

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО НАРОДНОМУ ОБРАЗОВАНИЮ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ имени ПАТРИСА ЛУМУМБЫ

На правах рукописи

КОБРИН Владимир Исаакович

УДК 616.12—008.313/318

**АСИНХРОНИЗМ ВОЗБУЖДЕНИЯ КЛЕТОК МИОКАРДА
В ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗЕ**

(14.00.16 — патологическая физиология)

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва — 1989

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Б. М. Федоров**,
доктор медицинских наук, профессор **Н. К. Хитров**,
доктор медицинских наук **Л. С. Ульянинский**.

Ведущая организация — Институт общей реаниматологии АМН СССР.

Защита состоится « » 1989 г.
в « » часов на заседании специализированного совета Д 053.22.01 при Университете дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корпус теоретических кафедр медицинского факультета).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8).

Автореферат разослан « » 1989 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г. А. ДРОЗДОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время считается, что основной причиной внезапной смерти является фибрилляция желудочков сердца. Проблема внезапной смерти требует проведения исследований в различных научных направлениях, в том числе исследования электрофизиологических механизмов формирования нарушений ритма сердца и их прекращения. Большинство работ в этом направлении посвящено изучению процессов нарушения механизмов образования импульсов, задающих ритм сердца /Hoffman, Rosen ., 1981/, механизмов нарушения проведения возбуждения по миокарду /Турвич Н.Л., 1975; Кринский В.И., 1978; Розенштраух Л.В., 1981; Crane-field ., 1975; Wit, Rosen ., 1983/. Менее изучены процессы прекращения фибрилляции желудочков сердца, несмотря на успешное применение электроимпульсной дефибрилляции в клинике. Технические трудности регистрации трансмембранных потенциалов при воздействии высоковольтных дефибриллирующих разрядов не позволили до настоящего времени детально исследовать поведение кардиомиоцитов в момент прекращения фибрилляции. Грозные последствия возникающей фибрилляции желудочков сердца человека во внебольничной обстановке обуславливают необходимость разработки мероприятий, повышающих способность сердца спонтанно дефибриллировать. Естественно, что разработка этих мероприятий будет эффективной в том случае, если она основана на точной оценке процессов, приводящих к фибрилляции и происходящих в момент прекращения фибрилляции желудочков сердца. С этой точки зрения перспективным и актуальным направлением для решения проблемы внезапной смерти является изучение механизмов спонтанного прекращения фибрилляции желудочков сердца в условиях, когда сердце полностью сохраняет все свои нейрогуморальные связи с целостным организмом.

Большинство теорий, объясняющих природу фибрилляции, основано на концепции синхритической организации сердечной ткани. Современные исследования показали высокую степень гетерогенности сердечной ткани /Румянцев П.И., 1982; Solberg et al ., 1979; Watanabe et al ., 1983/ и важную роль межклеточных образований в электрической сопряженности кардиомиоцитов /Косицкий Г.И. и соавт., 1972, 1979; де Мелло, 1980, 1988; Беркинблит М.Б. и соавт., 1981; Лукаускас Ф.Ф., 1983/. Отсюда возникает необходимость заново оценить механизмы возникновения фибрилляции как следствия нарушения функционального состояния межклеточных

образований, изучение роли нервных и гуморальных факторов в контроле межклеточного взаимодействия. В связи с тем, что в процессе индивидуального развития организмов происходят структурные изменения межклеточных образований /Румянцев П.П., 1982/ и изменяется уровень нейрогуморального контроля деятельности сердца /Аршавский И.А., 1982/, который, в свою очередь, неодинаков у различных видов животных, представляется весьма актуальным изучение процесса спонтанной дефибрилляции у животных различных видов в онтогенезе.

Фибрилляция желудочков сердца возникает под действием различных факторов, поэтому необходимым представляется проведение сравнительного исследования способности сердца спонтанно дефибриллировать на различных моделях. Особый интерес представляет исследование насосной функции сердца в постфибрилляторный период при спонтанно обратимой фибрилляции, т.к. возможное повреждающее действие дефибриллирующего разряда на миокард отсутствует.

Решение указанной проблемы тесно связано с разработкой новых измерительных устройств, способов исследования, предназначенных для скрининга новых лекарственных веществ.

