

# Сократимость и метаболизм изолированных сердец при токсических дозах верапамила

Б.Б. Яцинюк, В.Т. Долгих, В.Г. Сенцов, Н.А. Волкова

## Reduction and metabolism of isolated hearts with toxic verapamil doses

B.B. Yatcinuk, N.A. Volkova, V.T. Dolgikh, V.G.Sentsov

### Резюме

Исследованиями установлена значимость поврежденного сердца в развитии недостаточности кровообращения, которая более выражено проявляется в условиях гиперкальциевой пробы при остром отравлении верапамилем.

**Ключевые слова:** отравление, верапамил, изолированное сердце.

### Summary

Signi fi cance of damaged heart in development of circulation insufficiency is stated. It proves to be most evident in conditions of hypercalcium test at acute poisoning with verapamil.

**Key Words:** poisoning, verapamil, isolated hearts.

### Введение

Острые отравления блокаторами медленных кальциевых каналов стали достаточно актуальны в последние годы для клинической токсикологии [7,9,10,11]. Препараты данной фармакологической группы широко применяются в терапии сердечно-сосудистых нарушений, и в связи с этим они стали более доступны для суицидальных попыток, так как накапливаются в домашних аптечках. Острые отравления блокаторами медленных кальциевых каналов, прежде всего, проявляются нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, миоклоническими судорогами и отеком легких [12,13]. В классификации острых отравлений по «избирательной токсичности» данная группа препаратов относится к веществам, обладающим первичным кардиотоксическим эффектом [3,14]. Отрицательный инотропный эффект верапамила, по литературным данным [4], объясняется его специфической способностью тормозить прохождение в кардиомиоциты  $Ca^{2+}$ .

Целью настоящего исследования явилось изучение сократительной функции миокарда, выяснение механизмов нарушения сократимости сердечной мышцы и значимости поврежденного

сердца в формировании недостаточности кровообращения при остром отравлении верапамилем.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 30 изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах белых беспородных крысах-самцах с массой 180-200 гр. по E.L. Fallen et al. (1967). При использовании этой модели исключается влияние экстракардиальных факторов на сократимость миокарда, и выявляемые нарушения сократительной функции сердца могут быть обусловлены только повреждениями самого сердца. Опытты проводились с учетом требований, изложенных в руководстве, положений о соблюдении принципов гуманного обращения с экспериментальными животными (Приложение к приказу МЗ СССР от 1977 г.) и рекомендаций Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанных ВОЗ, в которых детально изложена информация об использовании лабораторных животных в экспериментальных исследованиях [5].

Нами была выбрана внутрибрюшинная методика введения верапамила в дозе 2,5 мг/100 г массы с целью меньшей травматизации животного, точного дозирования и простоты введения препарата. Учитывая литературные данные [8] по воздействию экзогенных веществ, угнетающих метаболизм, продолжительность эксперимента составила 60 минут. Также длительность экспериментального отравления была выбрана с учетом способности верапамила в эти сроки вызывать значимые нарушения кардиогемодинамики при острых отравлениях.

*Яцинюк Борис Борисович, зав. курсом реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины Ханты-Мансийского государственного медицинского института, к.м.н., доцент.*

*Волкова Наталья Анатольевна, ассистент курса реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины Ханты-Мансийского государственного медицинского института.*

На 60-й минуте крыс наркотизировали каллипсолом в дозе 100 мг/кг массы внутрибрюшинно. Выполняли срединную торакотомию, сердце извлекали и погружали в охлажденный до 2-4° С раствор Кребса-Хензелята. Затем сердце фиксировали, надев аорту на канюлю перфузионной установки, межпредсердную перегородку прошивали с целью устранения спонтанного ритма. Через частично резецированное левое предсердие в левый желудочек вводили латексный баллончик постоянного объема и фиксировали его лигатурой у основания сердца. Перфузию осуществляли через аорту раствором Кребса-Хензелята, подогретым до 37°С и насыщенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) под давлением 70 мм рт.ст. Навязывание ритма осуществляли прямоугольными импульсами длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с частотой 240 мин<sup>-1</sup>, используя электростимулятор ЭС-50-1. Латексный баллончик, заполненный раствором Кребса-Хензелята, соединяли с датчиком электроманометра ВМТ (Германия), благодаря чему механические колебания внутрижелудочкового давления преобразовывались в электрические и подавались на самописец Н338-1П.

