

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ  
Ім. М. Д. СТРАЖЕСКО  
СПЕЦІАЛІЗОВАНА ВЧЕНА РАДА Д.01.22.01

на правах рукопису

УДК 612.172:616.127-007.61

ШИСКА Олександр Іванович

ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРТРОФОВАНОГО МІОКАРДА  
В УМОВАХ КОМПЕНСАЦІЇ І НЕДОСТАТНОСТІ ТА ОБГРУНТУВАННЯ  
ПРИНЦИПІВ ТЕРАПІЇ

(14.00.06 - кардіологія)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т  
дисертації на здобуття вченого ступеня  
доктора медичних наук

Київ -1995



00778222 (S)

Дисертація в рукописі

Робота виконана в Укр

університеті ім.О.О.Вогонілля (м.Київ).

Наукові консультанти:

член-кореспондент НАН України та АМН України, професор,  
доктор медичних наук В.О.Вобров,  
член кореспондент АПН України, професор, доктор медичних  
наук В.Г.Шевчук

Офіційні опоненти:

професор, доктор медичних наук В.М.Коваленко  
доктор медичних наук І.М.Солоненко  
академік НАН України, професор, доктор медичних наук М.Ф.Шуба

Провідна організація - Дніпропетровська медична академія

Захист дисертації відбудеться "22" 02 1995 року в  
"... " годин на засіданні спеціалізованої ради Д.01.22.01  
при Українському НДІ кардіології ім.М.Д.Стражеско (вуд.На-  
родного ополчення, Б).

З дисертацією можна повнайомитись в бібліотеці Українського  
НДІ кардіології ім.М.Д.Стражеско

Автореферат розісланий "5" 01 1995 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
ради, кандидат медичних наук

І.Е.Малиновська

ЛННБ ім. В. Стефаніка  
АН України

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Серцева недостатність являється одним з найбільш грізних і частих ускладнень, яке супроводжує більшість серцево-судинних захворювань. Однак в кардіології ще не склалась єдина думка щодо механізмів її розвитку, а сучасні методи лікування бажають кращого. На попередні кілька десятиліть ця проблема була на вістрі як експериментальних так і клінічних досліджень. Здавалось, що спільними зусиллями будуть розв'язані основні механізми її розвитку, знайдені кардинальні методи лікування. Проте проведені дослідження (Ф.В. Мерсон, 1988; А.М. Катц, 1981 т.1.) не дали кардинального вирішення проблеми і її гострота залишилась. Найбільш імовірно невдача була зв'язана з недоліками використаних моделей, відмінностями в функціонуванні серця людини і тварин.

Традиційними методами лікування серцевої недостатності залишаються: підвищення скоротливої здатності міокарда (D.V. Unverferth, 1980; K. Chatterjee, 1982) та зменшення його навантаження (M.L. Smucker, 1985). Але в останні кілька років в зарубіжній літературі з'явились дані, що блокатори ангіотенінперетворюючого фермента (АПФ), крім добре відомої вазодилаторної дії, сприяють також регресу гіпертрофії міокарда при серцевій недостатності і, таким чином, покращують його скоротливу функцію (V.J. Dzau, 1988; D. Bjorn, 1992; C. Johnston, 1994). Це відкрило принципіально нову методологію лікування міокардіальної недостатності. Але до теперішнього часу характер і механізми дії блокаторів АПФ, переваги їх застосування над традиційними методами терапії міокардіальної недостатності, в значній мірі залишаються гіпотетичними і потребують ґрунтовних досліджень.

Розвиток грудної хірургії, в особливості на серці, дозво-

дає отримувати біоптати серцевого м'яса і детально їх вивчати. Завдяки цьому можуть бути усунені міжвидові відмінності, а також недоліки експериментальних моделей на тваринах. З'явилась можливість близько підійти до розкриття механізмів розвитку і корекції недостатності міокарда.

Мета проведених досліджень заключалась у вивченні скоротливих, електричних, енергетичних та структурних змін в міокарді людини при розвитку в його гіпертрофії з наступною міокардіальною недостатністю внаслідок існуючого тривалий час гемодинамічного перевантаження та вивчення можливостей їх медикаментової корекції. У зв'язку з цим поставлена мета включала наступні завдання:

1. Дослідити скоротливі і електричні властивості ізоляованих структур серця людини в контролі і на різних стадіях розвитку міокардіальної недостатності.

2. Вивчити реактивність міокарда до позитивних кардіостропних агентів на різних стадіях розвитку його недостатності.

3. Простежити порушення енергетичного забезпечення та структурні зміни в міокарді, в залежності від його функціональних змін, на різних стадіях розвитку його недостатності.

4. На основі отриманих даних обґрунтувати основні механізми розвитку недостатності міокарда при його тривалому гемодинамічному перевантаженні.

5. Розробити можливості патогенетично обґрунтованої корекції скоротливих, енергетичних та структурних змін в ураженому міокарді з допомогою загально-прийнятої терапії (серцевими глікозидами та сечогінними препаратами) і блокатора ангіотензинперетворюючого фермента - калотенз.

На захист виносяться наступні положення:

1. На початку розвитку міокардіальної недостатності чутливість ураженого міокарда до позитивних інотропних агентів зростає, пізніше - прогресивно знижується.

2. В основі розвитку міокардіальної недостатності у людини лежить функціональна обмеженість роботи, вже в контролі, кальцієвих насосів мембрани і саркоплазматичного ретикулума та роботи натрій-кальцієвого обмінника.

3. На ранніх стадіях розвитку міокардіальної недостатності спостерігаються функціональні, метаболічні та структурні зміни в міокарді при відсутності суттєвих порушень в електричних.

4. Підтримання скоротливої функції міокарда, на попередньому рівні, на початку розвитку серцевої недостатності, забезпечується підвищеними втратами макроергічних фосфатів; пізніше - погіршення скоротливої функції міокарда супроводжується порушеннями в процесі їх транспорту до місць завоювання.

5. При наявності попередньої серцевої недостатності чутливість міокарда до позитивних кардіоінотропних агентів продовжує погіршуватись, а структурні порушення прогресують навіть при тривалому лікуванні дігоксином та сечогінними препаратами.

6. Блокатор АПФ - каптоен сприяє зменшенню гіпертрофії міокарда та зворотному розвитку сполучної тканини, що позитивно відображається на скоротливості серця та його реактивності до позитивних інотропних агентів, його енергетичному забезпеченні.

7. Регуляція сили скорочень ізольованих структур міокарда здійснюється не тільки електричним збудженням але і робо-

тою саркоплазматичного ретикулула (СР).

Наукова новизна. Вперше подібна цілісна експериментальна робота виконана на людському матеріалі, що дозволило виключити міжвидові відмінності, а також недоліки експериментальних моделей серцевої недостатності.

Встановлено, що при розвитку недостатності міокарда його чутливість до позитивних кардіостропних агентів спочатку зростає, потім прогресивно знижується. Вперше зроблено висновок, що в основі розвитку міокардіальної недостатності лежить функціональна обмеженість кальцієвих насосів мембрани і СР та роботи натрій-кальцієвого обмінника.

Дослідження енергетичного балансу виявило, що на початку розвитку недостатності міокарда підтримання його скоротливої здатності на попередньому рівні здійснюється за рахунок посиленого використання макроергічних фосфатів. Пізніше поломки в фосфокреатиновому шляху енергозабезпечення супроводжуються погіршенням процесів розслаблення серцевого м'яза.

Показано, що загальноприйнята терапія серцевими глікозидами і сечогінними препаратами не повністю нормалізує відновлення скоротливості і енергетичного балансу ураженого міокарда. В той же час її суміснення з блокатором АПФ - каптозеном оприяє частковому регресу гіпертрофії міокарда, зменшенню кількості сполучної тканини. Все це сприяє покращенню енергетичного балансу та підвищенню реактивності міокарда до позитивних іностропних агентів. В контрольному міокарді та на ранніх стадіях розвитку його недостатності міокарда регуляція сили скорочень здійснюється, наряду з потенціалом дії (ПД), саркоплазматичним ретикулулом.

Теоретичне значення. Отримані дані дозволяють встановити

основні механізмами розвитку недостатності міокарда і, таким чином, запропонувати загальну патогенетичну схему послідовних змін скоротливості та структурних і метаболічних змін в міокарді при її виникненні.

Практична цінність роботи. Дана оцінка різних методів медикаментозної корекції виникаючих порушень при серцевій недостатності. При цьому показано, що застосування тільки серцевих глікозидів (як засобів, що підвищують скоротливість серцевого м'яза) в сечогінними препаратами не попереджувало наростання в міокарді сполучної тканини та прогресуюче зниження його реактивності до позитивних кардіоінотропних агентів. В той же час приєднання до вказаної терапії блокатора АІФ - каптозена супроводжувалось не тільки частковим відновленням функціонального стану міокарда, але і зворотнім розвитком в ньому сполучної тканини та частковим поновленням його реактивності до позитивних кардіоінотропних агентів. Тому отримані дані можуть бути використані при вирішенні механізмів розладів серцевої діяльності та побудови плану фармакологічного їх лікування.

Рекомендується вивчення хроноінотропної залежності ізольованих структур міокарда під час оперативного втручання з ціллю виявлення зростання мінімального діастолічного напруження (МДН) для прогнозування післяопераційної серцевої недостатності.

Внедрення. Отримані результати введені в програмні курси нормальної фізіології Українського державного медичного університету ім. С.О.Вогомольця (УДМУ) та медичного інституту Української Асоціації народної медицини.

