы, других органов и систем.

Апробация работ: Материалы диссертации доложены и обсуждены:

1. На Всесоюзной конференции "Острая ишемия органов и ранние постинфарктные расстройства" (Москва, 1978);
2. На Всесоюзной конференции "Трансплантация органов и тканей" (Тбилиси, 1979)
3. На I Всесоюзном симпозиуме "Кардиологическая коррекция кислородозависимых патологических состояний" (Москва, 1984);
4. На Второй всесоюзной конференции "Механизмы криоповреждения и криозащиты биологических объектов" (Харьков, 1984);
5. На Всесоюзной школе-семинаре "Научные методы и технические средства защиты иптимизированных тканей" (Устинов, 1986);
6. На Всесоюзной школе-семинаре "Актуальные проблемы консервации органов" (Звенигород, 1988).
7. На III съезде кардиологов Литвы (Каунас, 1990);
8. На советско-западногерманском семинаре "Основы теории построения адаптивных систем и принципов диагностики состояния сердца" (Мюнхен, 1990);

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 51 работа: из них - 34 в центральной печати, 1 монография и 3 авторских свидетельства; на 2 заявки на изобретения получены приоритетные номера, зарегистрировано 2 рационализаторских предложения, изданы 1 методические рекомендации республиканского значения.

Объем и структура работы: Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследований, пяти глав собственных данных, заключения, главы, посвященной анализу клинической апробации, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 438 страницах машинописного текста, из них: 81 рисунок, 49 таблиц, на 61 странице представлен список литературы, включающий в себя 220 отечественных и 154 зарубежных источника.

МАТЕРИАЛЫ К РАБОТЕ СЛУЖБЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть исследования выполнена в лаборатории консервации органов (руководитель - профессор Н. А. Онищенко) Научно-исследовательского института трансплантологии и искусственных органов ИЗ РФ (директор - действ. член РАНМ, профессор В. И. Шумаков) и в лаборатории экспериментальной кардиохирургии ЛНП "Биогест" (директор - канд. биол. наук - А. А. Лубяко) на 139 беспородных собаках обоего пола массой 10- 26 кг и 329 белых беспородных крысах-самках, которые были распределены в 28 экспериментальных серии.

Протоколы исследований в эксперименте у собак. В условиях гексеналового наркоза (20-40 мг/кг массы) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (аппарат РО-2, РФ) вскрывали грудную клетку, выделали сердечно-легочный комплекс (СЛП) или сердце, регистрируя давление в левом и правом желудочках, левом и правом предсердиях и аорте (мангограф М-81, Швеция, полиграф Shwarzer, ФРГ), скорость коронарного кровотока, минутного и ударного объемов сердца, используя для этого четырехканальный электромагнитный флоуметр фирмы Michon Kohden (Япония). Сердца исследовали в моделях СЛП Э. П. Денихова, СЛП F. Robichek, СЛП Павлова-Starling и собственную модель СЛП E. Starling-Н. Амосова, оригинальной модели изолированного сердца. Потребление кислорода миокардом рассчитывали по разнице содержания углекислоты во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, определяемого газосанализатором фирмы Mijnhardt (Швейцария). Забор проб крови и регистрацию интересующих показателей осуществляли в течение и каждый час в течение всего эксперимента.

Техника выполнения фармако-холодовой кардиоплегии. Охлаждение коронарного русла охлажденным (+10+12 С) кардиоплегическим раствором (НР) осуществляли через катетер, введенный в левую подключичную артерию, или через дренаж, введенный пункционно в полость левого желудочка. НР готовили по принятой методике монобалансированной фармакохолодовой кардиоплегии (128, 134) (таблица 2).

Моделирование острой тотальной ишемии миокарда проводили при

заборе кадаверных сердец, полученных в условиях наркоза и асфиксии. Для этого в условиях наркоза выделяли сердце и магистральные сосуды. После внутривенного введения гепарина прекращали ИВЛ. Забор осуществляли через 25 минут после начала асфиксии.

Моделирование острой гипоксии миокарда проводили при заборе кадаверного сердца после 2 часов геморагического шока наркотизированных животных и 25 минут тепловой тотальной ишемии миокарда. Для этого у наркотизированных животных проводили кровопускание (300-400 мл крови) под контролем артериального давления. По достижении 40-50 мм.рт.ст. кровопускание прекращали и поддерживали

Таблица 2

Состав ионобалансированного КР, не предназначенного для возвращения в аппарат искусственного кровообращения (ИК).

Ингредиенты	Содержание в 1 литре раствора	Катионное содержание мм/л
Панангин	100 мл	K+ 26
Физиологический раствор	300 мл	Na+ 50
Трисамин 3.66%	100 мл	Mg++ 14
Глюкоза 40%	50 мл	Ca++ 1
Кальция хлорид 10%	800 мкл	
Инсулин	40 ед	
Вода дистиллированная	450 мл	
рН-7.8; рО ₂ -400-450 мм.рт.ст.; осмолярность - 320-340 мосм /л		

на этом уровне. К окончанию 2 часа вскрывали грудную клетку. Выделяли сердце и магистральные сосуды. Затем вызывали состояние асфиксии, прекращая ИВЛ. Сердце забирали через 25 минут после начала асфиксии.

Моделирование хронической гипоксии миокарда проводили созда-

нием гипертрофии левого желудочка сердца супракоронарным стенозом восходящего отдела аорты по методу Halsted (217) в 1.0 -1.5 см проксимальнее места отхождения плечеголового ствола:

- при достижении градиента давлений не менее 60 мм. рт. ст.;
- при уменьшении диаметра аорты не менее, чем на 60%;
- при наличии выраженного систолического шума на аорте.

Протоколы исследований в эксперименте у крыс

Исследования проводили на изолированных перфузируемых сердцах по R. J. Neely или O. Langendorf. Время тепловой тотальной ишемии при этом не превышало 2-3 секунды, время гипотермической ишемии (+16 С) не более 45 секунд.

Во всех экспериментах определяли скорость коронарного кровотока (в модели Neely + минутного объема) pO_2 , pH, pCO_2 перфузата, показателей кислотно-основного равновесия. Перфузию осуществляли при +35 С раствором Хенкса (pO_2 -350-400 мм. рт. ст.).

Измерения или манипуляции начинали не раньше, чем через 5 мин после стабилизации и регистрации всех исходных показателей. Затем перфузию прекращали, продолжая исследования в процессе естественного умирания в заданных экспериментом условиях.

Техника выполнения фармако-холодовой кардиopleгии и состав КР были такими же, как в экспериментах на сердцах собак.

Моделирование острой тотальной ишемии миокарда (25 мин) проводили при заборе кадаверных сердец, полученных в условиях декапитации ненаркотизированных животных. Сердца забирали через 10 мин после потери миокардом электрической активности.

Моделирование острой гипоксии миокарда: 2 часа геморрагического шока, который вызывали у наркотизированных животных забором из задней полой вены 5-6 мл крови.

Моделирование хронической гипоксии миокарда проводили методом создания гипертрофии левого желудочка сердца, перевязывая брюшную аорту и заднюю полую вену дистальнее места отхождения почечных сосудов. Сердца исследовали через 1, 3 и 6 месяцев после операции. В качестве весового контроля использовали крыс, привезенных одной партией с опытной группой и в те же сроки.

Моделирование черепно-мозговой травмы осуществляли в условиях наркоза и ИВЛ путем прямого разрушения головного мозга через спинномозговой канал шейного отдела позвоночника под контролем показателей центральной гемодинамики. Для исследований сердца забирали через 3.5 часа после нанесения травмы.

Протокол исследований при клинической апробации

Для изучения особенностей реакции "возмущения" макро- (организма) и микросистем (кардиомиоцитов) поддержания гомеостаза во время введения пациентов в наркоз, во время ИК и в течение восстановительного периода было обследовано 37 пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция приобретенных пороков сердца и реваскуляризация миокарда.

Все пациенты были оперированы в условиях ИК в Ленинградском кардиохирургическом центре (руководитель - доцент В. К. Ювиков) НИИ кардиологии ИЗ РФ (директор - чл. корр. РАМН, профессор В. А. Алмазов). У всех пациентов для вазиты миокарда использовали тот же состав КР (134) либо на основе крови, либо в кристаллоидном исполнении.

В течение оперативного вмешательства регистрировали: артериальное давление, давление в верхней полой вене, давление в легочной артерии, минутный объем кровообращения (Rekomed, Hellige, ФРГ). Во время ИК при определении минутного объема ориентировались на производительность аппарата ИК (Stockert Instrument, ФРГ). В контуре аппарата ИВЛ определяли содержание углекислоты (Radiometer, Дания).

По разнице CO_2 во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе определяли потребление кислорода организмом и его суммарные энергозатраты. Используя алгоритм преобразования потенциальной энергии крови в механическую энергию столба ртути, поднятого на высоту h , рассчитывали полную механическую энергию сердечно-сосудистой системы.

В качестве маркера степени повреждения миокарда в ответ на наркоз, хирургическое вмешательство, ИК и т. д. исследовали активность МЗ-фрагментов КФК в плазме крови пациентов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Метод динамической регистрации тонического напряжения миокарда использовали для определения сроков начала и завершения формирования ишемической контрактуры сердец крыс на установке, оснащенной блоком измерения давления ЕМТ311 (Elema Schonander, Швеция) и регистраторами КСП-12, ЭПП-1, ИД -2 (ЭПМ ИЭМ РАМН РФ) или SMC-108 (Hellyge, ФРГ), с запоминающим устройством АТАС-250 (Nichon Kohden, Япония), трентом SMC-108 (Hellyge, ФРГ), двухкоординатным самописцем (Autoplotter-21001, Англия) или видеопринтером (Hellyge, ФРГ).