Цель и задачи исследования. Основная цель настоящего исследования — изучение электрофизиологических механизмов возникновения, поддержания и спонтанного прекращения фибрилляции желудочков сердца при десинхронизирующих воздействиях различной этиологии у разных видов животных в процессе их индивидуального развития, а также исследование регуляторных воздействий, способствующих синхронизации возбуждения кардиомиоцитов. В связи с этим в работе были поставлены задачи:

1. Изучить трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов интактного сердца в норме и при десинхронизирующих воздействиях различной этиологии (электрический ток, аконитин, локальная ишемия, тотальная ишемия с последующей реперфузией, нарушение ионного градиента натрия, охлаждение организма).

2. Изучить возрастные характеристики трансмембранных потенциалов клеток интактного сердца зрелорождающих и незрелорождающих животных в норме и при десинхронизирующих воздействиях.

3. Исследовать факторы, способствующие или препятствующие спонтанному прекращению фибрилляции желудочков сердца (спонтанной синхронизации кардиомиоцитов).

4. Изучить электрическую и сократительную функции миокарда в постфибрилляторный период при многократно спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца.

5. Исследовать связь между структурно-функциональной организацией сердечной мышцы и динамикой фибрилляторного процесса.

Научная новизна. В результате проведенных исследований было установлено, что действие на сердце различных аритмогенных факторов (электрического тока, аконитина, ишемии, локальной или тотальной с последующей реперфузией, понижение внеклеточной концентрации натрия) сопровождается нарушением межкластерных взаимодействий в миокарде. Это характерно для всех видов исследованных животных, находящихся на различных стадиях индивидуального развития: от момента рождения до глубокой старости.

Установлена зависимость между характером электрической активности кардиомиоцитов при фибрилляции и расстоянием между ними у животных различных видов, что позволило обосновать гипотезу кластерного строения сердечной мышцы. Новые представления дают возможность объяснить причины асинхронного возбуждения и синхронизации возбуждения кардиомиоцитов при фибрилляции.

Выявлена связь между способностью сердца спонтанно дефибриллировать и уровнем развития межкластерных связей. Показано, что спонтанная синхронизация возбуждения кардиомиоцитов наиболее вероятна при хорошо развитых межкластерных связях, в то время как низкий уровень развития межкластерных связей препятствует спонтанной синхронизации возбуждения кардиомиоцитов и восстановлению нормального ритма сердца.

Показано, что параметры трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов интактного сердца определяются как работой ионных механизмов, так и эффективностью взаимодействия клеток между собой. Ухудшение взаимодействия приводит к замедлению фронта нарастания потенциала действия, формированию препотенциала, уменьшению величины потенциала покоя. Показано, что ухудшение электрической сопряженности кардиомиоцитов зоны ишемии интактного миокарда препятствует реализации механизма повторного возбуждения.

Показано значение низкой концентрации внеклеточного калия и высокой концентрации внеклеточного натрия в контроле электрической сопряженности кардиомиоцитов, предложен электрофизиологический механизм антиаритмического действия ионов натрия и АТФ при ишемических поражениях миокарда.

Впервые показана различная чувствительность клеток миокарда к изменению внеклеточной концентрации ионов натрия; полученные результаты позволили объяснить аритмогенный эффект антагониста кальция — верапамила.

Впервые проведено сравнительное исследование параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов интактного сердца у зрелорождающих и незрелорождающих животных в раннем онтогенезе. Показано, что у зрелорождающих животных эти параметры не изменяются в процессе индивидуального развития, в то время как у незрелорождающих в период созревания происходит их увеличение.

Впервые проведено сравнительное исследование сократительной функции миокарда и электрической активности кардиомиоцитов интактного сердца в постфибрилляторный период при спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца. Показано, что процесс восстановления имеет затухающий колебательный характер, индексы сократимости не изменяются.

Показано, что гипотермия не приводит к существенным изменениям и различиям в параметрах кардиомиоцитов различных отделов интактного сердца в широком диапазоне температур, не нарушает электрической сопряженности кардиомиоцитов у животных с хорошо развитыми межкластерными связями.

Усиление парасимпатического контроля в процессе индивидуального развития при снижении уровня симпатического контроля, повышении концентрации ацетилхолина в крови препятствует возникновению спонтанной обратимой дефибрилляции.

Обнаружен эффект торможения развития фибрилляторного процесса при стимуляции зон гипоталамуса, ответственных за активно-оборонительное поведение; показано быстрое развитие фибрилляторного процесса у животных с высокой скоростью обучения двигательным навыкам.