Апробація роботи: Основні матеріали дисертації обговорені

на XIII в'їадї українського фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова(Харків,1990), на Восьмиваній науковій конференції "Центральні і периферичні механізми регуляції фізіологічних функцій" (Москва, 1990), на конференції "Досягнення вчений институту в області кардіології" (Київ,1991), на ІУ конгресї світової федерації українських лікарських товариств (Харків, 1992) на засіданнях Вченої Ради УДМУ "Теоретична медицина" (Київ,1993) та НДІ серцево-судинної хїрургії АН України(Київ, 1994), засіданні Сектору Інституту фізіології ім.О.О.Вогосольця"Вісцеральні системи"(Київ,1993), ІV в'їадї Укр.фізіол.товар. (Київ,1994), звітній науковій конференції НДЦ УДМУ (1994).

Об'єм і структура дисертації: Дисертація викладена на 288 сторінках машинописного текста. Складається з вступу, огляду літератури, 6-ти розділів власних досліджень, обміркування результатів досліджень, висновків, додатка і покажчика літератури. Текст дисертації ілюстрований 26 рисунками і графіками, основні дані наведені в 7 таблицях. Бібліографічний покажчик містить 293 джерел, в тому числі 92 вітчизняні.

#### ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методики досліджень. Експерименти проведені на ізольованих требекулярних м'ясах правого і лівого вухок передсердь, правого шлуночка та соскових м'ясах лівого шлуночка. Значна доступність біоптатів правого вухка та той факт, що аміни в їх в значній мірі відображають такі, які відбуваються в лівих відділах серця (К.В.Kelley,1990) гувовило те, що більшість експериментів виконана на цьому відділі серця.

В залежності від особливостей стану серця хворих, вони були поділені на першу (умовно-контрольну) групу - пацієнти, прооперовані з метою аорто-коронарного шунтування та видален-

ня доброякісних пухлин серця без ознак гіпертрофії міокарда та з відсутністю до- і післяопераційної серцевої недостатності, що свідчило, що функціональні можливості такого міокарда близькі до нормального; другу - хворі, прооперовані з метою корекції клапанного апарату серця, при наявності гіпертрофії міокарда, в результаті його гемодинамічного перевантаження, але без ознак клінічної серцевої недостатності в стані спокою. Потім цю групу, в залежності від протікання післяопераційного періоду, поділили на дві підгрупи: а) без ознак серцевої недостатності; і б) з наявністю такої. Гіпертрофію міокарда визначали за допомогою ехо (Л.Т.Малая, 1989; D.L.King, 1972) та електрокардіографії (В.Н.Орлов, 1983).

Третю групу склали пацієнти, госпіталізовані в клініку з клапанними вадами, різкою гіпертрофією правих відділів серця і наявністю ознак серцевої недостатності в стані спокою. Всі такі пацієнти отримували попереднє лікування до ліквідації об'єктивних та суб'єктивних ознак серцевої недостатності в стані спокою. В залежності від отриманого лікування їх також поділили на дві підгрупи: а) які пройшли курс загальноприйнятної терапії дігосином та сечогінними препаратами, і б) які отримали, крім вказаного вже лікування блокатор АПФ - капотен.

Оцінка скоротливої функції міокарда проводилась шляхом аналізу силових та швидкісних показників скорочення ізольованих структур серця людини (діаметром біля 1 мм і довжиною 7-10 мм), розміщених в термостатованій камері при температурі 37°С та безперервній аерації газовою сумішшю (5% CO<sub>2</sub> і 95% O<sub>2</sub>) і перфузованих модифікованим розчином Krebsa слідуючого складу (в ммоль/л): NaCl - 120; KCl - 5,4; CaCl<sub>2</sub> - 2,5; MgCl<sub>2</sub> - 1,1; глюкоза - 10,0; Tris·HCl - 30; pH - 7,4.

Для заміни  $\text{Na}^+$  у всіх випадках використовували еквімолярну кількість іонів  $\text{Tris}\cdot\text{HCl}$ . Ізометричну силу скорочень реєстрували на самописці Н-3031/4 з допомогою механотрона БМХ10. Швидкість процесів скорочення і розслаблення оцінювали вимірюючи час вкорочення, час розслаблення і за допомогою реєстрації першої похідної:  $+df/dt$  і  $-df/dt$  (А.А.Мойбенко, 1978). Появу контрактури з зростанням частоти стимуляції реєстрували при зростанні (в % по відношенню до величини фазаного скорочення при частоті стимуляції 0,5 Гц) МДН при даній частоті.

Частота скорочень трабекулярних м'язів, від 0,5 Гц до 3,5 Гц, досягалась за допомогою заданих електростимулятором ЕСЛ-2 надпорогових прямокутних імпульсів електричного струму тривалістю 5 мсек. При частоті стимуляції 0,5 Гц контрольні м'язові стрічки зберігали задовільну скоротливу активність на протязі 2 і більше годин.

Силу скорочень при частоті стимуляції 0,5 Гц приймали за 100%. Електричну активність міокарда досліджували з допомогою модифікації одинарного сахарозного містка (Д.П.Артеменко, 1982). В цьому випадку з окремих трабекулярних м'язів вирізали стрічки діаметром близько 250 мкм і довжиною 7-10 мм.

Таким чином, для аналізу отриманих даних в основному користувались не абсолютними показниками скоротливості міокарда, а відносними. Зумовлено це було тим, що ізольовані трабекулярні м'язи виділялись з міокарда з різною функціональною здатністю. В той же час відмінності в абсолютних величинах показників скоротливості, при оптимальних скороченнях, могли нівелюватись відмінностями в діаметрі і довжині ізольованих трабекул та різноманітним напрямком розміщення їх в кардіоміоцитах. В такому випадку відносні зміни скоротливої активності

ті ізольованих м'язових препаратів при збільшенні частоти стимуляції та при дії кардіоактивних фармакологічних агентів будуть відображати справжній функціональний стан міокарда.

Визначали вміст аденілових нуклеотидів, креатина, креатинфосфата (КФ) та активність креатинфосфокінази (КФК).

Загальноморфологічну, морфометричну оцінки та стан ополучної тканини в міокарді проводили по гістологічних зрізах, вафарбованих гематоксилин-еозином, по ван Гіаону і на основі ШІК реакції.

Результати досліджень оброблені на ПЕОМ АЕМ РС/АТ 286LX-A за допомогою пакета стандартних програм "COPLOT". Рисунок побудований за допомогою пакетів програм "COPLOT" та "COREL CHART".

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБМІРКУВАННЯ

Після періоду "впрощування" ( на протязі 20 хвилини) було встановлено, що абсолютна сила скорочень трабекулярних м'язів умовно-контрольної групи, при частоті стимуляції 0,5 Гц, становила  $2,5 \pm 0,4$  мН. У випадку розвитку спонтанної скоротливої активності (5,1%) сила їх скорочень в 2-3 рази була меншою нав'язаних. Ця різниця може бути обумовлена відмінностями виникнення та поширення збудження по м'язових препаратах, що порушувало синхронність скорочення скоротливих клітин. Спонтанна скоротлива активність зникала при збільшенні частоти стимуляції до 1 Гц і більше. Поступове зростання частоти стимуляції до 3,5 Гц супроводжувалось зменшенням сили фази скорочень до  $40,2 \pm 6,3\%$  ( $P < 0,001$ ) відносно контрольного рівня. Паралельно силовим показникам змінювались і швидкісні:  $+df/dt$ ,  $-df/dt$ , час досягнення піку вкорочення та час розслаблення. Швидкісні показники, в основному, змінювались пара-

дельно силовим у всіх наступних серіях досліджень. Додаткова інформація при їх аналізі була відсутня, і тому для запобігання перевантаження роботи другорядною інформацією їх детальний аналіз опускається. Паралельність зміни сили скорочень і швидкісних показників окремі автори спостерігали як на інтактному серці собаки (В.Т.Агапов, 1971), так і на імітаційні моделі скоротливої функції серцевого м'яза (В.Т.Агапов, 1991). В наших дослідках величина напруження м'язових смужок всіх груп хворих була постійною і вони скорочувались в оптимальному режимі. В організмі ж серця пацієнтів 2-ї і 3-ї груп працювали з перевантаженням. Така різниця в режимах роботи ізольованих м'язів в наших експериментах і роботи в цілісному організмі і зумовила відсутність значної різниці в абсолютних величинах силових і швидкісних показників скорочення ізольованих трабекулярних м'язів. Крім того, відмінності в абсолютних величинах показників скорочення можуть нівелюватись відмінностями в діаметрі і довжині трабекул, різноманітним напрямком розміщення в них кардіоміоцитів.

Вивчення хроноінотропної залежності (частоту стимуляції збільшували дискретно, кожний раз на 0,5 Гц з 30 секундними інтервалами спокою) потенційованих спокоем скорочень (ПСС) показало її позитивний характер.

Вивчення електричних властивостей умовно-контрольного серцевого м'яза показало, що вони при навантаженому скороченні (частота стимуляції 0,5 Гц) суттєво не відрізняються від таких при спонтанних. Так амплітуда швидкої частини ПД становила  $34,0 \pm 2,8$  мВ, амплітуда плато -  $29,8 \pm 2,6$  мВ, тривалість -  $259,8 \pm 24,7$  мсек. Збільшення частоти стимуляції виявило значно менше інтегральне падіння показників збудження як скорочення

(27,9% проти 57,2%), що свідчить, що регуляція сили скорочень здійснюється не тільки ПД але і роботю СР. Така думка ґрунтується на тому, що фаза плато в кардіоміоцитах передсердь слабо виражена. Як відомо, саме в цю фазу спостерігається вхід  $\text{Ca}^{2+}$ , які служать тригером кальцієвого галпу СР. Таким чином, збільшення частоти стимуляції не суттєво відіо'ється на збільшенні входу  $\text{Ca}^{2+}$  в цей період і, тому, на силі скорочення з зростанням частоти стимуляції (В.Гофман, 1962).