На основании графического материала считывали комплекс силовых (систолическое, диастолическое и развиваемое давление) и скоростных (+dp/dt max - максимальная скорость увеличения; -dp/dt max - максимальная скорость уменьшения внутрижелудочкового давления) показателей [2], а также дефект диастолы, позволявших оценивать сократительную функцию сердца.

Результаты и их обсуждение. В группе крыс с острым отравлением верапамилом по сравнению с контрольными животными, уже в период стабилизации (первые 30 мин после начала перфузии) работы изолированных сердец (табл. 1) отмечались значительные нарушения возбудимости сердца, проявлявшиеся фибрилляцией желудочков.

При исходной частоте сердечных сокращений 240 мин<sup>-1</sup> несмотря на 30- минутный период стабилизации, отчетливо выявлялось нарушение сократительной функции миокарда, что выражалось в снижении систолического и развиваемого давления в 2 и 1,7 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями контрольных сердец. Диастолическое давление достоверно было выше контроля в 1,2 раза,

Таблица 1. Влияние верапамила на сократимость миокарда при навязывании ритма высокой частоты (M ± m)

Показатели	ЧСС, мин <sup>-1</sup>	Группы животных	
		К	І
Систолическое давление, мм рт. ст.	240	56,3±1,4	26,8±1,6*
	300	57,1±1,1	26,1±1,4*
	400	60,0±1,0	25,6±1,8*
	500	64,1±1,2	23,8±0,7*^
Диастолическое давление, мм рт. ст.	240	4,8±0,2	6,0±0,5*
	300	4,9±0,1	7,1±0,8*
	400	4,9±0,1	7,5±0,6*^
	500	7,1±0,1	9,9±0,6*^
Развиваемое давление, мм рт. ст.	240	51,2±1,5	30,1±0,5*
	300	52,1±0,6	29,5±0,6*
	400	54,8±1,0	28,4±0,7*^
	500	56,9±1,3	19,7±0,7*^

Дефект диастолы, мм рт. ст. · с	240		
	300		
	400		17,1±0,5
	500	9,6±0,5	59,6±5,1*
Неусваиваемость навязываемого ритма	240		
	300		
	400		
	500		60%

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10); 1 - 2,5 мг (n=10); \* - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ - достоверность по отношению к исходным величинам (p<0,05).

а максимальные скорости сокращения и расслабления (табл. 2) снижены на 40,7% и 54,5% по отношению к контролю.

С целью выяснения возможных механизмов нарушения сократительной функции миокарда, применялось навязывание высокого ритма сокращений (300, 400 и 500 мин<sup>-1</sup>). Этот прием дает возможность оценить взаимосвязь процессов сокращения и расслабления, а также способность Ca<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума (СПР) и сарколеммы осуществлять удаление ионов Ca<sup>2+</sup> из саркоплазмы за более короткий промежуток времени и вызывать расслабление миокарда, что позволяет оценивать работу мембранных ионных на-

сосов (транспортных АТФаз) кардиомиоцитов.

Сердца контрольных животных (табл. 1) при навязывании высокого ритма сокращений (300 мин<sup>-1</sup>) отвечали достоверным снижением систолического давления в 2,2 раза по сравнению с контролем и были ниже исходных в группе в 1 раз. Развиваемое давление снижалось относительно исходных данных опытной группы в 1 раз и в 1,8 раза по отношению к контролю. Диастолическое давление было достоверно выше контроля и не достоверно возрастало по отношению к исходному группы в 1,4 раза и 1,2 раза соответственно.