Регистрацию мембранного потенциала кардиомиоцитов осуществляли с помощью открытого плавающего микроэлектрода, снимающего сигнал на усилитель нейронной активности ЭПМ ИЭМ РАМН РФ и ЭБ электрофизиологического крента ЭПМ ИЭМ РАМН РФ и запоминающего устройства АТАС-250 против хлорсеребряного электрода.

Исследование теплопродукции миокарда проводили методом дифференциальной микрокалориметрии (Setaram, Франция) в проточной ячейке по O. Langendorf или в процессе естественного умирания.

Методом 31-Р-ЯМР спектрграфии изолированного, перфузируемого по O. Langendorf сердца определяли абсолютное содержание АТФ, АДФ, КФ, неорганического фосфата и рН в миокарде из соотношения которых рассчитывали суммарный энергетический заряд (ЯМР-спектрографе фирмы Bruker, ФРГ) совместно с лабораторией ЯМР ИХФ АН РФ (руководитель - профессор Л. А. Сибельдина).

Активность процессов перикисного окисления (ПОЛ) исследовали по интенсивности спонтанной и индуцированной хемиллюминисценции в плазме крови на хемиллюминетре ХЛМПО1 (РФ) совместно с лабораторией патофизиологии НИИ трансплантологии и искусственных органов ИЗ РФ (руководитель - профессор А. Б. Цылин).

Определение содержания цАМФ и цГМФ в миокарде проводили стандартным набором реактивов-китов фирмы Amersham (Англия) на люминесцентном осцилляционном счетчике Mark-2 (США).

Определение содержания АТФ в отдельных пробах ткани миокарда проводили ферментативным методом на СФ-26 ЛЮЮ (РФ), используя для этого стандартные наборы реактивов фирмы Boehringer (ФРГ).

Определение содержания электролитов в плазме крови осуществляли на пламенном фотометре фирмы Carl Zeiss (ГДР) или на полнализаторе фирмы Radiometer (Дания).

Исследование активности КФК-МВ в плазме крови проводили стандартными реактивами фирмы Labsystems (Финляндия) на спектрофотопроанализаторе FP-901 той же фирмы.

Состояние кислотно-щелочного равновесия оценивали на рН-метре микроаструп (Radiometer, Дания) и газово жидкостном анализаторе (Korning, Англия).

Насыщение гемоглобина кислородом измеряли на оксиметре фирмы American optical Corporation (США).

Дополнительно в отдельных экспериментах определяли содержание глюкозы ортотоллуидиновым способом, молочной кислоты - методом с парадинитрофенолом, уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) методом титриметрии по Felch, креатинина - методом фотометрии с пикриновой кислотой.

Гистохимические исследования кардиомиоцитов были выполнены совместно с лабораторией патоморфологии НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ (руководитель - профессор А. Е. Иванов) в биоптатах сердец после их быстрого замораживания в жидком азоте. На спектрофотометре Opton (ГДР) определяли активность сукцинатдегидрогеназы, никотинамиддинуклеотиддегидрогеназы, фосфорилированной и нефосфорилированной форм, изоцитратдегидрогеназы цитоплазматической и митохондриальной, двух форм лактатдегидрогеназы, альфаглицерофосфатдегидрогеназы цитоплазматической и митохондриальной, глутаматдегидрогеназы малатдегидрогеназы и бета-оксибутиратдегидрогеназы. Активность перечисленных ферментов оценивали в единицах оптической плотности.

Определение коронарного кровотока в СЛП Павлова - Starling и Starling-Амосова оценивали разницей между показаниями флоуметров проксимальнее (q1) и дистальнее (q2) геморезистора: $k/k = q1 - q2$

Расчет суммарных энергозатрат, механической работы и полной механической энергии сердец крыс, изолированных по O. Langendorf (Еобщ) проводили по величине потребления кислорода миокардом (Qo2):

$$\text{Еобщ} = 2.06 * Qo2$$

где: 2.06 - произведение калорического коэффициента кислорода и механического эквивалента тепла

$$Qo2 = (\text{АВР} * 0.024 * k/k) / \text{Ратм}$$

0.024 - молекулярное содержание газа в 1 мл объема, при

- атмосферном давлении 760 мм.рт.ст.
АБР - артерио-венная разница по рО₂ (мм.рт.ст.)
к/к - коронарный кровоток (мл/мин)
Ратм - атмосферное давление (мм.рт.ст.)

При расчете механической работы и полной механической энергии (E) пользовались оригинальной методикой, учитывающей энергетические преобразования в процессе традиционной регистрации кровяного давления по высоте (h) столба ртути (d), имеющего физическую массу ($m = h * S * d$), пользуясь формулой:

$$E = k * g * \left[\frac{P}{\rho} * H + \frac{1}{2} * P * d \right] \quad (\text{мДж/с})$$

где:

$$k = S * g * d * 10E-06$$

$$g = 9.81 \text{ м/с}^2$$

$$d = 13.6 \text{ г/см}^3$$

S - площадь основания цилиндра ртути в см²

H - в мм.рт.ст.

10E-06 - порядок, учитывающий размерность единиц

Расчет механической энергии или внешней работы сердца (W) проводили по формуле:

$$W = mgh + mV^2/2$$

- где: W - полная механическая энергия (внешняя работа) Дж
m - масса минутного объема (кг)
g - ускорение свободного падения (м/с²)
h - высота перемещения минутного объема (м)
V - линейная скорость минутного объема (м/с)

Отношение действующих масс (энергетического заряда) кардиомиоцитов (E) рассчитывали по формуле:

$$E = \frac{[ATP]}{[ADP][P_i]}$$

Полученную динамику E линеаризовали методом наименьших квад-

ратов. Энергетический потенциал миокарда оценивали в условных единицах площади dE/dt , интегрируя dE/dt методом трапеций.

Расчет дефицита энергии (D_e) в моделях СЛД и изолированного сердца собаки проводили через коэффициенты нормального соотношения величины суммарного энергозатрата, рассчитываемого через потребление кислорода миокардом, и величину выполняемой внешней работы ($E_{дожд}$):

$$D_{дожд} = 2.960 * Q * 0.133 * Q * P_{ар} - 0.380 * Q * P_{ар}$$

$$D_e = E_{дожд} - V * об_в \quad (Дж/г \text{ или } мДж/г)$$

где: 2.960 - нормальное соотношение количества сблиз энергозатрат здорового сердца и выполняемой внешней работы

0.133 * Q * P_{ар} - внешняя работа сердца

Методы статистической обработки

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики для малых выборок с использованием критерия достоверности Стьюдента и R критерия корреляции. Для построения отдельных графиков использовали метод графической аппроксимации и нелинейной регрессии. Расчеты выполняли на персональном компьютере АЭМ-РС-1640-DD Amstrad (Восточная Корея), используя стандартные пакеты прикладных программ Statgraf и MetCad.

'НЕОЗМУЩЕННЫЕ' РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ПРИ ИХ РЕДУКЦИИ ИЛИ СЕЛЕНТИВНОМ ИНТЕРВИРОВАНИИ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ

Для различных моделей изоляции сердца: в СЛД, изолированного сердца, подмывания сердца к донору, т.е. методом последовательных подключений, установлено что изоляция, денервация и гуморальная децентрализация работающего и несущего функциональную нагрузку сердца или СЛД всегда сопровождалась перераспределением энергетических затрат между 1 и 2 часом изоляции на фоне стабильных показателей центральной гемодинамики и внешней механической работы сердца и характеризовалось увеличением коэффициента эффективности функционирования структур за счет снижения потребления ксис-

порядком. Этот процесс не был связан с искусственной централизованной кровоснабжением изменением гемодинамического режима работы сердца при его изоляции, поскольку модель Starling-Амосова исключает хоть сколько-нибудь выраженные сдвиги в показателях центральной гемодинамики при перевязке магистральных сосудов.

Наблюдаемый феномен не связан и с изменением режима функционирования легких, т. е. искусственная дезоксигенация и карбогеназация венозной крови, изменение газового состава дыхательной смеси не оказывали влияния на факт и сроки его развития.

Газовитие феномена не было связано и с субстратным голодом, и с нарушением звена гомеостатической регуляции, т. е. подключение сердца к промежуточному хозяину не влияло на факт и сроки его развития.

Поэтому изоляция, денервация и децентрализация сердца и САП, т. е. редуция систем на уровне органа, системы органов приводит к повреждению миокардиальных структур уже в интервале времени 1-2 часа после изоляции, что выражается в сдвигании процессов ИОЛ, увеличении уровня ПЭМЛ в плазме крови, как маркеров повреждения.

Наблюдаемый феномен объясняется как состояние гиперфункции в попытке компенсировать сердечную недостаточность кровоснабжения, т. е. - попытке устранить дефицит АГФ. В условиях функциональной редуции большого круга кровоснабжения до уровня коронарного русла возможен только один вид такой недостаточности - коронарной. Поэтому, главным патогенетическим звеном этой реакции является дефицит АГФ, связанный с грубой редуцией регуляторных систем поддержания точного гомеостаза.