Перфузія трабекулярних м'язів при частоті стимуляції 0,5 Гц розчинами норадреналіна гідротартрата (НГ) та новодріна (Н) виявила закономірний дозозалежний позитивний інотропний ефект при концентрації препаратів в перфузуючому розчині  $10^{-7}$ - $10^{-4}$  моль/л. Збільшення частоти стимуляції м'язових стрічок на фоні продовження їх перфузії відповідними концентраціями катехоламінів супроводжувалось так само приростом скоротливості м'язових препаратів на всіх частотах стимуляції. Однак, з наростанням частоти скорочень величина приросту мала нахил до зменшення. Характерним для впливу катехоламінів було те, що хроноінотропна залежність ПСС у випадку перфузії м'язових стрічок розчинами НГ зберігала позитивний характер, у випадку перфузії їх розчинами Н - мінялась на від'ємний. Була відсутня чутливість міокарда до специфічного агоніста  $\text{L}$ -адренорецепторів мезатона.

Закономірний дозозалежний позитивний ефект на перфузію трабекулярних м'язів розчинами строфантіна К виникав при концентрації останнього в перфузуючому розчині  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  моль/л. Це узгоджується з експериментальними даними на тваринах, які свідчать, що подальше підвищення концентрації глікозиду в перфузуючому розчині викликає в здоровому міокарді токсичні

ефекти (В.В. Горбачев, 1980) у вигляді аритмій, парадоксально-го зниження або альтернації сили скорочень, їх комбінації. Зростання частоти стимуляції на фоні продовження перфузії м'язових препаратів розчинами строфантина К супроводжувалось зменшенням величини приросту сили скорочень. Як і у випадку перфузії м'язів розчинами Н хроноінотропна залежність ПСС набувала негативного характеру. Однак, при концентрації глікозида в перфузуючому розчині  $10^{-5}$  Моль/л вже при частоті стимуляції 0,5 Гц в окремих дослідках зростало МДД, яке мало тенденцію до зростання з збільшенням частоти стимуляції. При концентрації глікозида -  $10^{-5}$  Моль/л зростання МДН було закономірним. Ці дані підтримують думку, що позитивний інотропний ефект серцевих глікозидів пов'язаний з підвищенням входу  $\text{Ca}^{2+}$  по натрій-кальцієвому обміну внаслідок блокади глікозидами  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ -помпи (В.Я.Исаков, 1979) і про обмеженість резервних можливостей СР до поглинання  $\text{Ca}^{2+}$  вже в нормі (Н.Сперелакис, 1990).

Зниження реактивності міокарда до інотропних агентів з зростанням частоти стимуляції було знайдено і іншими дослідниками (Е.Ф.Четверикова, 1974). Таке погіршення чутливості серцевого м'яза до позитивних кардіоінотропних агентів з зростанням частоти стимуляції може бути обумовлено тим, що при значному зменшенні часу досягнення піку вкорочення, внаслідок інерційності самого процесу скорочення та його енергозабезпечення міокард не встигає відреагувати на таку стимуляцію. В той же час це може бути законом реакцією на можливе падіння макроергів нижче рівня, небезпечного для підтримання життєдіяльності міокарда на мінімальному рівні.

Вивчення впливу катехоламінів на електричні властивості ізовіваних м'язів правого вухка показало, що вони викликають

однакові, як по напрямку так і по величині, зміни параметрів ПД при частоті стимуляції 0,5 Гц: зростання амплітуди швидкої частини ПД та його плато, вкорочення тривалості збудження. Подібні зміни спостерігаються і в міокарді щурів (В.Гоффман, 1962). При цьому подальше збільшення частоти стимуляції не супроводжувалось наступними змінами показників ПД. В окремих випадках, як і в передсердях щурів (В.Гоффман, 1962), катехоламіни стимулювали появу спонтанної електричної та скоротливої активності децю меншої по величині від нав'язаних скорочень, але з відсутністю істотної різниці в електричних показниках.

Вже перші отримані нами дані угоджуються з даними (Н.Сперелачю, 1990), про здатність СР до поглинання  $Ca^{2+}$  тепловиронних обмежень. Однак, цей процес також залежить від роботи кальцієвих насосів мембрани та роботи натрій-кальцієвого обмінника. Для вивчення ролі кожного з них м'язи перфузували розчинами кофеїн-бензата натрію (КБН) та гіпонатрієвими розчинами (ГР). Враховуючи те, що підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  в результаті входу останнього в фазу плато ПД та виходу з СР внаслідок  $Ca^{2+}$  галпу при сталій частоті стимуляції залишається незмінною, то можна припустити, що скоротлива активність ізольованих структур міокарда визначається в основному роботою кальцієвих насосів мембрани та СР, роботою натрій-кальцієвого обмінника. Недостатня активність котрогось з них обов'язково буде супроводжуватись порушеннями скоротливої функції міокарда. Штучне підвищення концентрації  $Ca^{2+}$  в кардіоміоцитах дасть можливість інтегрально оцінити функціональний стан вказаних структур.

Перфузія трабекулярних м'язів КБН при частоті стимуляції 0,5 Гц супроводжувалась двофазною реакцією: транзиторне підви-

щення сили скорочень змінювалось поступовим пригніченням до 41,3% ( $P < 0,001$ ) від контрольного рівня. Крім того, зросло МДН. Збільшення частоти стимуляції в цьому випадку не супроводжувалось подальшим зменшенням сили скорочень. ПСС були відсутні при всіх частотах стимуляції. МДН з збільшенням частоти стимуляції зросло.

Таким чином, підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$ , внаслідок спустошення СР під впливом КЕН викликало лише транзиторну позитивну інотропну реакцію, так як надлишок  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі досить швидко відсмоктувався за рахунок активації роботи кальцієвих насосів мембрани та роботи натрій-кальцієвого обмінника. Однак, функціональні можливості їх вже в контролі обмежені, про що свідчила поява контрактури. Наступне значне зменшення сили скорочень свідчить, що кальцій, який входить в клітини під час ПД, недостатньо для запуску повноцінного скорочення. Крім того, відсутність ПСС та хроноінотропної залежності підтверджує зроблене нами раніше припущення про регулюючу роль в величині сили скорочень, в цих умовах, не тільки ПД але і роботи СР. Оцінку роботи СР проводили також за допомогою іншого прийому - зменшення концентрації іонів натрію в перфузуючому розчині. Це повинно було викликати активацію роботи натрійкальцієвого обмінника в фази діастолі, внаслідок чого в обмін на  $Na^+$  в скоротливі клітини повинні були закачуватись  $Ca^{2+}$ , створюючи постійно підвищену концентрацію останнього в міоплазмі. Надлишок  $Ca^{2+}$  повинен був видалятися активацією роботи кальцієвих насосів мембрани та СР. Але раніше вже було показано, що функціональна здатність насосів мембрани вже в контролі обмежена, що давало за рахунок навантаження СР оцінити його функціональні можливості. Перфузія

м'язів ГР, зростаючої концентрації, показала пропорціональне збільшення як сили фази скорочень так і МДН. Це свідчило, що вже в контролі обмежена функціональна здатність не тільки кальцієвих насосів мембрани та активність натрій-кальцієвого обмінника, але і СР.

Енергетичний баланс серця людини в звичайних умовах функціонування характеризувався переважанням вмісту АТФ над АДФ і тим більше над АМФ. Це свідчило, що процеси синтезу АТФ йдуть на високому рівні. В міокарді міститься достатня кількість КФ для забезпечення транспорту енергії не тільки в звичайних умовах функціонування, але і при певному функціональному навантаженні на серцевий м'яз.

Мікроморфологічна картина міокарда пацієнтів першої групи характеризувалася подовжнім розміщенням кардіоміоцитів, нижнім марксом сполучної тканини.

Вивчення функціонального стану переважно гіпертрофованого міокарда, тобто без ознак до- і післяопераційної серцевої недостатності показало, що абсолютна сила його ізольованих структур при частоті стимуляції 0,5 Гц суттєво не відрізнялась від такої першої групи. Хроноіотропні залежності сили скорочень та ПОС як по якісним так по кількісним показникам, не відрізнялись від таких умовно-контрольної групи досліджень за винятком появи у 38,2% при частоті стимуляції 3 Гц і вище альтернації сили скорочень. Було знайдено відсутність суттєвих відмінностей в електричних показниках збудження між групами (спостерігалась лише тенденція до їх зростання). Спонтанні скорочення виникали в окремих випадках і по величині були менші нав'язаних. В той же час показники збудження при спонтанних скороченнях не відрізнялись від таких нав'язаних при

частоті стимуляції 0,5 Гц.

Вивчення реактивності м'язів до позитивних кардіоінотропних агентів показало зростання їх чутливості як до НГ та Н, так і до строфантину К в той ріаницю, що збільшення в перфузуючому розчині Н з  $10^{-5}$  Моль/л до  $10^{-4}$  Моль/л переставало викликати подальше збільшення сили скорочень і, навіть навпаки, спостерігалась їх тенденція до зменшення по відношенню до таких при перфузії попередньою концентрацією. На думку окремих авторів, максимальний скоротливий ефект досягається вже при зайнятті кардіоактивними препаратами 7% рецепторів від загальної їх кількості. Інші рецептори або не зв'язані з внутрішньоклітинним вторинним посередником, або являються резервними (Д.Теппермен, 1990). Навантаження міокарда, як відомо, супроводжується внутрішньоклітинними адаптаційними реакціями: збільшення величини кардіоміоцитів та кількості їх внутрішньоклітинних структур. Але хоча органел стає і більше, вони менші по розмірах з контрольними (Л.М.Непомнящих, 1981). Тому щільність рецепторів на мембрані зростає в більшій мірі ніж кількість шляхів внутрішньоклітинної передачі. В той же час вірогідний приріст сили скорочень по відношенню до такої першої групи досліджень відмічався лише при перфузії м'язових препаратів розчинами Н в концентрації  $10^{-7}$  Моль/л. Однак, як і в першій групі досліджень приріст сили скорочень з зростанням частоти стимуляції на фоні перфузії м'язів позитивними інотропними препаратами зменшувався. Хроноінотропна залежність ПСС у всіх випадках не відрізнялась від таких першої групи досліджень. Розчини мегатона не викликали закономірних скоротливих ефектів.

