

Инотропный и лузитропный компоненты кардиальных рефлексов у кошки

Н.Н.Алипов, Л.В.Трубецкая, В.М.Смирнов, О.В.Сергеева, Т.Е.Кузнецова, Н.А.Боброва, П.И.Шиманский

Российский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, Москва
(зав. кафедрой – проф. В.М.Смирнов)

В острых опытах на кошках с помощью предварительно отобранных индексов сократимости и релаксации исследовали соотношение между инотропным и лузитропным компонентами кардиальных рефлексов на внутривенное вливание крови, пережатие брюшной аорты, надавливание на глазные яблоки и пережатие сонных артерий. Это соотношение для разных кардиальных рефлексов оказалось различным, при этом была довольно высока доля разнонаправленных инотропных и лузитропных эффектов. Делается вывод о наличии независимых инотропных и лузитропных нервных влияний.

Ключевые слова: сердце, нервная регуляция, инотропные влияния, лузитропные влияния

Inotropic and lusitropic components of cardiac reflexes in cats

N.N.Alipov, L.V.Trubetskaya, V.M.Smirnov, O.V.Sergeyeva, T.E.Kuznetsova, N.A.Bobrova, P.I.Shimansky

Russian State Medical University, Department of Normal Physiology, Moscow
(Head of the Department – Prof. V.M.Smirnov)

The relationship between inotropic and lusitropic components of cardiac reflex responses to intravenous blood injection, occlusion of the abdominal aorta, Aschner maneuver and occlusion of the carotid arteries was studied in acute experiments on cats by means of previously selected contractility and relaxation indices. This relationship was different for different reflexes, and the occurrence of opposite changes of the two indices was quite common. It was concluded that inotropic and lusitropic neural influences might be independent.

Key words: heart, neural regulation, inotropic effects, lusitropic effects

Регуляция диастолической функции сердца – один из самых актуальных вопросов современной кардиологии [1]. Важнейший из факторов, определяющих диастолическое наполнение, это скорость диастолического расслабления. На нее влияют фармакологические, гуморальные и нервные факторы [2–4]. Однако остается неясным, существуют ли самостоятельные нервные влияния на скорость диастолического расслабления (лузитропные влияния) или же она всегда автоматически изменяется параллельно сократимости. Фармакологические препараты могут оказывать преимущественно инотропные либо лузитропные влияния [5–7], но это не доказывает наличия естественных нервных непараллельных инотропных и лузитропных эффектов. Опыты с раздражением эфферентных кардиальных нервов также не позволяют ответить на данный вопрос: электростимуляция периферического конца перерезанного нерва – воздействие, которое никогда не воспроизводится в есте-

ственных условиях [8–10]. Очевидно, что проверить возможность существования независимых инотропных и лузитропных влияний можно только в опытах с изменением естественной нервной посылки – стимуляцией чувствительных нервов, рефлексогенных зон и т. п. Однако такие работы единичны и противоречивы [11, 12]. Одна из причин этого заключается в том, что в них не использовались показатели сократимости и скорости диастолического расслабления, не зависящие от нагрузочного режима работы сердца и в то же время достаточно чувствительные к нервным влияниям. Ранее нами были выявлены индексы сократимости и релаксации, оптимальные для исследования нервных инотропных и лузитропных влияний [13, 14]. Целью настоящей работы является изучение соотношения между инотропным и лузитропным компонентами разных кардиальных рефлексов с использованием оптимальных индексов сократимости и релаксации.

Для корреспонденции:

Алипов Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-2511

E-mail: alipov@practica.ru, alipov@rsmu.ru

Статья поступила 25.06.2008 г., принята к печати 21.10.2009 г.

Материалы и методы

Проведено 60 острых опытов на взрослых кошках обоих полов под пентобарбиталовым наркозом – 60 мг/кг внутривенно, затем 20 мг/кг/ч через внутривенный катетер. Через второй катетер вводили гепаринизированный

коллоидно-солевой раствор для поддержания диастолического артериального давления более 50 мм рт. ст. Для контроля состояния животного записывали артериальное давление (через катетер в плечевой артерии и датчик Elema Shonander) и ЭКГ с помощью полиграфа П4Ч-02. После срединной торакотомии на фоне искусственной вентиляции легких в левый желудочек через верхушку вводили катетер, соединенный с датчиком давления Statham P34XL (собственная частота измерительной системы более 300 Гц). Через разрез брюшной стенки длиной 2 см накладывали петлю на брюшную аорту. Сигналы поступали на компьютер, частота опроса – 1 кГц. Рассчитывали индекс сократимости $DP \times HR / MSAP$ и индекс релаксации $-(dP/dt)_{45/\tau}$ [13, 14]. Использовали рефлексогенные воздействия: 1) струйное внутривенное вливание 10–20 мл крови; 2) пережатие брюшной аорты; 3) надавливание на глазные яблоки в течение 1 мин (рефлекс Ашнера); 4) двустороннее пережатие сонных артерий. В каждом опыте применяли все эти воздействия. Эксперименты на животных выполняли с соблюдением международных этических норм.