Научно-практическая значимость. Результаты проведенных исследований позволили раскрыть основные закономерности возникновения, протекания и спонтанного прекращения фибрилляторного процесса в интактном сердце различных видов животных, находящихся на разных этапах индивидуального развития. Это дало возможность выдвинуть и обосновать гипотезу о ведущей роли нарушения межкластерных связей в процессах десинхронизации и синхронизации возбуждения кардиомиоцитов. Представленные доказательства о тесной связи способности сердца

спонтанно дефибриллировать с уровнем развития и функционирования межкластерных связей — определяют новое направление борьбы с внезапной смертью путем целенаправленного воздействия на межкластерные связи.

Результаты экспериментальных исследований используются при математической обработке данных многоканального отведения электрограмм с поверхности миокарда в лаборатории электрофизиологии и стимуляции органов ЦНИИ Каунасского медицинского института /Акт о внедрении от 2 октября 1985 г./.

Примененные в работе методы оценки степени нарушения функции межкластерных связей по характеру электрической активности кардиомиоцитов интактного сердца используются в научных исследованиях кафедры биохимии Воронежского медицинского института им. Н.Н. Бурденко /Акт о внедрении от 22 октября 1985 г./.

В процессе работы была разработана схема и изготовлены образцы универсального усилителя для микроэлектродных исследований с автоматической компенсацией емкости, эффективной защитой входа усилителя от высоких напряжений, которые нашли применение в лаборатории электрофизиологии и стимуляции органов ЦНИИ Каунасского медицинского института /Акт о внедрении от 2 октября 1985 г./, в лаборатории сравнительной кардиологии Института биологии Коми филиала АН СССР /г. Сыктывкар. — Акт о внедрении от 25 ноября 1985 г./, Для согласования высокого сопротивления микроэлектродов с регистрирующими устройствами разработана схема повторителя напряжения /Рац. предложение отрас. знач. МЗ РСФСР, № 0-704 от 20 января 1978г./

Разработано "Устройство для регистрации биопотенциалов при электростимуляции" /А.с. СССР № 1287841/, которое позволяет одновременно стимулировать клетку и регистрировать сдвиг потенциала через один микроэлектрод. Устройство может быть использовано при работе на высокоподвижных живых объектах, например, сердце, мозге и т.п. Устройство используется в экспериментальной работе на кафедре нормальной физиологии 2-го МОЛПИ им. Н.И. Пирогова.

Предложен "Способ моделирования сердечных аритмий" /заявка на изобр. Полож. реш. Госкомитета СССР по делам изобр. и отк. при Совете Министров СССР № 4287634/28-14 от 29 октября 1987 г./ Указанный способ может быть использован при изучении роли центральной нервной системы в механизмах нарушения ритма сердца.

Разработанные методы оценки способности сердца спонтанно дефибриллировать позволяют существенно сократить время исследования и число животных, необходимых для экспериментальной работы при поиске новых лекарственных веществ, обладающих кардиотропным действием. Результаты экспериментально-теоретических разработок отражены в лекционных курсах на кафедре нормальной физиологии Кубанского медицинского института им.Красной Армии /г.Краснодар - Акт о внедрении от 12 октября 1985г./, на кафедре нормальной физиологии 2-го МОЛГМИ им.Н.И.Пирогова.

Основные положения, которые выносятся на защиту:

1.Теоретический подход, согласно которому фибрилляция желудочков сердца рассматривается как форма нарушения функции вставочных дисков, обеспечивающих клеточное и межкластерное взаимодействие. Этот подход позволяет выяснить принципиальные возможности спонтанной дефибрилляции желудочков сердца.

2.Возникновение фибрилляции при действии аритмогенных факторов различной этиологии связано с нарушением межкластерного взаимодействия в сердце различных видов животных, находящихся на разных этапах индивидуального развития и это находит свое отражение в однотипных изменениях трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов: уменьшении мембранного потенциала, формировании препотенциала, асинхронном возбуждении клеток миокарда.

3.В условиях целостного организма реализуются три основные формы фибрилляции желудочков сердца. Воздействия на электрическую сопряженность клеток сердца позволяют переводить одну форму фибрилляции в другую.

4.Спонтанное прекращение фибрилляции желудочков сопровождается гиперполяризацией клеточных мембран до исходного уровня, синхронизацией кардиомиоцитов. При многократно спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца сократительная функция желудочков изменяется незначительно.