Таким чином, підвищення скоротливої здатності переважно

гіпертрофованого міокарда при перфузії його позитивними інотропними агентами, найбільш імовірно являється компенсаторною реакцією у відповідь на зрісте навантаження. Це може досягатись за рахунок активації внутрішньоклітинних адаптаційних механізмів. Однак, вже на цьому етапі проявляється їх обмеженість: відсутність приросту сили скорочень при зростанні концентрації  $H$  в перфузуючому розчині з  $10^{-5}$  Моль/л до  $10^{-4}$  Моль/л. Тому підвищення чутливості міокарда до позитивних інотропних агентів може бути компенсаторною реакцією міокарда лише на початкові порушення його функціонального стану. Збільшення швидкісних показників скорочення міокарда, особливо  $-df/dt$ , повинно покращувати кровонаповнення міокарда в умовках зрісної його жорсткості внаслідок розвитку його гіпертрофії (Н. Сперелакис, 1990). Крім того експериментальні дані останніх років свідчать, що позитивний інотропний ефект серцевих глікозидів на пошкодженій міокард може бути зв'язаний з їх нормалізуючим впливом на енергетичний метаболізм (И. Ю. Мельник, 1991).

Як і в першій групі досліджень  $H$  та  $H$  (в концентраціях  $10^{-6}$  Моль/л) викликали подібні зміни електричних параметрів ПД: збільшення амплітуди швидкої частини ПД та амплітуди його плато і вкорочення його тривалості з величинами подібними в умовно-контрольній серії досліджень. Подальше збільшення частоти стимуляції на фоні перфузії м'язових препаратів розчинами катехоламінів не супроводжувалось наступними змінами електричних властивостей. В окремих випадках вони стимулювали спонтанну скоротливу та електричну активність, при цьому показники останньої суттєво не відрізнялись від таких при нав'язаній стимуляції з частотою 0,5 Гц.

Вивчення функціонального стану внутрішньоклітинних структур і, в особливості, СР за допомогою розчинів КБН показало, що на відміну від першої серії досліджень при частоті стимуляції 0,5 Гц спостерігався приріст сили скорочень. Зростання частоти стимуляції в цьому випадку супроводжувалось появою від'ємної хроноінотропної залежності, але з відсутністю ПСС. По всій імовірності в цьому випадку, крім опустошення СР, КБН блокував фосфодіестеразу з наступним зростанням ЦАМФ, що і посилювало силу скорочень. Так само відмічалось зростання МДН з тенденцією до його збільшення при наростанні частоти стимуляції. Перфузія м'язових препаратів в цьому випадку ГР викликала вірогідне зростання як сили скорочень так і МДН по відношенню до відповідних величин першої групи досліджень.

Таким чином, не дивлячись на те, що реактивність гіпертрофованого міокарда до позитивних кардіоінотропних агентів зростала відмічалось погіршення в роботі внутрішньоклітинних структур, в особливості СР і кальцієвого насоса сарколеми. Враховуючи той факт, що швидкісні показники змінювались паралельно силою можна допустити, що це зв'язано з обмеженою емкістю СР внаслідок відставання росту його структур від збільшення гіпертрофованих кардіоміоцитів (Д.С.Саркісов, 1987).

Вивчення енергетичного балансу гіпертрофованого міокарда показало зменшення АТФ з  $1,539 \pm 0,123$  до  $0,903 \pm 0,144$  ммоль/кг сирової тканини ( $P < 0,01$ ) та суми аденілових нуклеотидів - з  $3,247 \pm 0,29$  до  $2,104 \pm 0,338$  ммоль/кг сирової тканини ( $P < 0,02$ ). В той же час кількість КФ і активність КФК залишались незмінними. Це свідчить, що підтримання скоротливої активності гіпертрофованого міокарда на попередньому рівні досягається за рахунок посиленого використання макроергічних фосфатів. Швид-

кість же протікання біохімічних реакцій недостатня для підтримання енергетичного балансу на нормальному рівні. По літературним даним це зумовлено гіперфункцією м'язових структур внаслідок підвищеного навантаження та повільним роотом капілярів при розвитку гіпертрофії (Ф.З.Мезроон, 1968). Останнє буде обмежувати кровопостачання м'язів в умовах їх гіперфункції. В свою чергу таке лімітування кровопостачання буде зменшувати швидкість протікання метаболічних процесів.

Мікроморфологічне вивчення гіпертрофованого міокарда показало зростання параметрів кардіоміоцитів і їх ядер: довжини відповідно в  $71,9 \pm 1,6$  до  $79,8 \pm 2,8$  мкм ( $P < 0,05$ ) і в  $6,8 \pm 0,6$  до  $10,4 \pm 0,4$  мкм ( $P < 0,001$ ), ширини - в  $14,3 \pm 0,7$  до  $15,9 \pm 1,4$  мкм ( $P > 0,5$ ) і в  $3,6 \pm 0,5$  до  $9,9 \pm 0,4$  мкм ( $P < 0,001$ ). Однак вже на даному етапі розвитку серцевої недостатності відмічається також і наростання сполучної тканини в міокарді, в основному навколо гемімікроциркуляторного русла.

Як вказують дослідження, гіперфункція міокарда реалізується на внутрішньоклітинному рівні і обумовлена збільшенням числа мітохондрій, міофіламентів, СР (Д.С.Саркисов, 1987). В той же час поява альтернації сили скорочень при частоті стимуляції 3 Гц і більше та зростання МДН при перфузії трабекулярних м'язів ГР по відношенню до такої першої групи досліджень може свідчити, що дані компенсаторні явища недостатні для нормального функціонування гіпертрофованого міокарда. Це може бути обумовлено тим, що хоча гіпертрофія міокарда і супроводжується збільшенням кількості органел, але вони менші по розмірах з контрольними. Відповідно і функціональне навантаження, яке вони можуть виконати менше (Л.М.Непомнящих, 1981). В той же час спостерігається підвищення реактивності переважно

гіпертрофованого міокарда до позитивних іонотропних препаратів. Все це, та відмічене нами зростання кількості сполучної тканини вже на стадії гіпертрофії міокарда, а не як результат далеко зайшовшої серцевої недостатності, також може викликати підвищення енергопотреб міокарда, та порушення його еластично-пружних властивостей. Це підтверджується зниженням кількості АТФ та суми макроергічних фосфатів в наших експериментах. Формування сполучної тканини навколо гемомікроциркуляторного русла усугубляє процеси транспорту з погіршенням в наступному процесів енергосинтезу. Посилення, таким чином, жорсткості має позитивний ефект в тому, що підвищується опірність міокарда зростанню навантаження. Однак, значна гіпертрофія може викликати відносно порушення постачання міофібрил киснем внаслідок зростання шляху дифузії та має значний негативний вплив на функціональні можливості міокарда, і тому в функціональному відношенні гіпертрофований міокард характеризується значною неповноцінністю в самих початкових етапів процесу.

Останніми даними показано, що якщо функція кардіоміоцитів ще не порушена при зниженні кількості АТФ, то це значно може вплинути на процеси електромеханічного опарення між окремими кардіоміоцитами. Так, встановлено, що провідність між парами кардіоміоцитів зростала дозозалежним чином при збільшенні концентрації АТФ (H. Sigiura, 1990). Останнє може пояснити виникнення в частині дослідів альтернації сили скорочень.

Вивчення функціонального стану гіпертрофованого міокарда з післяопераційною серцевою недостатністю показало, що абсолютна сила скорочень при частоті стимуляції 0,5 Гц, та хронотропна залежність, як по якісних так і по кількісних показниках, суттєво не відрізнялись від таких в попередніх дос-

лідженнях. Однак, хроноіотропна залежність ПСС змінювала свою залежність на негативну. Крім того, при частоті стимуляції 2 Гц і більше відмічався ріст МДН з тенденцією до його зростання з збільшенням частоти стимуляції. При цьому альтернація сили скорочень виникала в 100% досліджень. Частота виникнення спонтанної скоротливої активності суттєво не відрізнялась від попередніх серій досліджень.

Зростання МДН з збільшенням частоти стимуляції та від'ємна хроноіотропна залежність ПСС свідчили, що вже найменше навантаження на уражений міокард у вигляді високої частоти скорочень супроводжується порушеннями в роботі СР. Це підтверджується і зменшенням, з зростанням частоти стимуляції,  $-df/dt$  (на  $9,5 \pm 2,7\%$ ,  $P < 0,02$ ), по відношенню до першої групи. Однак це не виключає імовірність порушень в енергетичному балансі міокарда та їх комбінацію. В такому випадку навіть в 30-ти секундні періоди спокою не може закачатись додаткова кількість  $Ca^{2+}$  в СР, який входить в кардіоміоцити в фазу плато ПД і по натрій-кальцієвому обміннику. Наслідком цього і буде зменшення ПСС з збільшенням частоти стимуляції.

В той же час виявлені порушення скоротливості не були зв'язані з змінами в електричних властивостях міокарда так як було виявлено тільки тенденцію до зменшення тривалості ПД, амплітуди його швидкої частини та амплітуди плато в порівнянні з такими умовно-контрольного. Так само не було виявлено змін в електричних властивостях міокарда при зростанні частоти стимуляції. Все це свідчило, що причини порушення скоротливої здатності міокарда не обумовлені в порушенні його електричних властивостей на ранніх етапах розвитку його недостатності.