Все отражение реакция "возмущения" находит на уровне системы внутриклеточной регуляции, поскольку дефицит энергии является основным звеном антиекторной волны клетки, контролирующей обмен веществ, энергией и информацией с внешней для нее средой. Если рассчитать энергетическую насыщенность, накапливаемую органом, то можно отчетливо проследить глубину и скорость ее нарастания и динамику (рис. 1).

Уже к 1 часу работы изолированных сердец миокард начал накапливать некомпенсированный долг. Но скорость его накопления была уменьшена "буферной" емкостью функционального и энергетического резерва, который исходно присутствовал (механизм срочной адаптации по Ф. Э. Мерсону, по Е. А. Фролову: состояние инициальной

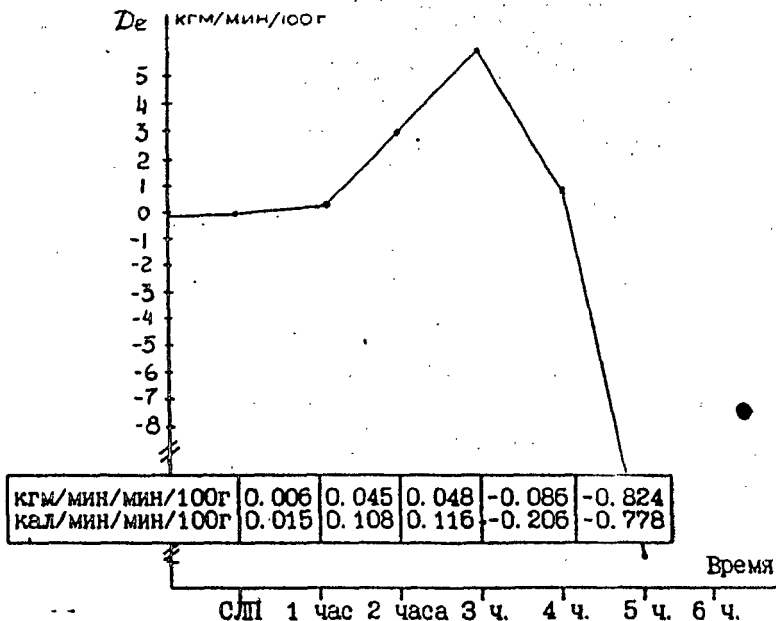


Рис. 1. Энергетическая задолженность (D_e) и скорость ее нарастания (цифровые данные) при работе изолированного сердца

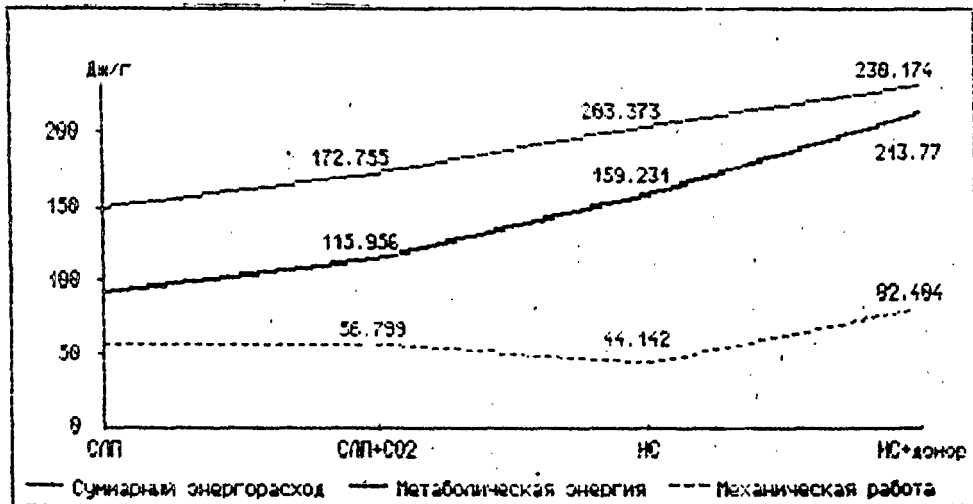


Рис. 2. Интегральные характеристики энергобаланса сердец в различных моделях изоляции за первый час функционирования (пояснение в тексте)

гиперфункции).

Поскольку воздействие оказалось продолжительным, кардиомиоциты вынуждены были включить резервные пути энергообеспечения выполняемой сердцем работы (по В. А. Фролову: состояние прогрессирующей гиперфункции). При этом скорость нарастания задолженности увеличивалась. К 3-4 часу работы интенсивности реакций срочной адаптации (они искусственно редуцированы), не хватало для энергообеспечения внешней функции сердца (по В. А. Фролову: стадия энергетического истощения). Тогда в компенсаторный процесс включались агональные компенсаторные реакции: активация энергоемких процессов бета-окисления. Но эффективности такой формы поставки энергии не хватало для адекватного обеспечения функционирования миокарда. Внешняя работа падала, характеризуя истощение энергетического и функционального резерва (рис. 2).

На оси ординат: количество энергии в мДж/г сырой массы сердца. На оси абсцисс: наименования моделей изоляции сердца (редукции регуляторных систем). Пунктирной линией обозначен суммарный энергорасход, сплошной - энергия механической работы, выполняемой сердцем. Толстая линия - абстрактное выражение суммарного энергорасхода при условно равновеликом количестве совершаемой механической работы.

При расположении суммарных энерготрат миокарда по мере их возрастания в разных экспериментальных сериях, на оси абсцисс автоматически располагаются собственно условия эксперимента, т.е. уровни редукции регуляторных систем. Такое их расположение позволяет установить серьезную закономерность, которую мы считаем одним из наиболее важных выводов:

Чем выше уровень редукции систем регуляции клеточного гомеостаза, тем интенсивнее их "возмущение" и тем сильнее ответ со стороны реакций клеточной регуляции, отраженный в их суммарном энергорасходе.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ПРИ ИХ РЕДУКЦИИ ДО УРОВНЯ КЛЕТКИ

В качестве моделей для имитации такой редукции были использованы состояния тотальной ишемии, гипотермии и фармако-холодовой

кардиоплегии.

Как и следовало ожидать, состояние редукции до уровня клетки складывается из нескольких этапов, формирующих этот процесс, не зависимо от способа такой редукции. Отличия были зафиксированы только во времени. Энергетические же и физиологические характеристики клеточного гомеостаза были однотипными (таблица 3).

Таблица 3

Суммарные энергозатраты и объем механической работы сердец в ответ на действие тотальной ишемии, деполяризующего раствора и холода в стадии срочной адаптации (до момента расслабления миокарда).

Серия	Энерго-емкость мДж/г	Механич. работа мДж/г	Эффек-тивность %	Время развития процесса мин	Темпе-ратура сердца
Ишемия	4074	53,4	1,3	5-10	+16 С
Деп. р-р	4429	299,9	6,8	1-2	+16 С
Холод	(4158,5)	282,78	(6,8)	0,7-1	+14 С
(NNN. N) - рассчитанные величины					

Если измерить удельную нагрузку на миокард сердец, находящихся в условиях кардиоплегии, то она в 5-8 раз выше, чем в условиях только ишемии. Значит и скорость энергообеспечения "калиевой контрактуры" в 5-8 раз выше и в 5 раз эффективнее.

То же необходимо сказать и о действии холода, хотя суммарный энергозатрат был нами рассчитан только на основании экстраполяции коэффициента эффективности (6,8%). Нам же такая экстраполяция представлялась вполне допустимой, поскольку хроноинотропные характеристики "калиевой" и "холодовой" контрактур фактически оказались объективно равными ($R = 0,95$).

Т.о. энергоемкость, а следовательно, и объем выполняемых клеточных реакций при редукции систем регуляции гомеостаза до уровня клетки различными стресс-факторами практически одинаков и

детерминирован их типическим характером. Эффективность же физиологического ответа в условиях редукции систем регуляции до уровня клетки зависит от "мощности" стресс-фактора.

Полученные данные позволили предположить, что объем, интенсивность и эффективность реакции "возмущения" регуляторных систем более высокого уровня организации есть сумма вовлеченных в этот процесс клеточных реакций, а не только качественная характеристика собственно реакции "возмущения".

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ИСХОДНО ПОВРЕЖДЕННОГО СЕРДЦА

Используя метод последовательных исключений, удалось установить, что все смоделированные состояния вызывают в энергобалансе изолированного сердца изменения, имеющие схожие патогенетические черты. Во всех сериях экспериментов мы наблюдали исходное и динамическое перераспределение энергетических трат, которое в зависимости от глубины предсуществовавшего повреждения "сдвигало" кинетику процесса вправо или "сжимало" ее во времени. Однако, все эти состояния были обусловлены одним фактором неспецифической компоненты всех видов адаптивных реакций: дефицитом АТФ.

При этом глубина предсуществовавшего изоляции повреждения миокарда находила свое отражение в характере энергетического баланса изолированных сердец, скорости и структуре его развития. При сочетанном же воздействии на миокард факторов повреждения менее острые из них обладают, по всей видимости, свойством "тренинга".

Для упрощения анализа мы расположили в общей системе координат все почасовые результаты вычислений из всех экспериментов на изолированных сердцах собак, по следующему принципу:

По оси абсцисс в качестве независимой переменной была отложена внешняя работа сердца, как за абстрактная мера фактора биотической нагрузки; по оси ординат в качестве зависимой переменной мы разместили коэффициент эффективности функционирования сердца, как маркера энергетического обеспечения, за все время работы сердец, как критерия "достаточности" энергообеспечения выполняемой внешней работы.