5.Возможность спонтанной синхронизации кардиомиоцитов интактного сердца определяется структурными особенностями межклеточных образований в сердечной мышце различных животных и/или уровнем парасимпатического контроля деятельности сердца, а также ионными градиентами натрия и кальция. Низкая плотность эффективных контактных образований, повышение внутриклеточной концентрации натрия и кальция, усиление парасимпа-

тических воздействий на сердце — уменьшает вероятность возникновения режима спонтанно обратимой фибрилляции желудочков. Напротив, устранение или уменьшение парасимпатического контроля деятельности сердца, повышение внеклеточной концентрации натрия (воздействие на натрий-кальциевый обменный механизм) способствует прекращению фибрилляции.

6. Глубокое общее охлаждение организма не оказывает существенного влияния на параметры трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов интактного сердца в широком диапазоне температур.

Апробация работы и публикации по теме диссертации.
Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Всесоюзных и Международных конференциях, съездах и симпозиумах, на заседаниях Московского физиологического общества, в том числе: на заседаниях секции экспериментальной кардиологии Московского физиологического общества (1976, 1979, 1984–1987 г.г.), на XXII Физиологическом Конгрессе (Париж, 1977), на X Конгрессе Международного общества по изучению сердца (Москва, 1980), на XIII Всесоюзном съезде физиологов (Алма-Ата, 1979), на XV Всесоюзном съезде физиологов (Киев, 1987), на Всесоюзной школе по физиологии и биофизике миокарда (Свердловск, 1977, 1981), на У Всесоюзном совещании по проблеме "Гистогематические барьеры" (Москва, 1978), на Международных симпозиумах по сравнительной электрокардиологии (Сыктывкар, 1979, 1985), на Международном симпозиуме стран СЭВ по проблеме "Внезапная смерть" (Секерфехерварош, ВНР, 1981), на VI Всесоюзной конференции по экологической физиологии (Сыктывкар, 1982), на II Всесоюзном симпозиуме по физиологии и патофизиологии сердца и коронарного кровообращения (Киев, 1987), на II Всесоюзном симпозиуме "Электрогенераторы. Модели и приложения" (Пущино-на-Оке, 1987), на конференции ЦНИЛ Каунасского медицинского института (Каунас, 1985), а также неоднократно на заседаниях кафедры нормальной физиологии и физиологического отдела МЛК 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова.

По материалам диссертации опубликовано 37 работ. Из научных работ, выполненных в соавторстве, в диссертацию включены материалы, полученные лично автором.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения (3 раздела, 8 глав).

заклучения и выводов, которые изложены на 279 страницах машинописного текста, включая 107 рисунков, II таблиц, списка литературы, содержащего 225 названий работ отечественных и 306 иностранных авторов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задач исследования были проведены опыты на следующих видах животных: лягушки, морские свинки, крысы, кролики, кошки, собаки, голуби, куры, петухи. Часть опытов проведена на животных в возрасте от 4 часов до I месяца. Всего проведено 582 опыта на интактном сердце и 63 опыта на изолированном сердце.

Все острые опыты проведены под гексеналовым или комбинированным эфир-гексеналовым наркозом. Водный 5% раствор гексенала вводили внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг веса взрослым млекопитающим, 40 мг/кг веса - новорожденным и 80 мг/кг веса - птицам. В опытах с гипотермией использовали д-тубокурарин в дозе 5 мг/кг веса животного. Под наркозом проводили трахеостомию и животных переводили на искусственное дыхание. В качестве дыхательного аппарата использовали АИД-2. Животное фиксировали на операционном столике с электроподогревом. После вскрытия грудной клетки сердце освобождали от перикарда. Обнаженная поверхность сердца на протяжении всего опыта непрерывно орошалась теплым раствором Рингер-Локка.