Дані, отримані при частоті стимуляції 0,5 Гц, свідчать про зниження чутливості м'язових препаратів до позитивних кардіоінотропних агентів. При цьому до НГ та Н зменшувалась як чутливість так і спостерігалась тенденція до зменшення приросту сили скорочень до такого відповідно першої групи та підгрупи 2а при відповідних концентраціях катехоламінів. Збільшення частоти стимуляції на фоні перфузії м'язових смужок розчинами катехоламінів, як і в умовно-контрольній групі досліджень, супроводжувалось зменшенням величини сили приросту. Строфантин К вже в мінімальних діючих концентраціях викликав значні контрактири, парадоксальне зниження сили скорочень. Останнє може бути викликане значним зменшенням емкості або активності роботи СР.

Тим не менше катехоламіни, як і в інших експериментальних дослідженнях, в мінімальних ефективних концентраціях зменшували, а інколи і повністю усували зростання МДН, ріст якого спостерігався з збільшенням частоти стимуляції більше 2 Гц. Мезатрон і в цьому випадку не викликав закономірних змін скоротливої активності вже ураженого міокарда.

Однак, як і в попередніх дослідженнях, катехоламіни викликали однакові, як по напрямку так і по величині, зміни електричних властивостей пошкодженого міокарда: збільшення амплітуди швидкої частини ПД та амплітуди його плато, зменшення тривалості збудження. Надалі з збільшенням частоти стимуляції змін електричних показників ПД на фоні перфузії м'язових стрічок розчинами катехоламінів не відмічалось. Як і в попередніх дослідженнях, катехоламіни в рідких випадках стимулювали появу спонтанної скоротливої активності, дещо меншої по величині як при нав'язаній стимуляції. Остання по

характеристиках не відрізнялась від такої при нав'язаній частоті стимуляції 0,5 Гц.

Перфузія трабекулярних стрічок розчинами КВН при частоті стимуляції 0,5 Гц супроводжувалась транзиторним підвищенням скоротливої активності м'язів з наступним зменшенням до  $64,5\% \pm 7,0$  ( $P < 0,001$ ) відносно контрольного рівня. Подальше збільшення частоти стимуляції до 3,5 Гц, надалі, хоча і супроводжувалось зменшенням сили скорочень до 45,1% відносно контрольного рівня, але величина зменшення була значно меншою - всього близько 20% проти 67% у попередніх групах без впливу КВН. Це свідчило, що нахил від'ємної хроноінотропної залежності значно зменшився. Як і в попередніх групах, розчини КВН викликали появу контрактури. При цьому з збільшенням частоти стимуляції також спостерігалась тенденція до зростання МДН.

Таким чином, знову переважає реакція КВН направлена на спустошення СР від іонів кальцію. Компенсаторна ж реакція з блокуванням фосфодіестерази значно послаблюється.

Перфузія м'язів ГР в даній підгрупі не викликала приросту сили скорочень в порівнянні з підгрупою 2а. Однак, спостерігалось достовірне зростання МДН. Це може свідчити про те, що ємності СР, або швидкість поглинання  $Ca^{2+}$  зменшуються. Але факт того, що зменшувалось  $-df/dt$  з зростанням частоти стимуляції свідчить про погіршення роботи СР. Крім того, деякі дослідники вважають, що причина може бути пов'язана з гальмуванням кальційтранспортної функції СР внаслідок супутнього сповільнення передачі кальцію від накопичувального компартмента ретикулума до викидуючого. Все це супроводжується збільшенням часу циклу "захоплення-викид" (Y. Kihara, 1991).

Дослідження вмісту макроергічних фосфатів в міокарді з

післяопераційною недостатністю показало, що, не дивлячись на зменшення чутливості до позитивних інотропних агентів, погіршення процесів розслаблення, відмічається повернення кількості АТФ і суми аденілових нуклеотидів до величин, схожих з такими умовно-контрольної групи. В той же час відмічалось достовірне падіння активності креатинфосфокинази з  $1,468 \pm 0,119$  до  $0,903 \pm 0,037$  мкмольКр/1 мг білка ( $P < 0,01$ ). І тому, хоча сумарна кількість КФ залишалась незмінною, не виключене його локальне зменшення в місцях утилізації. В зв'язку з цим і спостерігалось порушення скоротливих властивостей міокарда з серцевою недостатністю на фоні відновлення АТФ і суми макроергічних фосфатів. Все це підтверджує отримані на тваринах дані про важливу роль фосфокреатинового шляху енергозабезпечення міокарда (В.И.Капелько, 1931). При цьому якраз вказаний шлях енергозабезпечення відповідає за процеси розслаблення міокарда. Як свідчать літературні дані (N. Afzal, 1990) порушення енергозабезпечення міокарда з серцевою недостатністю супроводжується пригніченням  $Ca^{2+}$ -АТФ-азної активності СР (Y. Kihara, 1991, B. Hasenfuss, 1994), що спостерігалось в наших дослідженнях у вигляді зростання МДН з збільшенням частоти стимуляції.

Дослідження гістологічної структури міокарда підгрупи 26 показало, що на фоні подальшого зростання параметрів кардіоміоцитів, зменшення індексів відношення площі до об'єму, об'ємних співвідношень шитоплазми та ядра, спостерігається значна дезорганізація міофібрил, деформація ядер скоротливих клітин, вакуолізація шитоплазми та значне зростання кількості сполучної тканини. Все це значно погіршує процеси скорочення та розслаблення міокарда.

Таким чином, було встановлено, що прогресування серцевої

недостатності супроводжується зниженням чутливості міокарда до позитивних інотропних агентів, що збігається з отриманими експериментальними та клінічними даними (Ф.В.Меерсон, 1978; В.Л.Стілс, 1991). Про подальше прогресування змін в міокарді в серцевій недостатності свідчить порушення процесів розслаблення міокарда. Останнє також узгоджується з експериментальними даними про первинність змін діастолічної функції ураженого міокарда (В.И.Капелько, 1982). Однак, зроблено висновок, що їх погіршення обумовлено поломкою в процесах синтезу та утилізації енергії і наростанні функціональної недостатності СР. Зміни хроноінотропної залежності ПСС в позитивної на негативну підтримують цю думку. Про це свідчило також зростання МДН в порівнянні з таким підгрупи 2а при перфузії трабекулярних м'язів гіпонатрієвими розчинами. Крім того, вказані порушення посилюються змінами в енергетичному метаболізмі (зменшення активності КФК) та розростанням сполучної тканини в міокарді. Останнє буде поглиблювати порушення його енергозабезпечення.

Для вивчення можливостей корекції виявлених змін пацієнтам з наявністю серцевої недостатності в стані спокою проводили курс передопераційного лікування. Присутність доопераційної серцевої недостатності давало можливість апріорно припустити про ще більші порушення в функціональному, енергетичному та морфологічному стані міокарда. Результати лікування в такому випадку дали б можливість оцінити їх ефективність.

В підгрупі 3а передопераційне лікування проводили за загальноприйнятною схемою: комбінацією дігоксину та сечогінних препаратів. Сечогінні зменшували об'єм циркулюючої крові і, таким чином, розвантажували міокард. Дігоксин підвищував скоротливу активність міокарда. Крім того, він зменшує діасто-

личні розміри серця та, по літературним даним, викликає регрес маси лівого шлуночка (E.D.Frohlich, 1991). Однак, відомостей про його вплив на стан сполучної тканини в ураженому міокарді ми не знайшли.

Як і в попередніх дослідженнях, хроноінотропна залежність сили скорочень по кількісним і якісним показникам не відрізнялась від таких інших груп та підгруп. Хроноінотропна залежність ПСС залишалась подібною до такої в підгрупі 2б, тобто була негативною. Однак альтернація сили скорочень та контрактура виникали тільки в 66,7% випадків (в підгрупі 2б вони були закономірними).

Спонтанна скоротлива активність в даній підгрупі виникала не частіше, як в інших групах та підгрупах і так само пригнічувалась підвищенням частоти стимуляції. Це дає можливість припустити, що і в цьому випадку не було значних порушень електричних властивостей ураженого міокарда.

Перфузія м'язових препаратів розчинами катехоламінів зростаючої концентрації при частоті стимуляції 0,5 Гц виявила подальше зменшення їх реактивності. Внаслідок закономірне підвищення сили скорочень у відповідь на перфузію м'язів НГ і Н спостерігалось лише при їх концентрації у перфузуючих розчинах  $10^{-5}$  моль/л. Однак, подальше зростання частоти стимуляції в цьому випадку характеризувалось дещо меншим нахилом хроноінотропної кривої. Тим не менше, не було суттєвої різниці в показниках приросту сили скорочень хроноінотропної залежності підгрупи 3а по відношенню до відповідних підгрупи 2б. Перфузія в цьому випадку м'язових стрічок розчинами НГ характеризувалась різноманітністю хроноінотропної залежності ПСС: в 37,5% вони зберігали від'ємну залежність, в інших ви-

падках вона мала куполоподібний, увігнутий, рівномірний характер. Так само, катехоламіни аменшували величину контрактури, якщо така була наявною. Розчини мезатона і в цьому випадку не викликали закономірних змін скоротливої активності м'язів.

Строфантин К вже в мінімальних концентраціях посилював і стимулював виникнення альтернації скорочень, викликав контрактури, парадоксальне зниження сили скорочень, комбінацію вказаних явищ. Токсичні ефекти серцевого глікозида можуть бути обумовлені як подальшим прогресуванням недостатності СР, так і тим, що міокард вже насичений дігоксином, і подальше підвищення концентрації кардіоактивного препарату викликає токсичні аміни.