На рисунке 3 представлены результаты такого анализа.

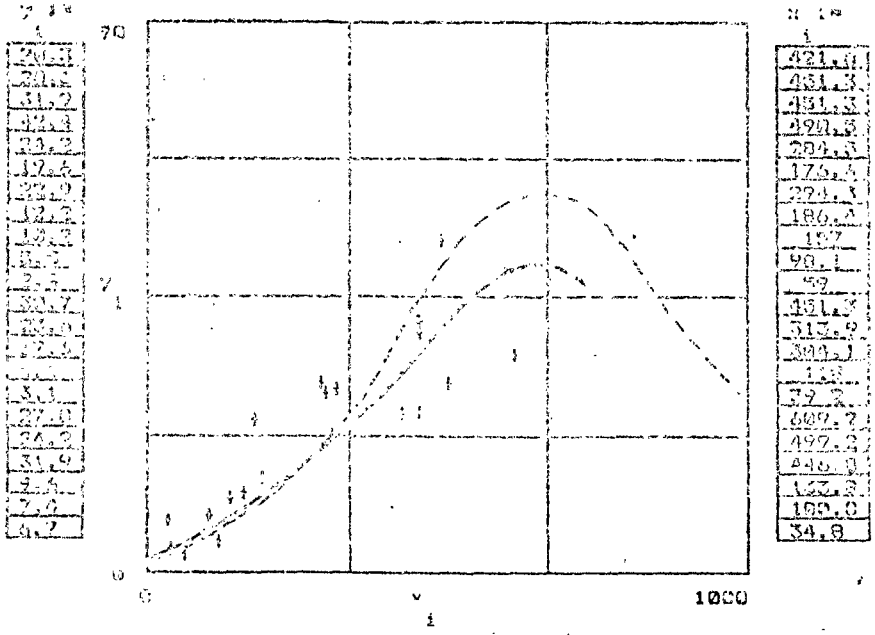


Рис. 3. Зависимость эффективности функционирования (Y1) миокарда от объема выполняемой внешней работы средней (X1) в контроле (пунктирная линия) и после 60 мин. у фармако-голодовой кардиоплегии:

Оценки нелинейной зависимости энергетического обеспечения (эффекта:га эффективности) от уровня совершаемой внешней работы (или уровня нагрузки), имеющая зону оптимума, две зоны пессимума и две критические зоны (если аппроксимировать распределение "вправо", на рисунке - пунктирная линия).

Полученное распределение указывает, что находясь в той или иной его части, система располагает не просто свойством пониженной или повышенной устойчивости к нагрузке (или стрессу), она обладает высокой гибкостью компенсаторной системы: может пресобрать свойства повышенной устойчивости либо только к повышенной, либо только к пониженной нагрузке.

Безразный же миокард занимает энергетически наиболее выгодное положение, располагая относительной устойчивостью к гиподинамии и высокой - к гиперфункционированию. Такое взаимоотношение подчинено закону распределения Гауса и обобщенной биологической его форме: правилу Белфорда, обладающему действием адистических факторов на биологические объекты. Если это верно, то Правило Белфорда может быть сформулировано в новой транскрипции, обладающей действием адистических факторов на биологические объекты:

"Удельное биотическое фактора на биологический объект сопровождается изменением реактивности данного объекта, носящей нелинейный характер, где можно выделить две критические зоны, две зоны пессимума и зону оптимума, детерминированных скоростью реактивных процессов." или:

"Изменение энергетического заряда кардиомиоцитов сопровождается нелинейным изменением противостатической реактивности слитивных систем точечного смешения, где можно выделить две критические зоны, две зоны пессимума и зону оптимума, детерминированных скоростью энергоснабжения адистических процессов."

ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГУЛИРОВАННОГО СЕРДЦА ПОСЛЕ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ДО УРОВНЯ ПЕЛТНИ

Поскольку практически все ситуации, возникающие в кардионеврологической и трансформационной практике, носят комплексный характер, в частности модели редукации были построены экспериментально

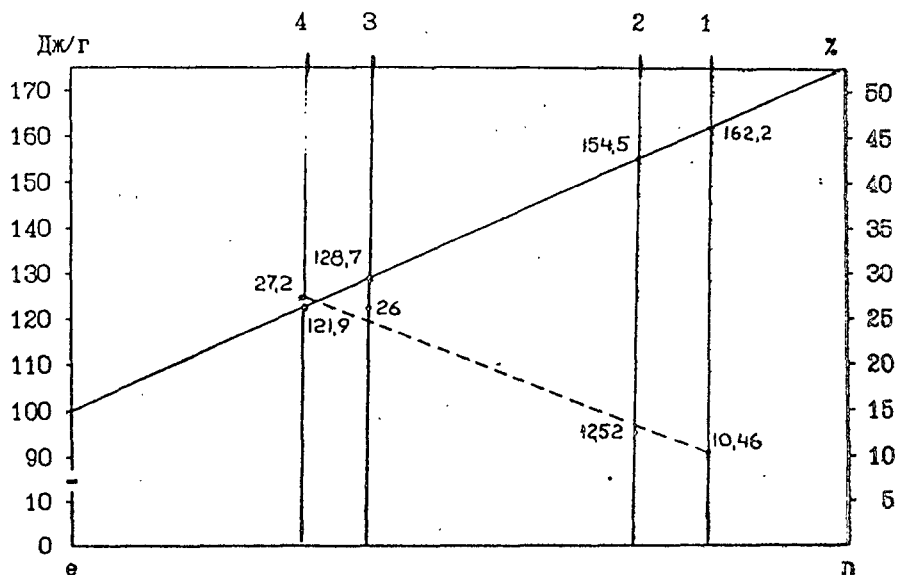
модель изолированного сердца, а в качестве моделей исходного повреждения исследованные по энергобалансу модели: 25 мин тепловой ишемии, 2 часа геморрагического шока, их комбинация и гипертрофия рабочего миокарда, черепно-мозговая травма, сочетающаяся с предварительной редукцией систем до уровня клетки деполяризующим КР на 60 мин при +16 С.

Было установлено, что такие воздействия на миокард как: ишемия, геморрагический шок, гипертрофия вызывают в энергобалансе изолированного сердца изменения, имеющие схожие патогенетические черты и они обусловлены главным фактором неспецифической компоненты реакций в системе клеточной регуляции, энергетическим дефицитом, то дополнительная редукция этих же систем до уровня клетки КР на 60 минут не вызывает его (энергодифицита) углубления. При этом действие КР не оказывало существенного влияния на глубину предшествовавшего повреждения миокарда, что нашло отражение в однотипности энергетического баланса изолированных сердец, скорости и структуре его развития без и после использования КР. Если при сочетанном воздействии факторов повреждения миокард приобретал свойства "тренинга", то использование КР позволяло усилить это качество.

Мы провели корреляционный анализ полученных данных с результатами зависимости эффективность - биотическая нагрузка. Для этого по оси абсцисс в качестве независимой переменной использовали почасовую механическую работу, а по оси ординат - (зависимая переменная) коэффициент эффективности функционирования структур (рис. 3).

Очевидна высокая корреляция описываемых зависимостей ($R=-1.0$), из чего следует, что даже при незавершенности "справа", ее характер не противоречит установленному взаимоотношению "реактивности" системы (коэффициента эффективности) от действия биотического фактора (нагрузка W).

Выделяются и приобретенные свойства всех сердец: большая чувствительность к гиподинамии (ишемии), что объясняется накопленным во время 60 минут кардиоплегии энергетическим долгом. Сердца реже способны поднимать коэффициент эффективности выше 35%, что может быть расценено как показатель пониженной способности к компенсаторной гиперфункции.



Коэффициент корреляции $R(e, n) = -1$

Общая зависимость: $e = 47.77 - 0.169 \times n$

Рис. 4. Суммарный энергорасход (————) и средний коэффициент эффективности (-----) функционирования изолированных сердец после 60 минут кардиopleгии (за первый час автономной работы) при равновеликой работе ($W=33.2$ Дж/г).

1 - сердце после 60 минут кардиopleгии, 2 - сердце после 25 минут ишемии и 60 минут кардиopleгии, 3 - гипертрофированное сердце после 60 минут кардиopleгии, 4 - сердце после 2 часов геморрагического шока, 25 минут ишемии и 60 минут кардиopleгии.

В меньшей степени была снижена устойчивость к гиподинамии у исходно поврежденных сердец: в серии с 25 мин ишемии и кардиоплегии ($W=176.6$ мДж/г против 58.9 мДж/г, $p=0.05$; $n=19.6\%$ против 9.1%). В серии с геморрагическим шоком и 25 мин ишемии + 60 мин кардиоплегии также: $W=451.3$ мДж/г против 147.2 мДж/г ($p<0.05$) при $n=30.7\%$ против 10.6% и т. д.

Здоровый же миокард, хотя он и перенес 60-ти минутную кардиоплегию, занял, как и в контрольной серии опытов, энергетически наиболее выгодное положение, располагая равновесным резервом устойчивости как к гипер- так и к гипсфункции.

Для более полного описания взаимоотношений интересующих нас адаптивных систем регуляции клеточного гомеостаза и значимости их "возмущения" при редукции до уровня клетки нам представлялось важным построить феноменологический ряд: состояние - общие энергетические траты (рис. 4) при равновыполняемой внешней механической работе ($33,2$ Дж/ч) за первый час функционирования.