При ритме сокращений — 400 мин<sup>-1</sup> наблюдалось достоверное снижение систолического

Таблица. 2. Чувствительность к гипоксии изолированных сердец крыс, подвергнутых токсическому действию верапамила (M±m)

Показатели	Группы животных	Исходные величины	Гипоксия, мин		Реоксигенация, мин	
			2	10	2	10
Систолическое давление, мм рт. ст.	К	56,3±1,4	27,7±1,5	26,1±1,3	33,4±2,7	53,8±1,8
	О	26,8±1,6*	22,1±0,6^^	19,5±0,4^^	28,0±1,3*	30,6±1,3^^
Диастолическое давление, мм рт. ст.	К	4,8±0,2	8,8±0,4	11,1±0,5	10,2±0,3	8,1±0,6
	О	6,0±0,5*	11,7±0,5^^	15,8±0,4^^	13,3±0,5^^	12,1±0,3^^
Развиваемое давление, мм рт. ст.	К	51,2±1,4	19,1±1,3	15,1±1,6	23,0±2,8	46,1±1,4
	О	30,1±0,5*	9,3±0,6^^	5,6±0,5^^	19,6±0,8^	20,8±0,8^^
Скорость сокращения, мм рт. ст. / с	К	1112±21	442±35	318±22	521±41	977±19
	О	659±11*	208±11^^	177±9^^	295±12^^	323±12^^
Скорость расслабления, мм рт. ст. / с	К	841±31	257±18	254±12	335±24	636±17
	О	382±16*	98±3^^	103±6^^	192±11^^	252±16^^

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10); О - 2,5 мг (n=10); \* - достоверность различия по отношению к контролю (p<0,05); ^ - достоверность различия по отношению к исходным величинам изучаемых показателей (p<0,05).

давления по отношению к контролю в 2,3 раза и не достоверное к исходному в 1 раз. Развиваемое давление так же было достоверно снижено к контролю и исходным данным на 2 раза и 1 раз соответственно. Диастолическое давление достоверно повышалось по отношению к контролю и исходному в 1,5 и 1,2 раза.

Сердца животных, подвергнутых острому отравлению верапамилом, отвечали отрицательным хроно-инотропным эффектом при ритме 500 мин<sup>-1</sup>. Навязывание высокого ритма сокращений приводило к достоверно выраженному снижению систолического давления по отношению к контролю в 2,7 раза и исходному в 1,1 раза в группе, и развиваемого давления 2,9 и 1,5 соответственно, и повышению диастолического давления в 1,4 и 1,6 раза. В контрольной группе все сердца усваивали навязывание высокого ритма сокращений, в опытной группе в 60% отмечены альтернирующие сокращения (табл. 1).

При навязывании ритма высокой частоты у контрольных животных дефект диастолы был в пределах физиологических значений. При частоте стимуляции 400 мин<sup>-1</sup> у сердец опытной группы появляется дефект диастолы (17,1 мм рт.ст.ес) свидетельствуя о нарушении расслабления миокарда, а при ритме 500 мин<sup>-1</sup> наблюдался в 100% случаев и был увеличен по сравнению с контролем в 6,2 раза.

Ответная реакция изолированных сердец на навязывание высокой частоты сокращений, про-

являющаяся ростом диастолического давления и появлением дефекта диастолы отражена в литературе [1] и позволяет думать, что в основе отрицательного хроно-инотропного эффекта лежит недостаточность мембранных ионных насосов, в первую очередь Ca<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы СРР и сарколеммы, сердец животных, обусловленная кардиотоксическим действием верапамила. Кроме того, наличие дефекта диастолы может быть следствием нарушения гликолитических процессов, которые по данным Ф.З. Меерсона (1981) являются обязательным звеном транспорта макроэргических фосфатных групп в сократительный аппарат для удаления ионов кальция из миофибрилл и развития диастолического расслабления миокарда.

С целью выяснения возможных механизмов кардиодепрессии исследовали энергетический метаболизм миокарда и выделение ферментов в коронарный проток (табл. 3). Изолированные сердца животных, перенесшие отравление верапамилом, достоверно увеличивали потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления.