Таким чином, проведене лікування супроводжувалось лише незначним покращенням функціональних властивостей міокарда. Це проявлялось в тому, що альтернація сили скорочень та контрактури виникали лише в частині дослідів. В той же час, спостерігалось прогресивне аменшення реактивності міокарда до позитивних кардіостропних агентів, що узгоджується з клінічними даними про розвиток рефрактерності до позитивних кардіостропних препаратів з прогресуванням серцевої недостатності (S.L. Stiles, 1991).

Перфузія ізольованих трабекулярних м'язів підгрупи За розчинами КВН при частоті стимуляції 0,5 Гц супроводжувалась двофазною реакцією: перша - транзиторне підвищення скоротливості міокарда, друга - поступове аменшення до 69,9% відносно контрольного рівня. Збільшення частоти стимуляції не супроводжувалось подальшим аменшенням сили скорочень. Таким чином, повністю зникла від'ємна хроністропна залежність на фоні КВН, яка виникала в підгрупі 2а і аменшувалась в підгрупі 2б.

Однак, сила скорочень на всіх частотах стимуляції перевищувала таку першої групи досліджень в таких же умовах експериментів. Ці дані можуть свідчити, що повністю зникав компенсаторний ефект пов'язаний з блокадою фосфодіестерази, але функціонування внутрішньоклітинних структур може здійснюватись на більш високому рівні за рахунок хронічного насичення м'язів глікозидами. Крім того, останній може значно впливати на метаболізм міокарда і, таким чином, змінювати функціональний рівень роботи внутрішньоклітинних структур (И.Ю.Мельник, 1991).

Як і в попередніх серіях досліджень, КВН викликав підвищення МДН, зростаючого з збільшенням частоти стимуляції, ПСС по величині не відрізнялись від інших.

Перфузія м'язових стрічок ГР показала, що величина фази скорочень зменшувалась по відношенню до таких підгруп 2а і 2б і, таким чином, не відрізнялась від такої першої групи експериментів. Так само спостерігалось зменшення МДН, яке при концентрації натрію в розчині 60 ммоль/л по відношенню такого в підгрупах 2а і 2б ставало достовірним. Все це свідчило про покращення роботи внутрішньоклітинних структур. Однак, залишалось неясним, яким чином покращується їх робота.

Вивчення енергозабезпечення ураженого міокарда, коректованого по загальноприйнятій схемі лікування, показало, що спостерігається значне і достовірне зменшення АТФ, АДФ і суми аденилових нуклеотидів по відношенню до першої групи досліджень. В той же час відмічалась нормалізація активності КФК. Тим не менше, відсутність змін в загальному пулі КФ і активності КФК ще не свідчать про відсутність пошкодження в фосфокреатинному шляху енергозабезпечення міокарда, так як можуть

бути аміни в окремих пулах КФ або фракціях КФК.

Отримані дані можуть свідчити, що деяка нормалізація функціонального стану міокарда відбувається за рахунок активації процесів утилізації макроергічних фосфатів та нормалізації фосфокреатинового шляху енергопостачання строфантином К. Вивчення впливу вказаної комбінації препаратів на мікроморфологію показало, що на фоні деякої нормалізації показників скоротливих клітин: зменшення параметрів кардіомиоцитів і їх ядер, зменшення клітин з вакуолізацією цитоплазми; нормалізація міофібрил спостерігається прогресивне наростання сполучної тканини.

Значне наростання кількості сполучної тканини в міокарді, за трьохкомпонентною моделлю Хілла (A.V.Hill, 1938), супроводжується порушенням його еластично-пружних властивостей, що, само по собі, буде викликати порушення скоротливої здатності міокарда внаслідок збільшення його жорсткості та порушення процесів розслаблення. Крім того, отримані дані свідчать про відсутність позитивного ефекту вказаних препаратів на процеси розвитку сполучної тканини в міокарді.

Як відомо на сьогоднішній день єдиною групою препаратів адатно вплинути на розвиток сполучної тканини в міокарді являються блокатори АПФ (W.Kupfer, 1991). Тому в олідуючій серії досліджень хворим з ознаками серцевої недостатності в стані спокою крім вказаного лікування добавляли ще і блокатор АПФ - капотен.

Вивчення функціонального стану міокарда в цьому випадку показало, що як абсолютна сила скорочень, так і хроноістотропна залежність сили скорочень та ПСС як по кількісним так і по якісним показникам не відрізнялись від таких умовно-контроль-

ної групи досліджень. При цьому розвиток контрактири та альтернативі сили скорочень спостерігався лише в половині випадків. Спонтанна скоротлива активність по силі скорочень дещо менша нав'язаної спостерігалась не частіше як в інших групах і підгрупах.

Вивчення впливу катехоламінів на скоротливу здатність міокарда людини з попередньою серцевою недостатністю, коректованою комбінацією дігоксина, сечогінних препаратів та капотена, виявило часткове відновлення його чутливості до позитивних кардіострофанних агентів. Про це свідчило, як поява у трабекулярних м'язів закономірного позитивного інотропного ефекта на катехоламіні при концентрації в перфузуючому розчині  $10^{-6}$  Моль/л (в підгрупі 3а - при концентрації  $10^{-5}$  Моль/л) так і тенденція до збільшення приросту скоротливості відповідно такої підгрупи 3а. Стимулювання катехоламінами спонтанної скоротливої активності спостерігалось не частіше як в інших групах чи підгрупах. Однак, як і в підгрупі 3а строфантин К вже в мінімальних концентраціях викликав відомі токсичні ефекти.

В літературі відсутні відомості про вплив блокаторів АПО на скоротливу здатність міокарда. Тому в частині дослідів умовно-контрольної групи та підгрупах 3а і 3б м'язові стрічки перфузували розчинами капотена. Проведені дослідження показали про відсутність закономірного впливу капотена як на умовно-контрольний так і на уражений міокард. Це дозволяє виключити пряму дію препарату на скоротливість міокарда.

Вивчення впливу КЕН на скоротливу активність міокарда показало, що як і в першій групі досліджень та в підгрупі 3а він викликав транзиторне підвищення скоротливості з наступним

поступовим її зниженням до 49% ( $P < 0,001$ ) відносно контрольного рівня. Збільшення частоти стимуляції характеризувалось практично незмінною силою скорочень та відсутністю потенціалі спокою. Так само перфузія КЕН викликала ріст МДН з тенденцією до зростання з збільшенням частоти стимуляції. Таким чином, як по характеру так і по величинам, не було різниці між показниками сили скорочення даної серії досліджень з такими першої групи. Це може свідчити про подальшу нормалізацію роботи внутрішньоклітинних структур, що підтверджують і досліді з перфузією ізольованих трабекулярних м'язів ГР. І хоча величина МДН все ще перевищувала подібну умовно-контрольного міокарда, але не було різниці в фазах скорочення та спостерігалось вірогідне зменшення МДН по відношенню до такої підгрупи 2б і тенденція до зменшення в порівнянні з підгрупою 3а.

Вивчення дії комбінації капотена з дігоксином та сечогінними на енергетичний метаболізм ураженого міокарда показало його нормалізуючий вплив на показники аденілового та фосфокреатинного шляхів його енергозабезпечення. Однак, вплив блокаторів АПФ на метаболізм залишається спірним, так як в хворих з важкою ступінню хронічної серцевої недостатності, в експериментальних дослідженнях, еналапріл не коректував метаболічних змін в скелетних м'язах (M. Broqvist, 1992).

Так само відмічалась подальша нормалізація гістологічної структури міокарда, що проявлялось у подальшому зменшенні параметрів скоротливих клітин та їх ядер, зменшенні вакуолізації цитоплазми, дезорганізації міофібрил. Крім того, спостерігалось значне зменшення кількості колагенових волокон та їх товщини. Як свідчать літературні дані (A. J. S. Coats, 1993) інгібітори АПФ ефективні тільки у випадку тривалого застосуван-

ня. В той же час гостре покращення діастолічної функції цими препаратами обумовлено їх гемодинамічним роввантаженням серця (А.И.Еастрюков, 1993).

Таким чином, отримані дані свідчать, що блокатори АПФ здатні викликати значне покращення функціонального стану серцевого м'язу, яке виражається в частковому відновленні реактивності міокарда з серцевою недостатністю до позитивних кардіоінотропних агентів, нормалізацією енергетичного метаболізму та регресом сполучнотканинного комплексу.

Всі вище наведені дані отримані на ізольованих трабекулах правого вухка серця людини. Але залишалось неясним: чи виявляється виявлені закономірності функціонування міокарда загальними для всіх відділів серця, або між ними існують принципові відмінності. В зв'язку з цим були проведені додаткові серії досліджень на ізольованих м'язових структурах інших відділів серця підгрупи 2а.

Вивчення скоротливої активності ізольованих трабекулярних м'язів лівого вухка показала відсутність якісних і кільсних відмінностей з такими правого вухка. В той же час скоротлива активність м'язових смужок в соскових м'язів лівого і правого шлуночків по абсолютній силі була в 1,5-2 рази меншою такої ізольованих трабекулярних м'язів правого чи лівого передсердь. Так само в 1,5-2 рази були менші  $df/dt$  і  $-df/dt$ , час же досягнення піку скорочення та час розслаблення навпаки в стільки ж разів подовжувались. Крім того, період вправовування становив в середньому 40 хвилин, що також перевищувало відповідний показник як правого так і лівого передсердь. Однак, хроноінотропні залежності зберігали свій від'ємний характер і, таким чином, не відрізнялась від такої обох перед-

сердь. Вивчення залежності величини ПСС від частоти стимуляції показало, що, вона як і в правому чи лівому передсердях відповідних підгруп, має позитивний характер. Паралельно силовим показникам змінювались і швидкісні:  $+df/dt$ ,  $-df/dt$ , час досягнення піку вкорочення та час розслаблення.