Инотропный и лузитропный компоненты кардиальных рефлексов оценивали по непараметрическим (проценту положительных, отрицательных и недостоверных реакций индексов на применяемые воздействия) и параметрическим (отношению средней величины индекса на фоне воздействия к средней исходной величине индекса) показателям. Соотношение между этими компонентами оценивали по:

- 1) проценту одно- и разнонаправленных реакций индексов $DP \times HR / MSAP$ и $-(dP/dt)_{45/\tau}$ от общего числа реакций, в которых наблюдались достоверные изменения обоих индексов;
- 2) инотропному отношению – отношению изменения индекса $DP \times HR / MSAP$ (в %) к изменению индекса $-(dP/dt)_{45/\tau}$ (в %);
- 3) абсолютному значению коэффициента корреляции между кривыми изменения обоих индексов, по которому судили о соотношении между динамиками изменения этих индексов во времени. Применяли критерий Стьюдента и коэффициент Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

При внутривенном вливании крови инотропные эффекты чаще были (60%) отрицательными, а лузитропные в близком проценте случаев были отрицательными и положительными – 53,5 и 46,5% соответственно (рис. 1А–В; рис. 2А). Все эффекты были выраженными. В среднем по всем опытам индекс сократимости проявил тенденцию к снижению, а индекс релаксации – к повышению (рис. 2А). В 61% случаев инотропный и лузитропный эффекты были однонаправленными (рис. 1А–Б), в 39% случаев – разнонаправленными (рис. 1В). Инотропное отношение составило 1,06, коэффициент корреляции между кривыми изменения индексов – 0,36.

При пережатии брюшной аорты доля положительных и отрицательных реакций была примерно одинаковой как для инотропных (53,5 и 46,5% соответственно), так и для лузи-