Увеличение потребления глюкозы может быть связано как с разобщением окисления с фосфорилированием и усилением анаэробного гликолиза в кардиомиоцитах, так и с нарушением молекулярных механизмов транспорта энергии (креатинкиназный челночный механизм) к местам ее потребления, путем ингибирования отдельных ферментов креатинфосфокиназного

Таблица. 3. Влияние острого отравления верапамилом (доза 2,5 мг/100 г) и гипоксии на потребление глюкозы, выделение лактата, пирувата и ферментов изолированными сердцами крыс (M±m)

Показатели	Группы животных	Исходные величины	Ритм 500 мин <sup>-1</sup>	До гипоксии	Гипоксия 10 мин	Реоксигенация 10 мин
Глюкоза, ммоль/мин·кг	К	140,5±0,7	183,6±3,2	162,1±2,7	1020,0±1,5	334,1±2,8
	О	178,0±1,4*	350,3±7,4**	528,5±2,2**	1688,0±14,2**	590,4±3,9**
Лактат, ммоль/мин·кг	К	43,6±0,7	59,9±1,2	57,6±0,5	104,6±2,0	70,0±0,6
	О	98,0±1,3*	141,6±2,1**	144,1±1,5**	197,9±1,2**	155,2±2,3**
Пируват, ммоль/мин·кг	К	2,4±0,04	6,1±0,1	3,4±0,1	7,1±0,03	5,2±0,08
	О	19,7±0,1*	27,1±0,7**	27,9±0,4**	40,2±0,1**	26,1±0,5**
АСТ, мккат/мин·г	К	1,9±0,1	0,4±0,05	0,4±0,001	0,3±0,06	0,6±0,03
	О	4,5±0,5*	0,5±0,02**	0,6±0,004**	0,6±0,1**	1,0±0,04**
ЛДГ, мккат/мин·г	К	0,5±0,06	0,2±0,01	0,2±0,004	0,4±0,01	0,1±0,01
	О	1,5±0,1*	0,9±0,09**	0,9±0,002**	1,5±0,09**	0,6±0,03**
КК-МВ, МЕ	К	1,4±0,09	0,6±0,04	0,5±0,003	0,5±0,03	0,2±0,02
	О	2,1±0,04*	0,8±0,01**	0,8±0,003**	0,6±0,03**	2,5±0,1**

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10); О - опыт (n=10); \* - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05), ^ - достоверность по отношению к исходным величинам (p<0,05).

механизма. Это может быть следствием накопления в миокарде недоокисленных метаболитов жирных кислот, один из которых (длинноцепочный ацил-КоА), как известно, ингибирует аденинуклеотидтрансферазу.

О нарушении окисления глюкозы в цикле Кребса после часового отравления верапамилом свидетельствовало также достоверно большее выделение кардиомиоцитами в коронарный проток лактата более чем в 2,2 раза и пирувата в 8,2 раза по сравнению с контролем. Более значимое увеличение выделения пирувата может свидетельствовать о нарушении его метаболизма в цикле Кребса в митохондриях вследствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования.

Острое отравление верапамилом индуцировало достоверное повышение по сравнению с контролем (табл. 3) выхода АСТ, ЛДГ, КК-МВ-фракции в 2,3; 3 и 1,5 раза соответственно, из изолированных сердец в перфузат, что свидетельствует о повышенной проницаемости мембран кардиомиоцитов, которая может быть обусловлена как уменьшением общего количества мембранных фосфолипидов, так и их отдельных фракций [2].

Таким образом, в опытах, выполненных на изолированных сердцах крыс, перенесших острое отравление верапамилом, отмечается выраженное снижение сократительной функции миокарда, наблюдающееся в период стабилизации и усугубляющееся при навязывании ритма высокой частоты, что проявляется снижением силовых и скоростных показателей сократимости и ростом диастолического давления. Нарушение метаболизма выражалось в изменении концентрации метаболитов углеводного обмена в коронарном перфузате, при повышении потребления глюкозы на 1 мм рт. ст. и увеличении выхода ферментов в коронарный проток.