Проведенный анализ показал серьезное изменение последовательности расположения смоделированных состояний по интенсивности "возмущения" регуляторных систем (суммарным энергозатратам).

Наименьшая интенсивность "возмущения" была у сердец, подвергшихся многофакторному воздействию: 2 часа геморрагического шока + 25 минут ишемии + 60 минут КР и гипертрофии + 60 мин КР. Наиболее же мощный ответ систем регуляции (реакция "возмущения") был зарегистрирован у более сохранных систем: здорового сердца + 60 минут КР и 25 минут ишемии + 60 минут КР (рис. 5). Из рисунка видно, что здоровое сердце действительно занимает энергетически наиболее выгодное положение ($De=0$ мДж/мин/г, $W=539.6$ мДж/мин/г), находясь в зоне оптимума внешней работы при оптимальном же энергообеспечении. Изменение состояния или наличие преобладавшего повреждения смещает место расположения вправо или влево.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ РЕЗЕРВ МИОКАРДА ПРИ РЕДУКЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ДО УРОВНЯ КЛЕТКИ И МЕХАНИЗМЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ (Критические состояния, критическое содержание АТФ)

Изразили нагрузку " " воздействием из проводили вторую попытку колл... "критические" состояния, проводили

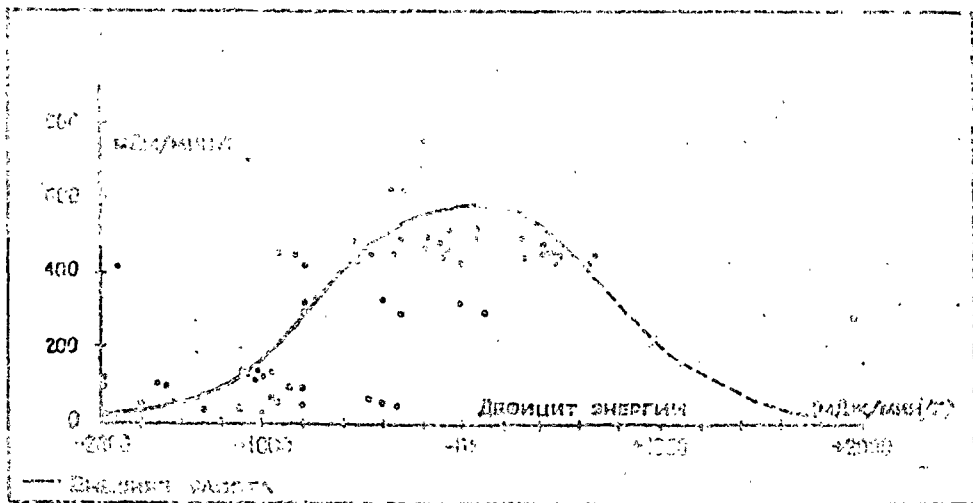


Рис. 5. Закономерность выполняемой внешней работы (α) по величине энергетической заделанности (β) при изоляции сердца или сердечно-легочного протеза.

их многофакторностью воздействий: тотальной ишемией, введением витамина Е в доишемический период, гипертрофией и КР.

Если на оси абсцисс расположить смоделированные нами состояния по мере нарастания факторов биотического воздействия: от контрольного до многофакторного, а на оси ординат - время начала подъема напряжения покоя миокарда, как основного критерия функциональной сохранности структур (рис. 6), ориентируясь на результаты исследований при +16 С, то можно отчетливо проследить уже известную закономерность.

Наращивание биотических факторов воздействия (ишемия, ишемия + КР, ишемия + КР + гипертрофия и т.д.) или нагрузок на системы регуляции клеточного гомеостаза, приводит к нелинейному изменению функционального резерва устойчивости (времени начала развития ишемической контрактуры). При монофакторном воздействии (ишемия, КР, гипертрофия и т.д.) он не высок. При переходе к дифакторным нагрузкам (гипотермия + КР; гипотермия + гипертрофия; гипертрофия + КР; витамин Е + КР) - возрастает. Наибольшего уровня он достигает при нагрузках тремя факторами одновременно (гипотермия + гипертрофия + витамин Е; гипотермия + гипертрофия + КР), хотя уже есть все основания говорить о фазе "насыщения", т.к. в отдельных состояниях (гипотермия + витамин Е + КР; гипертрофия + витамин Е + КР) проявляется очевидная тенденция к снижению резервов устойчивости миокарда к тотальной ишемии (ускорение развития ишемической контрактуры). При наращивании биотических нагрузок до 4-х факторов (гипотермия + гипертрофия + вит Е + КР) устойчивость таких сердец к ишемии (+16 С) достоверно падает ($p < 0,05$). Такая зависимость возвращает нас к правилу Шелфорда-Гауса.

Исходя из полученной зависимости: "уровень редукции - интенсивность возмущения", есть все основания объяснить полученные результаты как физиологический ответ на последствия предсуществовавшего "возмущения" регуляторных систем более высоко уровня организации:

"Комплексное или многофакторное вмешательство в системы регуляции клеточного гомеостаза сопровождается изменением устойчивости регуляторных систем к тотальной ишемии (или стрессу) и носит нелинейный характер, где можно выделить зону оптимума нагрузки, две зоны пессимума и две критических зоны."

$i := 1 \dots 8$	$k :=$	$k :=$	$p :=$	$l :=$
$y := k$	i	i	i	i
i	1	201.0	202.5	100
	2	83.3	74.8	105
	3	256	336.1	142
$q := p$	4	93.7	43.4	210
i	5	262.4	225.9	240
	6	188.1	167.7	211
$z := l$	7	153.3	174.2	180
i	8	201.8	153.1	165

--- HC Hе нкр HГС HГе HГКр HКРе HГКРе
 --- ГС Ге гкр ГГС ГГе ГГКр ГКРе ГГКРе

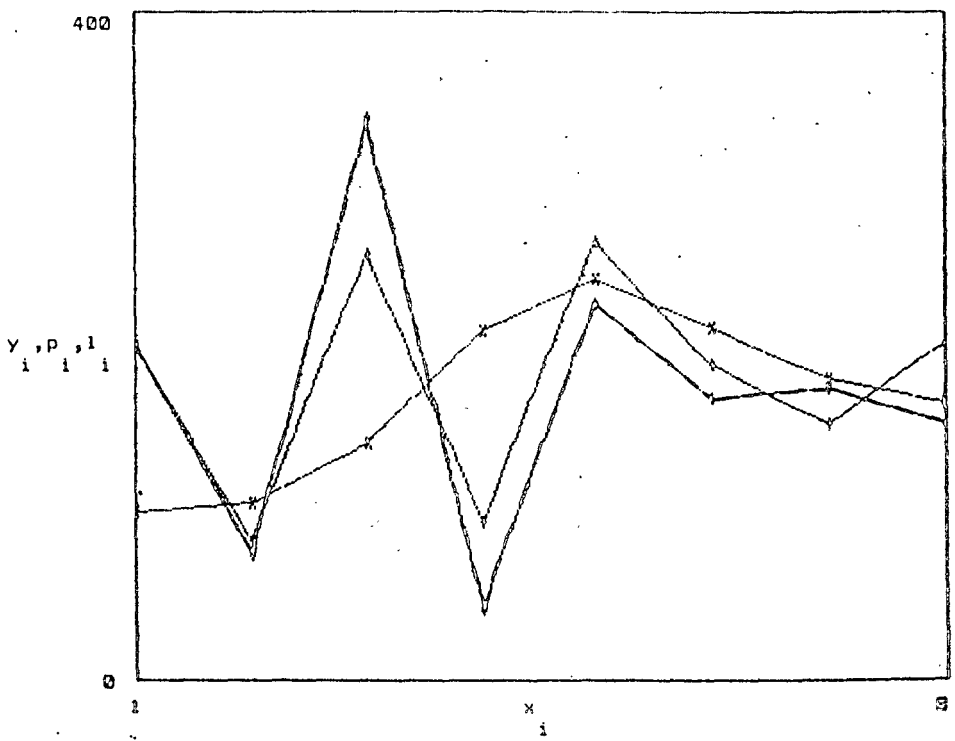


Рис. 6 Зависимость отношений суммарного энергетического варадея при +16 С (Y₁), +35 С (P₁) и времени начала формирования ишемической контрактуры (L₁) в разных условиях эксперимента (X₁).

Условные обозначения: Н - +35 С, С - ишемия, Е - витамин Е + ишемия, КР - кардиоплегия + ишемия, Г - +16 С, если буква стоит первой в ряду и - гипертрофия, если буква стоит второй в ряду.

Зона оптимума отражает максимальные возможности адаптивных систем внутриклеточной регуляции, определяя верхний предел их резервных возможностей. Зона пессимума отражает равновеликие возможности адаптивных систем внутриклеточной регуляции, находящиеся либо в состоянии нарастающего "насыщения", либо в состоянии "пересыщения". Критические зоны реакции на действие биотических нагрузок определяют нижний предел резервных возможностей систем внутриклеточной регуляции. Все состояния, которые расположены или могут быть расположены в краевых зонах - это любые возможные состояния, вызванные действием биотических факторов и характеризующиеся грубым повреждением регуляторных систем кардиомиоцитов, пограничных с жизнью.