Изолированное сердце крыс перфузировали по Лангендорфу теплым/37°C/ оксигенированным физиологическим раствором следующего состава (в мм): NaCl - 140; KCl - 3; CaCl₂ - 2,25; MgCl₂ - 1,0; NaHCO₃ - 2,0; глюкоза - II; трис - HCl - 2,0; pH - 7,4. Перфузионное давление - 90 см вод.ст. Скорость перфузии составляла 6-8 мл/мин. в зависимости от частоты сердцебиений. В части опытов сердце крыс перфузировали растворами, содержащими пониженное до 30 мм NaCl, с заменой остального количества сахарозой для поддержания осмолярности. В другой части опытов перфузию сердца осуществляли растворами с избыточным, до 200 мм, хлорида натрия. Поступление нового раствора в сердце происходило не позднее 15-20 с после смены раствора. Перфузию изолированного сердца лягушек осуществляли через заднюю полую вену; отток происходил по одной из дуг аорты, в которой, для создания сопротивления оттоку устанавливали дроссель. Для перфузии использовали раствор следующие-

го состава (в мм): NaCl — 103; KCl — 1,5; CaCl_2 — 1,25; MgCl_2 — 2,0; Гипонатриевый раствор содержал 50 мм хлорида натрия с заменой остального количества сахарозой.

Электрическую активность кардиомиоцитов интактного сердца регистрировали стеклянными "плавающими микроэлектродами", заполненными 3 М раствором хлорида калия. Сопротивление постоянному току составляло 30–40 Мом. Со входом предусилителей микроэлектроды соединяли с помощью платиново-иридиевой проволоки диаметром 0,1 мм. В качестве предусилителей использовали оригинальные предусилители (Бондарев А.П. и соавт., 1980), имеющие автоматическую компенсацию входной емкости с полосой пропускания от 0 до 250 кГц (неравномерность — 3дБ), а также предусилители на операционных усилителях (Кобрин В.И., 1978). В качестве регистрирующей аппаратуры использовали фоторегистраторы следующих типов: "Disa Indicator" (Дания), MG-23 (ВНР), ВЭК-4М; восьмиканальный регистратор "Mingograph-81" (Швеция). Одновременно с записью трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во втором стандартном отведении. В части опытов синхронно с регистрацией электрической активности сердца регистрировали внутрижелудочковое давление с помощью трансмурального зонда диаметром 1 мм и электроманометра типа ЕМТ-35 фирмы "Elema-Siemens", а также первую производную внутрижелудочкового давления.

Для раздражения сердца и нервных структур использовали электростимуляторы типа ЭСД-2 с трансформаторным выходом и СТ-21 (ВНР). Для подачи раздражающих стимулов на сердце использовали коаксиальный электрод типа ТЕ-1 (ВНР) с сечением $0,3 \text{ мм}^2$ или биполярные серебряные электроды с межэлектродным расстоянием 2,5 мм и сечением $0,2 \text{ мм}^2$. Для раздражения нервов использовали биполярные серебряные электроды с межэлектродным расстоянием 5 мм, для раздражения ядер гипоталамуса — биполярные никромовые электроды в стеклянной изоляции диаметром 0,1 мм.

Фибрилляцию сердца вызывали: А. подачей на левый желудочек сердца серии импульсов прямоугольной формы длительностью от 1 до 4 с, длительность импульса — 2 мс, частота — 50 гц, амплитуда варьировала от 1,5 до 10 вольт, в части опытов с гипотермией достигая 200 в. Для кардиосинхронизированного раздражения сердца использовали одиночный прямоугольный им-

пульс длительностью 2,5 мс, амплитудой от 2 до 7 вольт.

Б. Аппликацией кристаллика аконитина на переднюю поверхность левого желудочка или внутрибрюшинным введением водного раствора аконитина в дозе 150 мкг/кг. В. Перфузией сердца гипонатриевым раствором. Г. Реперфузией изолированного сердца после 20-минутной тотальной ишемии.

Для раздражения ядер гипоталамуса использовали пачки импульсов продолжительностью от 100 до 500 мс, длительность импульса — 2 мс, частота импульсов — 40 гц, величина тока — 80 мка, длительность стимуляции — до 2 часов. Для раздражения нервов применяли прямоугольные импульсы длительностью 2,5 мс, частотой — 25–30 гц, амплитудой — 1,5–4 вольта, продолжительность стимуляции 2–5 с.