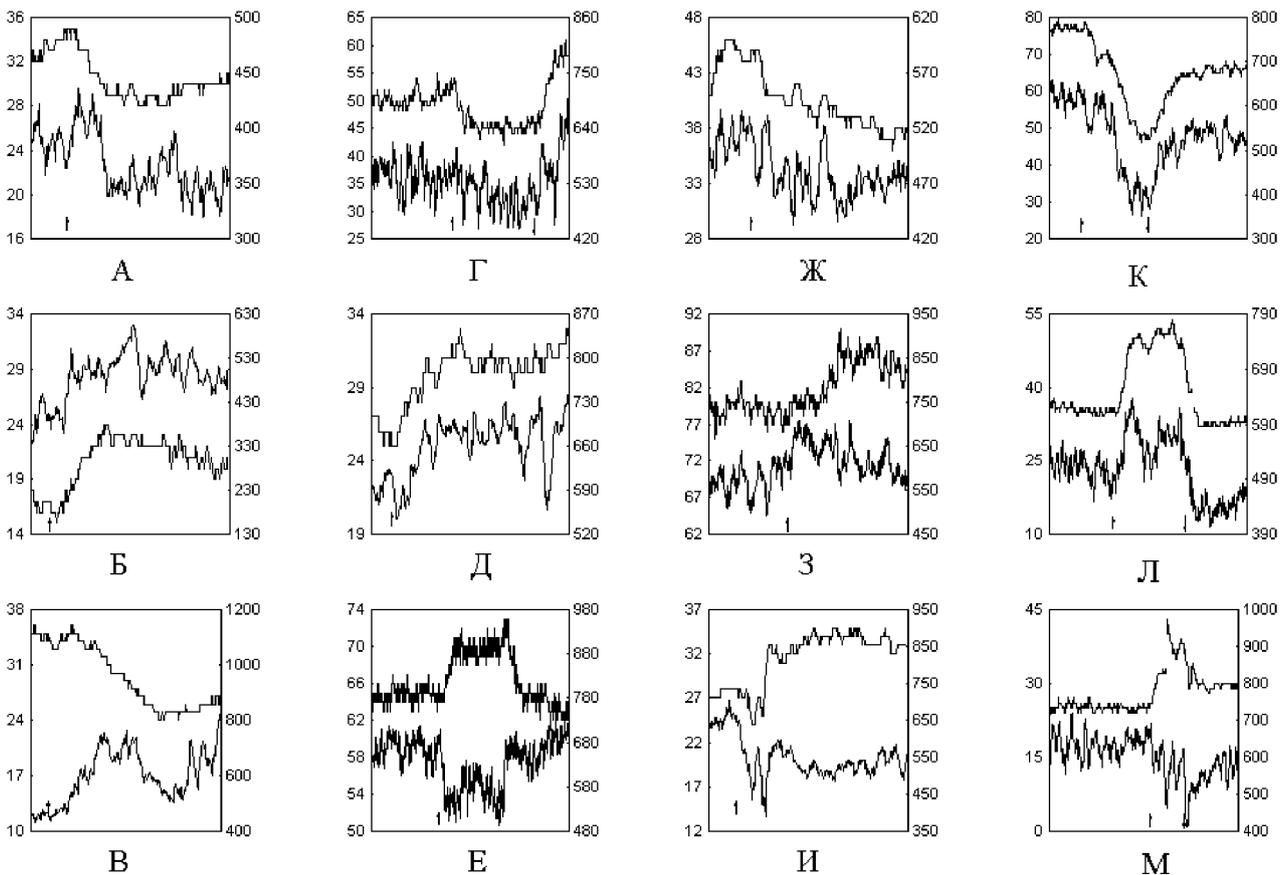


Рис. 1. Реакции индексов сократимости и релаксации на различные рефлексогенные воздействия. Во всех случаях верхняя кривая – индекс сократимости $DP \times HR / MSAP$, нижняя – индекс релаксации $-(dP/dt)_{45/\tau}$. По левой вертикальной оси – значения индекса $DP \times HR / MSAP$, с-2, по правой – значения индекса $-(dP/dt)_{45/\tau}$, мм рт. ст./с². А–В – в/в вливание крови, Г–Е – пережатие брюшной аорты, Ж–И – надавливание на глазные яблоки, К–М – пережатие сонных артерий.