Значительно сложнее зависимость суммарного энергетического заряда кардиомиоцитов от той же последовательности смоделированных состояний (рис. 6). Она носит "резонансный" характер и имеет два выраженных и один тенденционный "всплеск" суммарного энергетического заряда по мере накопления факторов воздействия и три зоны его (заряда) "подавления". Если участки "всплеска" располагаются в зонах пессимума, описанного выше распределения, то участки "подавления" суммарного энергетического заряда совпадают с пограничными состояниями систем. Устанавливается своеобразная "зональность" в распределении Гауса, и она сохранена и при +16 С и при +35 С (R=0,82). "Резонансность" полученной зависимости позволяет подойти к пониманию механизмов формирования "аффектных" состояний.

Если проанализировать состояния, вызывающие либо эффект "всплеска" энергетического заряда, либо эффект его ингибирования, то становится очевидным, что они выявляются при использовании витамина Е, как фактора "тренинга" и предшествующей гипертрофии (также в нашей модели являющееся "тренинговым"), если они не сочетаются с любым другим "надклеточным" вмешательством.

Именно это и дает ключ к пониманию "резонансных" эффектов, один из которых возникает при сочетании двух "надклеточных" воздействий (гипертрофия + витамин Е). Другой - в такой же комбинации: гипертрофия + витамин Е + КР.

Скорее всего, такой мощный разобщитель регуляторных систем, как КР, способен ценой перераспределения энергозатрат вызвать сос-

тояние "раскрытия" энергетического заряда у здоровых сердец и является фактором перегрузки для исходно поврежденных, не изменяя при этом уровня "критического" содержания АТФ (таблица 4).

И хотя использование КР позволяет пролонгировать время переживания сердец, он же ставит кардиомиоциты в условия максимального истощения энергетического резерва путем аккумуляции стрессорных воздействий (скрытые формы миокардиальной недостаточности).

И если для смоделированных нами состояний эта аккумуляция не явилась "критическим воздействием", то в условиях клиники она может оказаться запредельной.

Такое заключение особенно важно еще и потому, что для практической кардиохирургии оно должно быть сформулировано следующим

Таблица 44 Содержание АТФ в ткани миокарда для разных состояний (в мкМ/ г сырой массы)

	Норма	Гипертрофированный миокард	Витамин Е за 24 часа до ишемии	Гипертрофия+ витамин Е
Исходное содержание	6,0±0,4	4,9±0,6	4,7±0,2	5,6±0,5
"критическое" содержание				
при ишемии +35 С	3,4±0,3	1,8±0,4	0,6±0,4	2,3±0,5
"критическое" содержание				
при кардиопл +35 С	3,7±0,5	-	0,6±0,4	2,4±0,2
"критическое" содержание				
при ишемии +16 С	2,8±0,8	0,8±0,5	-	0,8±0,6
"критическое" содержание				
при кардиопл +16 С	2,6±0,2	0,5±0,5	1,8±0,6	2,0±0,6

образом: "Использование КР деполяризующего типа действия не показано при операциях на исходно "несохранных" сердцах." Т.е. при выраженной гипертрофии рабочего миокарда, при множественных поражениях коронарных артерий и грубых поражениях их центральных бассейновых ветвей.

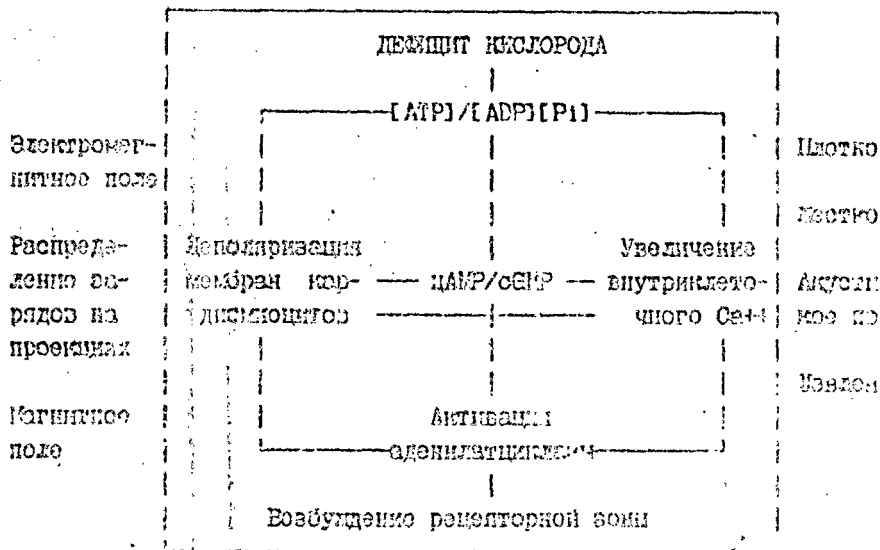
ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОТИВОШЕМИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ АДАПТИВНЫХ СИСТЕМ

Суммируя наши представления о механизмах регуляции клеточного гомеостаза, рассмотренных в свете теории адаптации регуляторных систем к изменениям в обмене веществом, энергией и информацией в условиях искусственного (смоделированного) ограничения их возможностей, удалось, как нам кажется, найти тот показатель, который сможет объективно отразить собственно состояние системы.

Если исходить из мысли, что вся система поддержания клеточного гомеостаза складывается из пяти основных уровней регуляции, формирующих два главных гомеостаза: организменный и клеточный, то их взаимоотношение и формирует (функциональный и энергетический резервы кардиомиоцитов в их устойчивости к внешним воздействиям).

Поскольку такое взаимоотношение определено строгим набором неспецифических (типических) биохимических реакций, возникающих в ответ на любое изменение условий обмена веществом, энергией и информацией (или их объема) и опосредовано понятием "акцепторная зона" клетки, то обобщая наши представления о физиологических и энергетических принципах построения диагностики резервных возможностей миокарда (как впрочем и любой "живой" системы), можно судить по их производным (рисунок 7).

Тепловое поле Кирглия-эффект



Эффективность реакции "возмущен"
Коэффициент эффективности функционирования

Рис. 7 Основные направления развития в диагностике резервных возможностей миокарда

Что касается перспективности исследований в разрабатываемом направлении, то мы попытались провести небольшое обобщение на конкретных примерах, носящее только предварительный характер, по результатам клинической аппаратуры контролирования распределения энергорасхода через коэффициент эффективности в нашей клинике на кардиохирургических пациентах.

Для реализации главной задачи этой части анализа: установления зависимости суммарного энергорасхода организма пациента (реактивности биологического объекта) от механической работы, совершаемой в сердечно-сосудистой системе аппаратом искусственного кровообращения (биотическая нагрузка) мы использовали все данные протоколов перфузии ad pass и внесли их в общий график с координатами:

- общий энергорасход - механическая работа (рис. 8);
- коэффициент эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы - механическая работа.

Из приведенных данных (рис. 8), подвергнутым регрессионному анализу, отчетливо видно, что установленным и экспериментальным на

50

100000

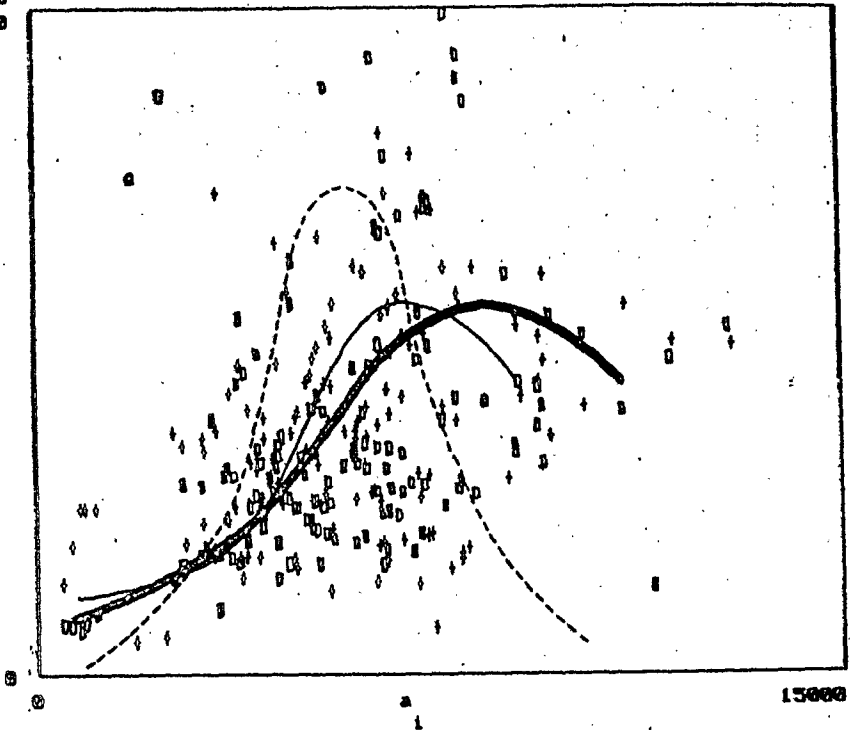
 P, E, η_1 

Рисунок 8. Эффективность функционирования структур (η_1 - толстая линия), суммарный энергорасход (E_1 - тонкая линия) и вероятность события (P - пунктирная линия) в зависимости от величины нагрузки (совершаемой внешней работы).

сердцах собак и сердцах крысы зависимость реактивности системы от величины биотической нагрузки была сохранена и у пациентов. Она также подчинена правилу Шелфорда-Гауса. Это обстоятельство позволяет утверждать, что такая зависимость носит общебиологический характер и не зависит от вида биологического объекта.