При обработке рассчитывали следующие параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС), величину потенциала покоя (ПП), потенциала действия (ПД), длительность ПД на уровне 80% реполяризации, рассогласование возбуждения кардиомиоцитов определяли по формированию препотенциала и временной разности начала ПД. Результаты статистически обработаны согласно методам Ашмарина И.П. и соавт. (1971). Достоверность различия определялась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Трансмембранные потенциалы и асинхронное возбуждение кардиомиоцитов интактного сердца в раннем постнатальном периоде

При выполнении данной части работы были проведены эксперименты на 42 морских свинках, 19 кошках, 6 собаках и 43 петухах. Всего в эксперименте использовано 110 животных. Измерение параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов интактного сердца зрелорождающих животных (морские свинки, петухи) и незрелорождающих животных (кошки, собаки) показало, что у зрелорождающих животных величина ПП и ПД выше, чем у незрелорождающих и в раннем онтогенезе не изменяется, в то время как у незрелорождающих отмечается увеличение ПП и ПД после прозревания (Табл. I).

Можно думать, что у незрелорождающих животных совершенствование механизмов электрогенеза, ответственных за генерацию ПП, продолжается некоторое время после рождения, причем момент прозревания является переломным, "критическим".

Таблица I

Параметры трансмембранных потенциалов клеток сократительно-го миокарда желудочков интактного сердца различных животных в раннем постнатальном периоде

Вид животного	! III, мВ	! IV, мВ	! ДПД ₈₀ , мс
<u>Возраст I день</u>			
1. морская свинка	-89,5±1,8	107,3±3,4	157,1±2,9
2. петух	-83,4±5,6	97,7±6,2	149,4±15,2
3. кошка	-77,3±2,2	88,1±2,7 ^x	204,4±10,6
4. собака	-79,1±3,4	84,2±7,1 ^x	161,3±2,5
<u>Возраст 14-17 дней</u>			
5. морская свинка	-89,6±2,1	106,9±2,8	161,3±2,5
6. петух	-84,3±3,2	98,7±5,1	150,5±16,7
7. кошка	-85,6±4,1	101,1±3,5 ^x	186,3±4,9

^x - разница статистически достоверна

В ответ на раздражение сердца новорожденных животных одиночным кардиосинхронизированным сверхпороговым стимулом (2,5 порога) возникал одиночный экстрасистолический потенциал. Нанесение на сердце новорожденных животных серии сверхпороговых стимулов приводило к однотипной реакции клеток сократительного миокарда; в исследуемых клетках возникала деполяризация клеточных мембран для морских свинок - $27,8 \pm 4,9$ мВ ($n = 28$), для кошек - $18,1 \pm 3,9$ мВ ($n = 27$), для собак - $17,2 \pm 4,6$ мВ ($n = 14$), для петухов - $19,8 \pm 2,7$ мВ ($n = 193$). На фоне деполяризованных клеточных мембран в исследуемых клетках возникали потенциалы действия различной конфигурации и амплитуды. Продолжительность периода асинхронного возбуждения клеток сократительного миокарда, как правило, равнялась продолжительности действия электрического тока. Прекращение действия аритмогенного раздражителя приводило к восстановлению нормального сердечного ритма. У кошек после прозревания (на 16-18 день), у петухов на 12-14 день жизни продолжительность периода асинхронного возбуждения значительно увеличилась (Рис. I).

Уменьшение способности сердца спонтанно дефибриллировать после прозревания и формирования целенаправленной двигательной активности может быть связано с усилением парасимпатического контроля деятельности сердца.

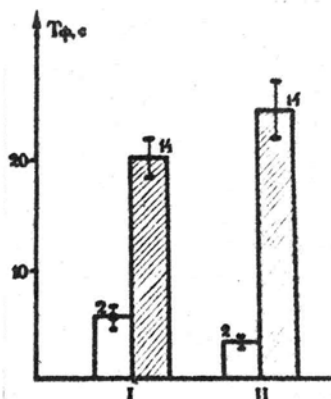


Рис. I. Продолжительность периода спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца в возрасте 2 дня и 14 дней (I-кошки; II-петухи)

Об этом свидетельствует увеличение ПШ и ПД кардиомиоцитов незрелорождающих животных после прозревания. По мнению N. Sperelakis (1988) увеличение парасимпатического воздействия на сердце повышает ПШ . В наших опытах введение ацетилхолина (АХ) новорожденным морским свинкам приводило к достоверному увеличению ПШ с $89,5 \pm 1,8$ мВ до $99,3 \pm 2,4$ мВ и ПД с $107,3 \pm 3,4$ мВ до $128,2 \pm 4,8$ мВ ($p > 0,01$).