Как отмечено выше, кардиомиоциты в условиях воздействия верапамила не в состоянии обеспечить должные метаболические и функциональные приспособительные изменения, которые позволили бы миокарду реагировать на увеличение нагрузки, подключая резервный источник образования энергии - анаэробный гликолиз. В этой связи, мы на следующем этапе экспериментов исследовали влияние 10 мин гипоксической перфузии на сократительную функцию изолированных сердец крыс, перенесших часовое отравление верапамилом (табл. 2).

Сердца с первых минут перфузии отвечали достоверным, по отношению к контролю и опыту, снижением систолического в 1,2 и развиваемого давления в 2 и 3,2 раза, достигая минимальных значений к концу (10 мин эксперимента) гипоксической перфузии, как по отношению к

контролю, так и по отношению к опыту, в 1,4 (систолическое) и 3,7 и 5,3 раза (диастолическое) соответственно. По мере нарастания гипоксии (10 мин) отмечалось достоверное уменьшение, как к контролю, так и к исходным данным, скоростных показателей сократимости - максимальной скорости сокращения на 44,3% и 73,1% и расслабления на 59,4% и 73,0% соответственно.

Диастолическое давление на второй минуте гипоксии достоверно возросло (табл. 2) по отношению к контролю в 1,3 раз, а на 10 мин было достоверно выше контроля и опыта в 1,4 и 2,6 раза.

Анализ полученных данных позволяет сделать еще два важных заключения: во-первых, при гипоксической перфузии угнетаются как процессы расслабления, так и процессы сокращения, и, во-вторых, острое отравление верапамилом делает изолированные сердца более чувствительными к гипоксии.

Реоксигенация в течение 10 мин изолированных сердец контрольных животных обуславливала умеренное восстановление силовых и скоростных показателей сократимости (табл. 2). В опытной группе показатели сократимости были более низкими, а диастолическое давление было более высоким, что обусловлено «кардиотоксическим» воздействием верапамила, усугубляющего реоксигенационные повреждения кардиомиоцитов. Так, в опытной группе систолическое и диастолическое давление достоверно превышало исходный уровень в 1,1 и 2 раза.

Скорость сокращения и расслабления были меньше, чем исходные на 50,1% и 34%. Достаточно высокий уровень диастолического давления в сравнении с исходным свидетельствовал (наряду с низкой скоростью расслабления) о сохранении мышечных контрактур.

В этих же экспериментах определяли влияние гипоксической перфузии на выход в коронарный проток ферментов и метаболитов углеводного обмена (табл. 3). Гипоксическая проба достоверно снижала эффективность использования глюкозы изолированными сердцами, о чем можно судить по возраставшему выделению в проток на 10 мин лактата 2 раза и пирувата и 5,7 раза по отношению к контролю. При исследовании ферментов в коронарном протоке отмечено увеличение по отношению к контролю выхода АСТ, ЛДГ, КК-МВ фракции в 2; 3,7; 1,2 раза соответственно.

При восстановлении оксигенации потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления сердцами опытной группы значительно уменьшалось по сравнению с показателями, зарегистрированными во время действия гипоксии, но оставалось выше исходного и превышало контрольные данные. На 10-й мин реок-

сигенации уровень лактата и пирувата в опытной группе достоверно превышал контрольные значения в 2,2 и 5 раз. Реоксигенация усиливала утечку АСТ из кардиомиоцитов как в контроле, так и в опыте. В опытной группе, в реоксигенационный период, выход ЛДГ и АСТ достоверно превышал уровень контрольных значений в 6 и 1,6 раза. Уровень КК-МВ-фракции увеличился по сравнению с 10-й мин. гипоксии и был выше контрольного значения в 12,5 раза (табл. 3).