Зона оптимума механической нагрузки соответствовала механической работе сердечно-сосудистой системы 5 - 8 мДж/мин/г, что соизмеримо с нормальными значениями выполняемой внешней работы сердечно-сосудистой системы (6.5+-2.3 мДж/мин/г).

При расчете показателей энергобаланса в координатах: биотическая нагрузка - коэффициент эффективности функционирования (рис. 8) такая зависимость после соответствующей математической обработки данных была установлена. По мере нарастания нагрузки на сердечно-сосудистую систему коэффициент ее эффективности прогрессивно нарастал согласно тому же правилу Шелфорда-Гауса и в диапазоне оптимума для энергорасхода организма составлял: 13 - 18 % (расчитанная норма коэффициента эффективности - 11.78+-5.0%). Зона же оптимума установленной зависимости (а не процесса) была несколько смещена по отношению к зоне оптимума для суммарного энергорасхода и соответствовала 5 - 12 мДж/мин/г, где коэффициент эффективности принимал свои максимальные значения.

В нормальных условиях для бодрствующего пациента коэффициент эффективности не должен был бы превышать 18 %. У нас же в операционной его отдельные значения достигали 50 %.

Исходя из теории регуляции клеточного гомеостаза и зная патогенез скрытых форм сердечной недостаточности, выраженной в компенсаторном перераспределении энерготрат (в ответ на развивающийся дефицит энергии), когда возрастает показатель эффективности функционирования, попадая в зону своего оптимума, можно с высокой долей уверенности предположить, что стремление к максимальной эффективности перфузии заставляет сердечно-сосудистую систему противодействовать предлагаемой нагрузке не безразличным для организма (патологическим) перераспределением энерготрат организма (также в ответ на искусственно созданный перфузией дефицит энергии).

Учитывая методологическую простоту и оперативность информации, нам кажется, что это направление заслуживает серьезного клинического исследования.

1. Введение понятия "акцепторная зона" клетки, объединяющее набор типических реакций в системе поддержания клеточного гомеостаза и их эффективность, позволяют количественно оценить энергетический и функциональный резерв системы (миокарда).

2. Резерв устойчивости кардиомиоцитов (в том числе и противонейромышечской) есть способность сохранения гомеостаза в экстремальных условиях гипер и гиподифференцирования через перераспределение метаболических энергозатрат и потери энергии во внешней функции, диссипации и т. д. Энергетический резерв - есть потенциальная способность системы (кардиомиоцитов) в энергообеспечении внешней функции, определяемой требованиями существования гомеостаза. Взаимосоотношение резерва устойчивости и энергетического резерва определяет формирование и объем функционального резерва.

3. Энергоемкость, а следовательно, и объем термохимических процессов, составляющих реакцию "акцепторной зоны" практически одинаков и составляет 4-4.5 Дж/г до момента завершения физиологического ответа на это "возмущение" (энергоемкость реакции срочной адаптации кардиомиоцитов) и скорости 0.9-1.2 Дж/мин/г.

4. Длительное (до 1 часа) воздействие факторов стресса вызывает характерное перераспределение энергетических затрат сердца в пользу гиперфункционирования и нарастания коэффициента эффективности функционирования миокардиальных структур.

5. Суммарный резерв устойчивости кардиомиоцитов к внешнему или эндогенному воздействию определен последующей способностью кардиомиоцитов рационально расходовать АТФ и энергосубстраты в условиях их абсолютного дефицита, а интенсивность реакции "возмущения" и ее эффективность позволяют создать условия для такой рациональности.

6. Основным механизмом формирования резервной устойчивости кардиомиоцитов к стрессу (в частности - противоишемической устойчивости) prolongирующим время потери миокардом функциональной полноценности и времени переживания происходит за счет снижения порога "критичности" АТФ до 0.5-0.8 мкМ/г сырого миокарда, а равно за счет увеличения сроков выхода АТФ на "критический" уровень.

7. Многофакторные воздействия на системы регуляции клеточного гомеостаза способны аккумулироваться и вызывать состояния близкие к "клеточному эффекту", когда потенциальные возможности кардиомиоцитов сходятся, а существовавшие не могут быть реализованы. Состояние "клеточного эффекта" может быть привнесено надпороговым "критическим" состоянием. Оно способно возникнуть при сочетании большого количества факторов стресса (тотальная ишемия, гипотермия, кардиоплегия деполяризующим раствором - факторы регуляции регуляторных систем до уровня клетки), аккумулирующих со сложным комплексом существовавших повреждений (гипертрофия) в сочетании с фармакологической противоишемической подготовкой препаратом "тренингового" типа действия (витамины Е) и, по всей видимости, обратное.

8. Суть "критичности" состояния систем регуляции клеточного гомеостаза при многофакторных нагрузках (стрессах) связана с "аффективностью" факторов разного типа - с плохой совместностью хронического "тренинга" (детерминированного снижением "критического" содержания АТФ) и острого "тренинга" (детерминированного изначальным перерасходом АТФ).

9. Снижения "критичности" состояния можно достичь использованием витамина Е (альфа-токоферола ацетата) в дозе 50-100 мг/часов за 2-24 часа до ишемии, уменьшающего "критическое" содержание АТФ в миокарде и использованием кардиоплегических растворов деполяризующего типа действия как препаратом "острого тренинга", детерминирующим изначальный перерасход АТФ.

10. Выбор и использование средств противоишемической защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах и трансплантации

сердца должен быть основан на количественной оценке его энергетического и функционального резерва, в основу которого может быть положен принцип исследования энергетического баланса систем регуляции клеточного гомеостаза и его эффективности. Это позволит избежать феномена "клеточного аффекта" и профилактировать опасность "передозировки" противоишемических мероприятий.

11. Коэффициент эффективности функционирования миокарда, превышающий 34%, и коэффициент эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы, превышающий 18%, свидетельствует о компенсаторном гиперфункционировании системы в ответ на нарастающий дефицит энергии и высокой опасности развития "критического состояния" в течение 2 ближайших часов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Артамонов С. Д. , Данилов М. А. , Бурдина Г. В. , Лубяко А. А. , Онищенко Н. А. Механизмы корригирующего действия витамина Е на энергетику миокарда при ишемии и реоксигенации. / Тезисы доклада на 1 Всесоюзном симпозиуме// Фармакологическая коррекция кислородозависимых патологических состояний. М.:1984, с.103-104
2. Артамонов С. Д. , Данилов М. А. , Лубяко А. А. , Онищенко Н. А. Действие витамина Е на энергобаланс миокарда в норме, при ишемии и реоксигенации. / В журн.: Фармакология и токсикология. 1985, 6, с. 28-32
3. Ахутин В. М. , Монахов Ю. И. , Любарская Э. В. , Шумаков В. И. , Лускин А. М. , Монахова А. И. , Онищенко Н. А. , Лубяко А. А. , Данилов М. А. Способ и устройство для хранения трансплантатов вне организма. Авторское свидетельство РФ. Приоритет октябрь 1982
4. Ахутин В. М. , Монахов Ю. И. , Любарская Э. В. , Шумаков В. И. , Лускин А. М. , Монахова А. И. , Онищенко Н. А. , Лубяко А. А. , Данилов М. А. Способ и устройство для хранения трансплантатов вне организма. Авторское свидетельство РФ. Приоритет октябрь 1982
5. Бардышева Е. А. , Наменев В. Ф. , Кирпатовский В. И. , Крылова А. И. , Лубяко А. А. , Расторгуев В. П. , Уманский В. С. Консервация сердца в изолированном сердечно-легочном препарате и методы оценки его функционального состояния. /Научный обзор// В кн.: Актуальные вопросы консервации и способы сохранения жизненно-важных органов. М.: 1978
6. Башкина Л. В. , Лубяко А. А. Электролиты миокарда в норме и при гипоксии. / В кн.: Актуальные проблемы консервации органов. М.: ВНИИМИ, 1982, 6, с.22-35
7. Башкина Л. В. , Артамонов С. Д. , Лубяко А. А. Некоторые показатели энергетики миокарда при ишемической и кардиоплегической остановке сердца. / В кн.: Трансплантация и искусственные орга-

ны. М.: 1986, с. 133-137

8. Зорин А. В., Ефременков Е. А., Куралеев И. С., Лобков А. В., Лубяко А. А., Новиков В. К., Онищенко Н. А., Пименов А. В. Ионобалансированные кардиоплегические растворы в хирургии сердца. / В журн.: Вестник хирургии. 1989, 9, с. 104-107

9. Кирпатовский В. И., Артамонов С. Д., Лубяко А. А., Оржековская И. Г. Роль циклических нуклеотидов в устойчивости органов к тепловой ишемии. / Тезисы доклада (и доклад) // Циклические нуклеотиды. Минск: 1983, с. 72-73

10. Кирпатовский В. И., Лубяко А. А., Артамонов С. Д. Механизм различной устойчивости сердца и почек к действию тепловой ишемии. / В журн: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1985, 3, с. 31-35

11. Куралеев И. С., Новиков В. К., Ефременков Е. А., Лубяко А. А., Онищенко Н. А. Применение кардиоплегических растворов в кардиохирургии. / Методические рекомендации. Л.: 1988, 19 с.