В опытах на новорожденных животных дополнительное введение АХ в кровеносное русло в дозе 10^{-7} М на животное после аппликации аконитина и возникновения тахисистолии немедленно приводило к возникновению спонтанно необратимой фибрилляции желудочков, вместо спонтанно обратимой в контроле.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что сократительный миокард желудочков сердца новорожденных животных чувствителен к ацетилхолину и, по-видимому, неспецифически увеличивает проницаемость клеточной мембраны для всех ионов. Усиление парасимпатического контроля деятельности сердца переводит режим фибрилляции из одной формы в другую: в сердце возникает режим стойкой спонтанно обратимой или необратимой фибрилляции желудочков.

2. Трансмембранные потенциалы и асинхронное возбуждение кардиомиоцитов интактного сердца взрослых животных

В данной части исследования проведено 63 острых опыта на морских свинках, 25 опытов на крысах, 35 опытов на голубях и 20 опытов на петухах и курах (всего использовано 108 животных).

В контроле параметры трансмембранных потенциалов клеток сократительного миокарда сердца исследованных видов животных достоверно не отличаются друг от друга. Нанесение раздражения на сердце животных приводит к однотипной реакции: возникала деполяризация клеточной мембраны, на фоне которой в исследуе-

мых клетках асинхронно возникали ПД. Однако, динамика электрической активности при фибрилляции желудочков и исход фибрилляции оказались видоспецифичными. У морских свинок, как правило, фибрилляция желудочков сердца была всегда спонтанно обратима (Рис.2). Прекращение фибрилляции сопровождалось

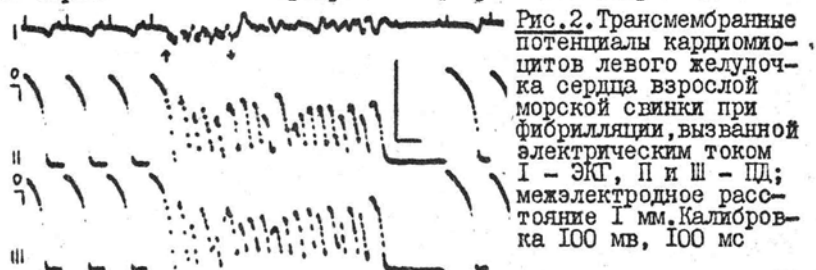


Рис.2. Трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов левого желудочка сердца взрослой морской свинки при фибрилляции, вызванной электрическим током I - ЭКГ, II и III - ПД; межэлектродное расстояние I мм. Калибровка 100 мВ, 100 мс

гиперполяризацией клеточных мембран до контрольных значений, после чего возникала кратковременная асистолия и восстанавливался нормальный ритм сердца. У крыс в 72% случаев в ответ на одиночный пороговый стимул сердце отвечало одиночной экстрасистолой, в остальных случаях возникал стойкий пароксизм спонтанно обратимой фибрилляции желудочков. По определению Lowy a. Verrier (1976) первая группа животных имела "электрически стабильное сердце", а вторая - "электрически нестабильное" сердце. У голубей и петухов во всех случаях фибрилляция желудочков была спонтанно необратима, в то время как у кур такая форма фибрилляции встречалась в 70% опытов. При регистрации электрической активности было установлено следующее: 1) У млекопитающих во время фибрилляции в большом количестве возникали низкоамплитудные потенциалы действия, причем их можно было регистрировать в течение длительного времени. У птиц низкоамплитудные потенциалы действия регистрировали только в течение I-ой минуты от начала фибрилляции, в дальнейшем частота низкоамплитудных ПД резко уменьшалась. 2) При регистрации электрической активности кардиомиоцитов двумя микроэлектродами у всех видов животных была выявлена фрагментация возбуждения исследуемых клеток при фибрилляции, причем клетки возбуждались синхронно, если расстояние между ними не превышало I мм; при увеличении расстояния свыше I,5 мм отмечали полное рассогласование возбуждения кардиомиоцитов. 3) Параметры ПД и ПП кардиомиоцитов предсердий и синусного узла в процессе фибрилляции желудочков и прекраще-

нии фибрилляции существенно не изменялись.