Таким чином, загальні принципи функціонування ізольованих структур всіх відділів серця однакові і відрізняються тільки по кількісним показникам. Подібні дані були отримані і на препаратах лабораторних щурів: сила скорочень була найбільшою в правому передсерді і найменшою в лівому шлуночку (В.В.Горбачев, 1974). Як рахують деякі дослідники це обумовлено кращим розвитком СР в передсердях, як в шлуночках, що пов'язано з тим що скорочення передсердь передують скороченню шлуночків. В зв'язку з цим сила скорочень і їх швидкість значно перевищують подібні таких шлуночків (M.Reiter, 1988).

#### ВИСНОВКИ

1. Серцева недостатність, внаслідок довготривалого гемодинамічного перевантаження міокарда, являється результатом дії комплексу патогенетичних факторів які виключаються послідовно. При цьому функціональна здатність кальцієвих насосів саркоплазматичного ретикулума і мембрани та робота натрій-кальцієвого обмінника обмежені вже в міокарді пацієнтів умовно-контрольної групи. При тривалому гемодинамічному перевантаженні це являється слабкою ланкою і сприяє виникненню недостатності міокарда.

2. Підтримання скоротливої функції гіпертрофованого міокарда в умовах його гіперфункції пов'язано з посиленою утилізацією макроергічних фосфатів, порушення його скоротливої активності з прогресуванням недостатності - поломкою в фос-

фоскреатинівому шляху енергопостачання.

3. Компенсаторна функція гіпертрофованого міокарда в значній мірі забезпечується підвищенням його реактивності до позитивних кардіоінотропних агентів, прогресування міокардіальної недостатності - навпаки її зниженням.

4. Пошкоджений міокард, на відміну від умовно-контрольного, характеризується зростанням мінімального діастолічного напруження, зменшенням максимальної швидкості розслаблення та сили яку він розвиває, зміною хроноінотропною залежності постекстрасистолических скорочень з позитивної на негативну.

5. Розростання сполучної тканини в стінці серця при розвитку недостатності міокарда починається ще на стадії розвитку компенсаторної гіпертрофії, пізніше приєднуються деструкції кардіоміоцитів та їх органел.

6. Комбінація дігоксина та сечогінних препаратів на пізніх стадіях розвитку серцевої недостатності частково нормалізує функціональний стан ураженого міокарда, що проявляється у зменшенні проявів альтернації скорочень з ростом частоти стимуляції і мінімального діастолічного напруження при перфузії м'язів гіпонатрієвими розчинами. В той же час хроноінотропія постекстрасистолических скорочень залишається негативною, спостерігається прогресивне зниження реактивності ураженого міокарда до позитивних кардіоінотропних агентів та прогресує розростання в йому сполучної тканини.

7. При комбінації капотена з дігоксином та сечогінними препаратами спостерігається відновлення реактивності ураженого міокарда до позитивних кардіоінотропних агентів та нормалізація його метаболізма. Все це суттєво покращує його функціональний стан, що проявляється нормалізацією хро-

ноінотропії постекотрасистоличних скорочень, подальшому зменшенні мінімального діастолічного напруження при перфузії м'язів гіпонатрієвими розчинами.

8. Вказана комбінація фармакологічних препаратів в міокарді з попередньою серцевою недостатністю сприяє не тільки зменшенню параметрів кардіоміоцитів, але і частковій зворотній регресії в його сполучної тканини, що покращує еластичні властивості м'язів та їх скоротливу здатність.

9. Позитивний вплив на уражений міокард блокатора ангіотензинперетворюючого фермента - капотена не зв'язаний з його прямою інотропною дією на серцевий м'яз.

#### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану міокарда людини при розвитку його недостатності//Укр. кардіол. журн.-1994.-N 6.С.-68-71.

2. Електричні і скоротливі властивості міокарда людини//Деп. 25.08.94.-N 1783-Ук.94.-8 с. в ДНТЕ України.

3. Скоротливі і електричні властивості серця людини//Докл. АН. України.-1995.-N 1.-С. .

4. Реактивність міокарда человека к катехоламинам в условиях нормы, гипертрофии и сердечной недостаточности//Кардиология.-1994.- N.- С. (в печати).

5. Механизм отрицательной хроноинотропной зависимости в изолированных trabeculярных мышцах сердца человека//Пат.физ. и эксп. терап.-1994.-N .-С. (в печати).

6. Механізми змін скоротливої активності міокарда людини при розвитку його гіпертрофії і недостатності//Вісник Укр. Держ. мед. універ. ім. акад. О.О.Вогомольця.-1995.-N 1.-С.

7. Функциональное состояние сердца при острой ишемии и

реперфузии в эксперименте//Кардиология.-1987.-27, N 8.- С. 93-94 (с Безусько А.Г., Братусем В.В.).

8.Плиски А.И., Безусько А.Г., Шаваран С.С.Функциональные изменения миокарда в ранний реперфузионный период после кратковременной ишемии//Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность.Республиканский межведомственный сборник.-1988.-С.100-105 (с Безусько А.Г. и Шавараном С.С.).

9.Влияние условий реперфузии на восстановление сократительной функции миокарда//Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность.Республиканский межведомственный сборник. Вып.21.-1989.-С.120-124 (с Безусько А.Г.).

10.Оценка эффективности обидана у больных нестабильной стенокардией//Тер.архив.-1989.-61, N 8.-С.21-24 (с Гватуа Н.А., Шумаковым В.А., Ташуком В.К., Малиновской И.Э.).

11.Влияние ретаболила, биоседа и стекловидного тела на репаративные процессы в сердце крыс с экспериментальным инфарктом миокарда//Физиол. журн. УССР.-1990.-36, N 3.-С.80-83 (с Шевчуком В.Г., Сергиенко О.В., Рейко М.Н., Шеф Г.Г.).

12.Влияние различных режимов постшемической реперфузии на восстановление функциональной активности миокарда//Физиол. журн. СССР.-1990.-76, N 8.-С.1030-1035 (с Братусем В.В. и Безусько А.Г.).

13.Влияние полифункциональных макрогетероциклов на ритмическую и сократительную активность миокарда животных//Физиол. журн. СССР.-1990.-76, N 10.-С.1321-1324 (с Шевчуком В.Г., Видгаилей В.А.).

14.Поиск и изучение кардиоактивных средств в ряду полифункциональных макрогетероциклов//Актуальные проблемы медицины и биологии. Т.1.Киев.Ин-т кибернетики им.В.М.Глушкова АН

Украины.-1992.-С. 194-198 (с Шевчуком В.Г., Бидеилей В.А., Остренком А.В., Тураевым П.И.).

15. Сократительная активность миокарда и содержание адениловых нуклеотидов в операционных биоптатах сердца человека при различных режимах его функционирования// Там же.-С.199-204 (с Шевчуком В.Г., Французовой С.Б., Аршинниковой Л.Л., Лаворшинцем В.В., Куцовой Т.Н.).

16. Хроноинотропная зависимость трабекулярных мышц сердца человека// Там же.С.218-223 (с Шевчуком В.Г., Гурковской А.В., Гокиной Н.И., Лаворшинцем В.В., Остренко А.В.).

17. Скоротлива активність і енергетичний обмін в міокарді людини - в нормі і на різних стадіях розвитку серцевої недостатності//Фізіол.журн.-1993.-39.-N 5-6.-С.10-18 (з Шевчуком В.Г., Французовою С.Б., Горчаковою Н.О., Вабаком В.В., Аршинниковой Л.Л., Лаворшинцем В.В., Якимовичем В.В.).

18. Некоторые морфологические показатели состояния миокарда человека при сердечной недостаточности и ее медикаментозной коррекции//Актуальные проблемы медицины и биологии.Т.2. Киев. Ин-т кибернетики им.акад.В.М.Глушкова АН Украины.-1993-С.79-90 (с Грабовым А.Н.).

19. Потенциация покоем первого сокращения в сердце человека при различных режимах его функционирования// Там же.-С.275-278 (с Шевчуком В.Г.).

20. Чувствительность миокарда человека к инотропным агентам на различных стадиях сердечной недостаточности// Там же.-С.278-285 (с Шевчуком В.Г.).

21. Морфофункциональная характеристика миокарда человека в условиях сердечной недостаточности и фармакологической коррекции//Фізіол.ж.- 1994.-N 2.-С.61-68 (з Грабовим О.М.).

22. Скоротлива функція та морфологія міокарда людини при серцевій недостатності та її медикаментозній корекції// Укр. науково-медичний молодіжний ж. - 1994. - N 2-3. - С. 31-35 (з Грабовим О.М.).

23. Фармакологічна корекція функціональних змін в міокарді людини при розвитку його недостатності// Вісник Укр. Держ. мед. універ. - 1995. - N 1. - С. (з С.Б. Французова, Н.О. Горчакова, Л.Л. Аршиннікова, В.В. Бабак).

24. Pharmacological correction of contractile activity and energy metabolism of human myocardium in its insufficiency development// Eur. Heart J. - 1995. - 14, N . - P. (in the press with Frantsuzova S.B., Arshinnikova L.L.).

25. Вплив гіпонатрієвих розчинів на скоротливу здатність серця людини// 36. матеріалів XIII з'їзду українського фізіол. товариства ім. І.П. Павлова. Харків, 17-21 вересня. - 1990. - т.2. - С.76.

26. Зміна електричних і скоротливих властивостей трабекулярних м'язів правого вухка серця людини під впливом катехоламінів// IV конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Харків. 9-14 серпня. Світова Федерація українських лікарських товариств. Всеукраїнське лікарське товариство. - 1992. - С.162.