Таким образом, гипоксия оказывает существенное влияние на сократительную функцию миокарда изолированных сердец с более значимыми изменениями у животных, перенесших острое часовое отравление верапамилом. Нарушение диастолического расслабления миокарда и сократительной функции сердца связано с гипоксией, в условиях которой нарушаются гликолитические процессы и возникает энергетический дефицит, что обуславливает ингибирование ферментов, участвующих в транспорте кальция, что ведет к его накоплению в миоплазме [6]. После возобновления оксигенации не происходит полного восстановления сократительной способности миокарда, что может быть следствием энергетического дефицита, снижения активности Na- K- АТФазы и нарушением функции электрогенного насоса мембран. В на-

рушении электромеханического сопряжения и снижении сократительной функции миокарда при гипоксии немаловажное значение имеет внутриклеточный ацидоз, развивающийся при гипоксии вследствие активации анаэробного гликолиза и накопления лактата.

Метаболические изменения в миокарде экспериментальных животных, подвергнутых воздействию верапамила, вероятно, обусловлены энергетическим дефицитом вследствие разобщения окисления и фосфорилирования, ацидозом, повреждением мембран кардиомиоцитов, что проявилось увеличением выделения лактата и пирувата, неэффективным потреблением глюкозы и возрастанием выхода ферментов в коронарный проток. Выявленные метаболические нарушения оказались настолько выраженными, что даже реоксигенация оказалась неспособной улучшить метаболические процессы в миокарде, подвергнутом воздействию верапамила.

Одним из следующих этапов наших экспериментов является изучение влияния повышенной концентрации ионов кальция в перфузионном растворе на сократительную функцию изолированных сердец, перенесших часовое острое отравление верапамилом.

Перфузия контрольных сердец раствором с повышенной концентрацией ионов кальция в те-

Таблица 4. Показатели сократимости изолированных сердец крыс после введения верапамила в дозе 2,5 мг/100 г массы животного ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы животных	Концентрация кальция в перфузионном растворе				
		2,5 ммоль/л	7,5 ммоль/л			2,5 ммоль/л
		Исх.	1 мин	5 мин	10 мин	2 мин
Систолическое давление, мм рт. ст.	К	51,1±1,3	59,8±0,9	56,7±1,9	44,7±2,2	38,7±1,2
	О	29,8±2,3*	32,6±1,5*^	25,3±2,9*^	17,0±2,4*^	не сокр.
Диастолическое давление, мм рт. ст.	К	4,5±0,3	6,9±1,2	9,9±0,6	12,4±1,1	11,7±0,3
	О	5,0±0,3*	5,2±0,3*^	6,1±0,5*^	7,3±0,5*^	не сокр.
Развиваемое давление, мм рт. ст.	К	46,6±1,6	52,8±0,5	46,7±1,8	33,0±2,7	26,9±1,3
	О	24,6±2,1*	27,3±1,4*^	19,1±2,8*^	10,5±2,6*^	не сокр.
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	К	1035±25	1257±64	1010±43	721±70	510±10
	О	437±24*	488±19*^	323±37*^	200±41*^	не сокр.
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	К	778±14	878±12	668±32	420±16	315±9
	О	359±21*	357±10*^	235±18*^	107±8*^	не сокр.

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10); О - опыт (n=10); \* - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05), ^ - достоверность по отношению к исходным величинам (p<0,05).

чение 1-й мин проявлялась положительным инотропным эффектом, что выражалось в возрастании по отношению к исходному систолического и развиваемого давления, а также скорости сокращения. Скорость расслабления имела незначительную тенденцию к снижению. Диастолическое давление начинало повышаться с 1-й мин перфузии и достигало максимальных значений на 10-й мин (табл. 4).

Сердца животных, перенесших 60 мин острое отравление верапамилом, в течение первой минуты гиперкальциевой перфузии обнаруживали положительный инотропный эффект о чем свидетельствует достоверное увеличение, по сравнению с исходными данными, систолического, развиваемого давления в 1,1 раза, скорости сокращения на 10,4%.