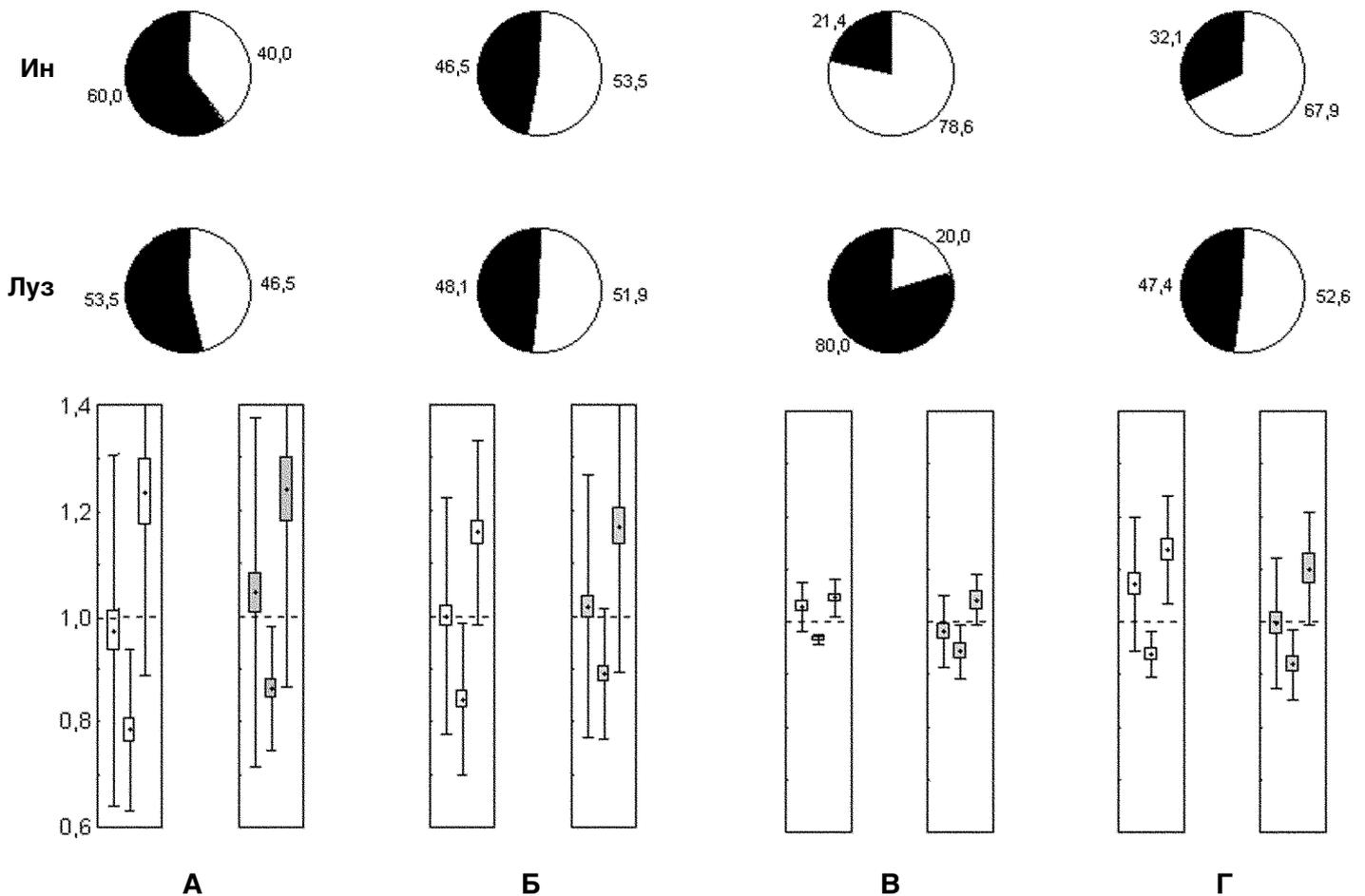


Рис. 2. **Инотропный и лузитропный компоненты кардиальных рефлексов у кошки.** Круговые диаграммы: относительная частота (% от всех реакций) отрицательного (черный сектор) и положительного (белый сектор) инотропного («Ин») и лузитропного эффектов («Луз»). Столбики внизу: изменения (в % от фонового значения) индекса сократимости (белые столбики) и индекса релаксации (серые столбики) при рефлексогенных воздействиях; в каждой группе из трех столбиков первый – для всех реакций, второй – для реакций с отрицательным эффектом, третий – для реакций с положительным эффектом. А – в/в вливание крови; Б – пережатие брюшной аорты; В – рефлекс Ашнера; Г – пережатие сонных артерий.

тропных (51,9 и 48,1% соответственно) эффектов (рис. 1Г–Е; рис. 2Б). Все эффекты были достаточно выраженными, но в среднем по всем экспериментам не было выявлено достоверной тенденции к снижению или повышению индексов (рис. 2Б). В 58,8% случаев инотропный и лузитропный эффекты были однонаправленными (рис. 1Г–Д), в 41,2% – разнонаправленными (рис. 1Е). Инолузитропное отношение составило 1,03, а коэффициент корреляции между кривыми изменения индексов – 0,40.

Рефлекс Ашнера (рис. 1Ж–И; рис. 2В) характеризовался положительным инотропным (78,6%) и отрицательным лузитропным (20%) эффектами (рис. 1И). Все эффекты были слабовыраженными (рис. 1В). В 66,7% случаев инотропные и лузитропные эффекты были разнонаправленными (рис. 1И). Инолузитропное отношение составило 1,0, а коэффициент корреляции между кривыми изменения индексов – 0,25.

Кардиальный рефлекс на пережатие сонных артерий характеризовался преобладанием положительных инотропных эффектов (67,9%) и примерно равным соотношением отрицательных и положительных лузитропных эффектов – 47,4 и 52,6% соответственно (рис. 1К–М; рис. 2Г). Все эффекты были достаточно выраженными, в среднем по всем экспериментам индекс сократимости проявил тенденцию к повыше-

нию, а у индекса релаксации никакой тенденции выявлено не было (рис. 2Г). Инотропные и лузитропные эффекты были в 73,3% случаев однонаправленными (рис. 1К–Л), но почти в четверти случаев – разнонаправленными (рис. 1М). Инолузитропное отношение составило 1,01, а коэффициент корреляции между кривыми изменения индексов – 0,44.