27. Капотен в комбінації з дігоксином та сечогінними відновлює чутливість міокарда людини до катехоламінів при серцевій недостатності// IV з'їзд кардіологів України. Теги доповідей. Дніпропетровськ, 15-17 вересня. - Київ, 1993. - С.74.

28. Адренореактивність міокарда человека на різних стадиях сердечной недостаточности// 5-я научно-практ. конф. изобретат. и предпринимателей "Наука и производство здравоо-

раненню" 23-24 декабря 1993г. Ассоциация мед. организ. и объединений "Амок" Киев. - 1993. - т.1. - С.55-56.

29. Механізмами порушень функціонального стану міокарда при розвитку його недостатності//Звітна наукова конф. НДЦ, 14-16 червня 1994. Київ. - 1995. - С.

30. The influence of catecholamines on contraction and electrical properties of the human heart muscle// 7-th International catecholamine symposium, Amsterdam, June 22-27. - 1992. - Abstr. nr. 14.

31. Вплив адреналіну та строфантину на ефективність парної електростимуляції міокарду людини. // Зб. матеріалів XIII з'їзду українського фізіол. товариства ім. І.П.Павлова. Харків, 17-21 вересня. - 1990. - т.2. - С.190. (з Шевчуком В.Г., Глаголю М.Д., Лаворинцем В.В., Осмоновим Е.Е.).

32. Влияние дициклогексено-18 краун-6 на частоту и силу сокращений сердца//Центр. и перифер. механизмы регуляции физиол. функций. Матер. Всесоюз. конф. посвященной 70-летию чл.кор. АМН СССР засл. деят. науки РСФСР проф. Г.И. Косицкого. Москва. - 1990. - С.87 (с Шевчуком В.Г., Видаицей В.А.).

33. Влияние степени ишемии на характер восстановления функциональной активности сердца в раннем реперфузионном периоде//Матер. Всесоюз. конф. посвящ. 70-летию чл.кор. АМН СССР проф. Г.И. Косицкого. 19-21 сентября 1990 г. Москва. - 1990. - С. 29-30 (с Вратусем В.В. и Безусько А.Г.).

34. Изменения электрической и сократительной активности миокарда человека под влиянием катехоламинов//Научная конф. посвящ. 150-летию КМИ им. акад. А.А. Богомольца "Достижения ученых института в области кардиологии. Киев. - 1991. - С.12 (з Шевчуком В.Г.).

35. Особенности эффекта вераламида на миокард в зависимости от его функционального состояния//Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения. Тезисы докладов III симпозиума стран СНГ. Киев.-1992.-С.21-22 (с Везузько А.Г. и Братусем В.В.).

36. Влияние адреналина и строфантина на сократительную способность сердца человека//VI съезд фармакологов Украинской ССР, 25-27 сентября 1992 г. Харьков. Тезисы докладов.- С. 347-348 (в Шевчуком В.Г.).

37. Вміст аденилових нуклеотидів у серці людини за різних режимів його функціонування//VI Український біохімічний з'їзд. Тези доповідей. Част. II. Київ, видавництво УСТА.- 1992.-С.244 (в Шевчуком В.Г., Лазоринцем В.В., Глаголом М.Д.).

38. Залежність скоротливої активності і енергетичного обміну серця людини від різних режимів його функціонування // ІV конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Харків. 9-14 серпня. Світова Федерація українських лікарських товариств. Всеукраїнське лікарське товариство.-1992.-С. 171 (в Шевчуком В., Г.).

39. Сократительная активность и энергетический обмен сердца человека в зависимости от режимов его функционирования//Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения. Тезисы докладов III симпозиума стран СНГ. Киев.-1992.-С.130-131 (с Шевчуком В.Г., Француговой С.Б., Аршинниковой Л.Л., Ковинец Т.М., Глаголой М.Д., Лазоринцем В.В., Довганем А.Н.).

40. Вераламід попереджує порушення функціонального стану міокарду при ішемії та реперфузії//IV з'їзд кардіологів України. Тези доповідей. Дніпропетровськ, 15-17 вересня.-1993.-

С.106 (с Братусем В.В., Шавараном С.С., Безусько А.Г.):

41. Кардипротекторный эффект верапамила зависит от условий его применения // Республ. научн. конф. "Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов. Тезисы докладов. Харьков.-1993.-С.46 (с Шавараном С.С., Безусько А.Г. и Братусем В.В.).

42. Дигоксин в сочетании с диуретиками нормализует фосфокреаторный путь образования энергии в миокарде человека с сердечной недостаточностью // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии болезней внутренних органов, 7-9 декабря Харьков.-1993.-С.156 (с Шевчуком В.Г., Горчаковой Н.А., Бабаком В.В.).

43. Агоністи іонів кальцію - нові перспективні препарати // Школа акад. О. І. Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи. Наукова конф. присв. 100-річчю з дня народж. акад. О. І. Черкеса. Київ.-1994. 3-5 травня.-С.68-69 (з Шавараном С.С. і Ременниковим Г.Я.)

44. Капотен в комбінації з дигоксином та сечогінними препаратами нормалізує енергетичний метаболізм міокарда при серцевій недостатності // там же.-С.127 (з Французовою С.Б., Горчаковою Н.О., Аршинниковою Л.Л. і Бабаком В.В.).

45. Фармакологічна корекція функціонального стану міокарда людини при його недостатності // XIV з'їзд Укр. фізіол. товариств. 1-4 листопада, Київ-1994.-С.108-109 (з Книшовим Г.В. і Макоименко В.В.).

46. Фармакологічна корекція скоротливої активності міокарда при серцевій недостатності // Звітна наукова конф. НДЛД, 14-16 червня 1994. Київ.-1995.-С. (з Аршинниковою Л.Л., Глаголю М.Д.)

47. The dependence of the speed activity and energetical

metabolism of the man heart from the different regimes of its functioning//Abstract Book.August 9-14,1992.- Charkiv-Ukraine, IY th Congress of the world Federation of Ukrainian medical association.-P.435-436 (with Shevchuk V.).

48.Morpho-functional properties of myocardium in cardio failure: influence of treatment//International conference on heart failure.Frontiers of molecular,cellular and clinical cardiology.-Winnipeg.-1994,May 20-23.-Abstr.277 (with V.Bratus, V.Shumakov, I. Malinovskaja).

49.Catecholamines increase the phasic of contraction in human myocardial associated by shortening of the potential action plateau //Canada,Montreal,XII International Congress of Pharmacology, July 24-29,1994, abstr. N 432.

50.Mechanisms prevention disorders heart contractility in ischemia and reperfusion by verapamil//Canada,Montreal, XII International Congress of Pharmacology, July 24-29, 1994.- Abstr. P.1.4.038 ( B.Klebanov, S.Shavaran,V.Bratus).

51.Early disturbance of the functional state of myocardium with failure stipulate by limited work of intracellular structures// march 19-23, 1995. New Orleans, Luuisiana (in the press with S.B.Frantsuzova and L.L.Archinnikova).

52.Ingibitors of renin-angiotensin system improve functional state of human myocardium with heart failure // march 19-23,1995.New Orleans,Luuisiana (in the press with S.B.Frantsuzova and L.L.Archinnikova).

Плиса А. И.

Функциональная характеристика гипертрофированного миокарда в условиях компенсации и недостаточности, обоснование принципов терапии.

На правах рукописи, 14.00.06 - кардиология

Украинский НИИ кардиологии им. Н. Д. Стражеско (Киев, Народного ополчения 5, 1995).

Полученные результаты на биоптатах сердца человека свидетельствуют, что в основе развития недостаточности миокарда лежит ограниченная функциональная способность кальциевых насосов саркоплазматического ретикулума и мембраны, работы натрий-кальциевого обменника. На начальных стадиях развития недостаточности миокарда его сократительная способность поддерживается за счет повышения реактивности к положительным кардиоинотропным агентам, усиленной утилизации макроэргических фосфатов. Позже снижение сократимости миокарда сочетается с угнетением его реактивности и нарушениями в фосфокреатиновом пути энергоснабжения. Разрастание соединительной ткани в миокарде начинается еще на стадии развития компенсаторной гипертрофии. Дигоксин с мочегонными препаратами только частично нормализуют функциональное состояние миокарда и не предупреждают дальнейшего разрастания соединительной ткани, снижения его реактивности. Присоединение капотена - блокатора ангиотензинпревращающего фермента более полно восстанавливало функциональное состояние миокарда и вызывало частичную регрессию соединительной ткани.

Ключові слова: недостатність міокарда, саркоплазматичний ретикулум, реактивність міокарда.

Pliska A.I. The functional characteristic of the myocardium hypertrophy under the conditions of compensation and failure, basis of the principle therapy

14.00.06 - cardiology. As manuscript.

N.D.Stragesko Ukrainian Research Institute of the cardiology. Kiev, Narodnogo opolohenia 5, 1995.

The results obtain with the bioplastes of the human heart. The limited function ability of  $\text{Ca}^{2+}$ -pump of the sarcoplasmic reticulum and membrane and  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange is responsible for the development of myocardium failure. From the beginning of development of myocardium failure, heart contractility supported by increasing reactivity to the positive cardiotropic agents and by the rate of macroergic phosphates utilization. Then, a decrease of heart reactivity and disturbances in the phosphocreatine pathway produce depression of heart contractility. The growth of connective tissue in myocardium is starting at the stage of development its compensatory hypertrophy. Digoxin and dyuretic agents only partly normalized the functional condition of myocardium and did not prevent further growth of connective tissue and decrease its reactivity. In addition capoten - converting enzyme inhibitor, produce more better recovery of the functional condition of the damaging myocardium and evoke partly regression of connective tissue.