Затем инотропный эффект нивелировался, отмечалась выраженная кардиодепрессия и нарастание контрактурных сокращений, в результате чего силовые и скоростные показатели сократимости на 10-й мин перфузии уменьшались по отношению к исходным данным, а диастолическое давление возрастало достоверно по отношению к исходному в 1,5 раза, что свидетельствует о значительных повреждениях метаболизма и несостоятельности кальциевых насосов кардиомиоцитов. Реперфузия сердец раствором с нормальным содержанием кальция (2,5 ммоль/л) негативно повлияла на показатели сократимости сердец. К 2-й мин реперфузии контрольные сердца сокращались значительно хуже, а опытные сердца прекращали свои сокращения (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что перфузия раствором с увеличенным содержанием кальция и последующая реперфу-

зия исходным раствором в разной степени отражается на деятельности изолированных сердец контрольных животных и животных, перенесших острое отравление верапамилом. Отсутствие достаточно выраженного положительного инотропного эффекта в группе сердец, перенесших часовое острое отравление верапамилом, позволяет думать о сочетанном нарушении как процессов сокращения миокарда, так и механизмов, ответственных за расслабление, результирующим фактором которых является несостоятельность кальциевых насосов сарколемы и саркоплазматического ретикулума. Прекращение сокращения на определенном этапе свидетельствует о несостоятельности механизмов, ответственных за процессы расслабления миокарда, в условиях увеличения концентрации ионов кальция и реперфузии. Поэтому необходимо подчеркнуть, что среди механизмов, ответственных за нарушение сократимости сердец в условиях острого отравления верапамилом, важная роль принадлежит нарушению энергетического обмена и метаболизма  $Ca^{2+}$ .

## Выводы

Проведенные исследования на изолированных сердцах позволяют утверждать, что верапамил при острых отравлениях подавляет энергетический метаболизм в миокарде, ингибирует активность транспортных АТФаз, повышает проницаемость мембран, что проявляется в угнетении сократительной функции миокарда которое более отчетливо выражено в условиях предъявления сердцу повышенной нагрузки ритмом высокой частоты, гипоксической перфузии, реоксигенации и гиперкальциевой перфузии и реперфузии.

## Литература:

1. Долгих В.Т. Влияние острой смертельной кровопотери на функционально-метаболические нарушения сердца в постреанимационном периоде. Анест. и реаниматол. 1989; 3: 51-6.
2. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М: Медицина; 1999.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М: Новая волна; 2000.
5. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы. Лангмалогия. 1993; 1: 29.
6. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М: Наука; 1981.
7. Ножкина Н.В., Ентус В.А., Хальфин Р.А. Эпидемиология и мониторинг острых бытовых отравлений населения в промышленном регионе. Екатеринбург: Изд-во Урал ун-та; 2003.
8. Сперелаксис Н. Физиология и патофизиология сердца. М: Медицина; 1990.
9. Amorim S., Dias P., Rocha G., Gama G. Poisoning with calcium channel blockers - a case report and review of the literature. Rev Port Cardiol. 2001; 20 (Pt 12): 1249-57.
10. Bania T. C., Blaufeux B., Hughes S., Almond G.L. Calcium and digoxin vs. calcium alone for severe verapamil toxicity. Vead Emerg Med. 2000; 7 (Pt 10): 1089-96.
11. Klimaszky D. [ECG diskorders in the course of acute suicidal poisonings dy verapamil]. Przegl Lek. 2000; 57(Pt 10): 600-5.
12. Kuhlmann V., Schoenemann H., Muller T., Keuchel M. Plasmapheresis in life-threatening verapamil intoxication. Artif. Cells. Blood Substitut. and Immobilizat. Biotechnol. 2000; 28 (Pt 5): 429-40.
13. Sami Karti S., Ulusoy H., Yandi M., Gunduz A. Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. Emerg Med J. 2002; 19 (Pt 10): 458-9.
14. Yuan H.T., Kerns W.P., Tomaszewski C.A., Ford M.D. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37 (Pt 4): 463-74.