Соотношение между лузитропным и инотропным компонентами оказалось разным для разных рефлексов. Более того, выявлены значительные различия между лузитропным и инотропным компонентами разных рефлексов. Это проявлялось как высоким процентом разнонаправленных реакций (от 26,7% при пережатии сонных артерий до 66,7% при рефлексе Ашнера), так и низким коэффициентом корреляции между кривыми изменений индексов сократимости и релаксации, свидетельствующим о различиях в динамике развития инотропного и лузитропного эффектов. Такие результаты показались нам удивительными, если не парадоксальными. В самом деле, инотропная и лузитропная функции сердца тесно связаны друг с другом и по морфологическому субстрату, и по механизмам. Эта связь обуславливает прямую зависимость между силой сокращения и скоростью диастолического расслабления. Мы полагаем, что преодоление этой зависимости с развитием разнонаправленных

инотропных и луситропных эффектов может объясняться независимыми нервными инотропными и луситропными влияниями. Учитывая же, что при разных рефlekсах соотношение между луситропным и инотропным компонентами различно (и при этом для каждого рефlekса характерно вполне определенное такое соотношение), можно предположить наличие независимых луситропных влияний и инолуситропной координации, накладывающейся на инолуситропную зависимость, а порой преодолевающей ее.

Механизмы независимых луситропных влияний требуют отдельных исследований. Спектр гипотез широк – от разных точек приложения инотропных и луситропных факторов на молекулярном уровне до влияний на разные слои и волокна миокарда. Данных о возможных механизмах независимых луситропных влияний крайне мало, и в настоящей работе эти механизмы не изучались. В то же время само наличие независимых инотропных и луситропных влияний расширяет возможности сердца адаптироваться к различным нагрузочным режимам и перераспределять кровь между венозными и артериальными отделами кругов кровообращения.

Литература

1. Браунвальд Ю. Сократительная функция сердца в норме и при патологии. – В кн.: Руководство по внутренним болезням по Тинсли Р. Харрисону / Пер. с англ. – М.: Практика, 2002. – 3176 с.
2. Henning R.J., Levy M.N. Effects of autonomic nerve stimulation, asynchrony and load on dP/dtmax and on dP/dtmin // *Am. J. Physiol.* – 1991. – V.260. – №4, Pt 2. – P.H1290–H1298.
3. Pelleg A., Katchanov G., Xu J. Autonomic neural control of cardiac function: modulation by adenosine and adenosine 5'-triphosphate // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – V.79. – №12A. – P.11–14.
4. Walsh R.A. Sympathetic control of diastolic function in congestive heart failure // *Circulation.* – 1990. – V.82. – №1, Suppl.I. – P.152–158.
5. Cingolani H.E., Wiedmann R.T., Lynch J.J. et al. Negative lusitropic effect of DPI 201-106 and E4031. Possible role of prolonging action potential duration // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1990. – V.22. – №9. – P.1025–1034.
6. Cucchini F., Bolognesi R., Javernaro A. et al. Do inotropic drugs always induce a positive lusitropic effect? A comparison between k-strophanthidin and dobutamine in patients with coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 1994. – V.15. – №12. – P.1666–1672.
7. Hanouz J.L., Riou B., Massias L. et al. Interaction of halothane with alpha- and beta-adrenoceptor stimulations in rat myocardium // *Anesthesiology.* – 1997. – V.86. – №1. – P.147–159.
8. Burwash I.G., Morgan D.E., Koilpillai C.J. et al. Sympathetic stimulation alters left ventricular relaxation and chamber size // *Am. J. Physiol.* – 1993. – V.264. – №1, Pt 2. – P. R1–R7.
9. Schlack W., Thamer V. Unilateral changes of sympathetic tone to the heart impair left ventricular function // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1996. – V.40. – №2. – P.262–271.
10. Xenopoulos N.P., Applegate R.J. The effect of vagal stimulation on left ventricular systolic and diastolic performance // *Am. J. Physiol.* – 1994. – V.266. – №6, Pt 2. – P.H2167–H2173.
11. Емешин К.Н. Взаимоотношение скоростей сокращения и расслабления миокарда в условиях нервных и гуморальных влияний // *Кардиология.* – 1975. – Т.15. – №11. – С.94–98.
12. Sarnoff S.J., Gilmore J.P., Brockman S.K. et al. Regulation of ventricular contraction by the carotid sinus // *Circ. Res.* – 1960. – V.8. – P.1123–1136.
13. Алипов Н.Н., Израильян И.М., Соколов А.В. и др. Сравнительная характеристика индексов расслабимости сердца // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2001. – Т.131. – N5. – С.495–500.
14. Алипов Н.Н., Соколов А.В., Трубецкая Л.В. и др. Использование индексов сократимости и расслабимости для исследования нервных инотропных и луситропных влияний на сердце // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2001. – Т.132. – N12. – С.616–620.

Информация об авторах:

Трубецкая Лариса Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2511

Смирнов Виктор Михайлович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-5556

Сергеева Ольга Владимировна, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2511

Кузнецова Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2511

Боброва Наталья Ашотовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6229

Шиманский Петр Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2511