12. Лубяко А. А., Бюговявленская Т. А. Принципы управления биологической консервацией сердца. / В кн.: Актуальные вопросы консервации органов. М.: ВНИИМИ, 1978, II, с. 63-85

13. Лубяко А. А. Консервация сердца в изолированном сердечно-легочном препарате и методы оценки его функционального состояния. / В кн.: Актуальные вопросы консервации органов. М.: ВНИИМИ, 1978, I, с. 106-134

14. Лубяко А. А., Зимин Н. К. Эффект ранней гиподинамии при забросе сердечно-легочного препарата и методы его устранения. / В журн.: Довообращение. Ереван: 1978, XI, 6, с. 50-51

15. Лубяко А. А., Давыдов М. А. Устранение эффекта ранней гиподинамии как метод профилактики ишемии миокарда в период его консервации в сердечно-легочном препарате. / В кн.: Острые ише-

мия органов и ранние постишемические расстройства. М.: 1978, с. 433-434

16. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Данилов М. А., Богомолонская Т. А. Модель перекрестного кровообращения при операциях на открытом сердце в эксперименте. / В сб. трудов института // Проблемы трансплантации и искусственных органов. М.: 1978, с. 101-103

17. Лубяко А. А. Стендовая установка для биологической консервации изолированного сердца. Рац. предложение НИИТИО МЗ РСФСР, М.: 1979, 8/73

18. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Данилов М. А., Богомолонская Т. А., Вурдина И. В., Ковырева Т. А., Башкина Л. В., Соловьева Л. А. Энергодефицитное состояние при сокращении изолированного сердца. / В кн.: Актуальные вопросы трансплантологии и искусственных органов. М.: 1979, с. 76-78

19. Лубяко А. А., Данилов М. А., Кирпатовский В. И. В вопросе об оценке состояния сердца в сердечно-легочном препарате для его дальнейшей трансплантации. / В кн.: Трансплантация органов и тканей. Тбилиси, 1979, с. 285

20. Лубяко А. А., Данилов М. А. Надежность метода управления гемодинамикой изолированного сердечно-легочного препарата. / В кн.: Актуальные вопросы трансплантологии и искусственных органов. М.: 1979, с. 81-83

21. Лубяко А. А., Богомолонская Т. А. Сокращение сердца в сердечнолегочном препарате и ограниченные возможности его применения в клинической трансплантологии. / В кн.: Трансплантация органов и тканей. Тбилиси: 1979, с. 286-287

22. Лубяко А. А., Ерасова В. Г. Консервация сердца с помощью турбулентным методом (Метод беснервующей консервации). / В кн.: Актуальные вопросы консервации сердца. М.: ВНИИИ, 1979, 8,

с. 19-60

23. Лубяко А. А., Бодров С. С. Оптимизация ионных концентраций изоосмолярных кардиоплегических растворов на полоске миокарда. / В кн.: Актуальные проблемы трансплантологии и искусственных органов. М.: 1980, 107-110

24. Лубяко А. А., Данилов М. А., Кирпатовский В. И. Метод определения уровня коронарного кровотока при консервации сердца в сердечно-легочном препарате Старлинга-Амосова. / В журн.: Кровообращение, 1980, XIII, 2, с. 51-52

25. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Данилов М. А., Кулмагамбетов И. К патогенезу нарушений, развивающихся при сохранении сердца в сердечно-легочном препарате. / В журн.: Кровообращение, Ереван: 1980, XIII, 3, с. 35-42

26. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И. Значение адаптационных реакций полоски миокарда при изменении режимов электростимуляции для оценки энергосостояния сердца крысы. / В сб. трудов института// Трансплантация и искусственные органы. М.: 1981, с. 107-110

27. Лубяко А. А. Реакция миокарда на введение гиперкалиевых кардиоплегических растворов. (Предварительное сообщение) / В кн.: Трансплантация и искусственные органы. М.: 1981, с. 112-113

28. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И. Усиление защитных свойств кардиopleгии "устранением" медленных кальциевых токов. / В кн.: Вопросы трансплантологии и искусственных органов. М.: 1982, с. 85-88

29. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Онищенко Н. А. Механизмы защиты и повреждения миокарда при действии кардиоплегических растворов. / В журн.: Хирургия, 1983, 4, с. 128

30. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Онищенко Н. А. Механизм защиты и повреждения миокарда при действии кардиоплегических

растворов. / В журн.: Кардиология, 1983, 7, с. 51-55

31. Лубяко А. А., Грудинова С. В., Онищенко Н. А. Фармакологическое усиление противоишемической защиты миокарда при калиевой остановке сердца. / Тезисы доклада на 1 Всесоюзном симпозиуме// Фармакологическая коррекция кислородозависимых состояний. М.: 1984, с. 124-125

32. Лубяко А. А., Кирпатовский В. И., Онищенко Н. А. Пути усиления защитного действия кардиоплегических растворов. / В журн.: Кардиология, 1984, 1, с. 63-66

33. Лубяко А. А., Онищенко Н. А., Семеновский М. Л., Гиоргадзе О. А., Ковалева Е. В. Использование катетеров с баллончиками для измерения напряжения покоя миокарда при кардиopleгии. / В журн.: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1984, 7, с. 119-120

34. Лубяко А. А. К механизму работы трансмембранной системы натрий-кальциевого обмена. / В кн.: Трансплантация и искусственные органы. М.: 1984, с. 108-110

35. Лубяко А. А., Онищенко Н. А. Физиологические основы противоишемической защиты миокарда кардиоплегическими растворами и их практическая значимость. / Тезисы доклада// Трансплантация органов. Киев: 1985, с. 163-164

36. Лубяко А. А. К вопросу о возможностях ионного фосфорилирования на плазмолемме. / В кн.: Трансплантация и искусственные органы. М.: 1986, с. 147-150

37. Лубяко А. А., Артамонов С. Д., Башкина Л. В. Механизмы формирования резистентности миокарда к ишемии и кардиopleгии. / Тезисы докл. на Всесоюзной школе-семинаре// Научные методы и технические средства защиты ишемизированных тканей/// Материалы школы-семинара. г. Устинов, 1986, с. 18-19

38. Лубяко А. А. Способ экстраэнергетического поддержания изолированного сердца в сердечно-легочном препарате. Пат. предложение НИИТИО МЗ РФ, М.: 1986, 2/86

39. Лубяко А. А., Башкина Л. В., Грудинова С. В., Артамонов С. Л., Кирпатовский В. И. Действие ишемии и кардиopleгии на гипертрофированный миокард. / В журн.: Грудная хирургия. 1988, 2, с. 39-44

40. Лубяко А. А., Чхейдзе В. Т., Хубутия Л. Ш., Онищенко П. А. Способ подготовки сердца к трансплантации. Авторское свидетельство РФ, 1988, N 4459609/30-14 (109847)

41. Лубяко А. А. Регуляция клеточного гомеостаза (На примере кардиомиоцита). Л.: 1990, 66 с.

42. Лубяко А. А., Поликарпов И. С., Малая Е. Я. Диагностическое исследование резервов устойчивости миокарда и сердечно-сосудистой системы в кардиохирургии. /Тезисы доклада III съезда кардиологов Литвы 28-30 мая 1990 г. // Kardiologija-1990, Каунас: 1990, с.173

43. Лубяко А. А., Эстрин Е. С., Александров К. Ю., Пустовалов П. Ф. Способ исследования функционального состояния сердца. /Заявка на авт. свидетельство N 4855092/14, 83699 от 31 июля 1990 г.

44. Новиков В. К., Лубяко А. А., Александров К. Ю. Развитие клинической физиологии в кардиохирургии. / В журн.: Грудная хирургия. 1989, 6, с.13-16

45. Новиков В. К., Курапеев И. С., Лубяко А. А., Николаева И. П., Лобков А. В., Ефременков Е. А., Поликарпов И. С., Гайдова О. С. Противоишемическая подготовка кардиохирургических больных витамином Е при операциях на "открытом сердце". /Методические рекомендации. Л.: 1990, 15 с.

46. Онищенко Н. А., Лубяко А. А. Противоишемическая защита

миокарда кардиоплегическими растворами. / В журн.: Вестник АМН СССР, 1985, 4, с. 40-47

47. Онищенко Н. А., Артамонов С. Д., Данилов М. А., Маевский Е. И., Лубяко А. А., Вазагшвили М. О., Илгавичуте Я. С., Лукаускас Г. Ю., Сафонов А. А. Энергетика процессов формирования резистентности органов к ишемии фармакологическими средствами. / Материалы Всесоюзной школы-семинара// Научные методы и технические средства защиты ишемизированных тканей. Устинов: 1986, с. 8-10

48. Поликарпов И. С., Ефремкенков Е. А., Малая Е. Я., Куралеев И. С., Лубяко А. А., Шнейдер Ю. А. Ведение восстановительного периода после операций на открытом сердце. / Тезисы доклада на III съезде кардиологов Литвы 28-30 мая 1990// *Cardiologija-1990*, Каунас: 1990, с. 180

49. Чхеидзе В. Т., Лубяко А. А. Способ моделирования смерти мозга при черепно-мозговой травме. Пат. предложение НИИТИО МЗ РФ, N 292/88

50. Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Кирпатовский В. И., Лубяко А. А., Данилов М. А., Богоявленская Т. А., Расторгуев В. П. Состав для защиты оперируемого сердца. Авторское свидетельство РФ, М.: 1981, N 878297, Приоритет от 1978

51. Шумаков В. И., Лубяко А. А., Семеновский М. Л., Ковалева Е. В., Шпичинецкий Б. Я., Матвеев Ю. Г. Интраоперационный контроль за состоянием остановленного сердца. / В журн.: Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1983, 7, с. 121-123