На Рис.3 рассмотрены вероятные механизмы возникновения асинхронного возбуждения клеток миокарда, потенциалов различной конфигурации и амплитуды. Согласно литературным данным 7-10 клеток сократительного миокарда образуют группы (кластеры), окруженные общей базальной мембраной (Dewey., 1969; Румянцев П.П., 1982), при этом внутрикластерные контакты хорошо развиты у всех видов животных, а межкластерные связи видоспецифичны. Отмечено, что у птиц, по сравнению с млекопитающими, межкластерные связи слабо выражены. Такие структурные различия могут определять особенности распространения волны возбуждения в миокарде различных видов животных при фибрилляции. В случае прохождения волны I через кластер "а" в исследуемых клетках возникают высокоамплитудные ПД, в остальных случаях - волны 2 и 3 - только электротонические сдвиги, амплитуда которых зависит от расстояния прохождения волны от исследуемой клетки. Низкая эффективность межкластерных связей обуславливает малое количество низкоамплитудных потенциалов (в сердце птиц) и уменьшает вероятность спонтанной синхронизации возбуждения кардиомиоцитов. Воздействия на это звено позволят изменять динамику фибрилляторного процесса.

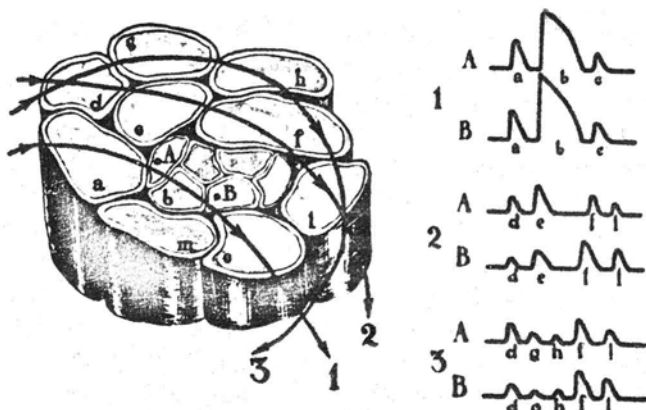


Рис.3. Схема кластерной структуры миокарда и электрическая активность клеток сердца при фибрилляции

3. Препотенциалы клеток сократительного миокарда

В 35 острых опытах на животных (23 опыта на взрослых морских свинках и 12 опытов на голубях) изучали трансмембранные потенциалы клеток сократительного миокарда желудочков, расположенных в пограничной зоне ишемии с интактным миокардом. По мере развития ишемии на фронте нарастания потенциала действия формировался препотенциал, который совпадал по времени возникновения с ПД клетки интактной зоны, т.е. являлся электротоническим потенциалом. Одновременно отмечалась редукция фазы плато. Уменьшение амплитуды ПД и укорочение длительности ПД свидетельствовало о том, что в клетках зоны ишемии происходило угнетение быстро входящего тока, а также медленного натрий-кальциевого тока (Ходоров Б.И., 1975; Irisawa ., 1984). В то же время величина потенциала покоя клеток сократительного миокарда зоны ишемии оказалась более стабильной (Табл.2).

Таблица 2

Изменение параметров трансмембранных потенциалов клеток ишемизированной зоны в зависимости от продолжительности ишемии

Время, мин.	! Потенциал по-! ! коя, мВ (n = 21)	! Потенциал дей-! ! ствия, мВ (n = 21)	Овершут мВ (n = 21)
Контроль	-90,9 ± 2,2	105,4 ± 2,7	14,5
3-я минута	-90,8 ± 2,8	105,1 ± 4,0	14,3
12-я минута	-88,4 ± 1,5	99,2 ± 2,6	10,8
25-я минута ^x	-81,7 ± 1,9	84,7 ± 1,4	3,0

^x - разница статистически достоверна

Согласно данным Akiyama (1980), полученным в опытах на полоске сердечной мышцы, в условиях имитирующих острый инфаркт миокарда, потенциал покоя исследуемых клеток быстро снижался. Можно думать, что в интактном миокарде существуют механизмы, стабилизирующие мембранный потенциал пораженных клеток. По мнению Ф.Ф.Букаускаса (1982) существует возможность обмена между клетками интактного и поврежденного миокарда, и это дает возможность, до определенной степени, поддерживать потенциал покоя поврежденных клеток.

ПД клетки зоны ишемии заканчивался позже, чем ПД клетки интактной зоны примерно на 70-90 мс, однако эта дисперсия

процессов реполяризации не приводила к реализации механизма повторного возбуждения по Sano and Sawanobory (1971). По нашему мнению, реализация этого механизма в реальном миокарде возможна тогда, когда имеется хорошее взаимодействие между клетками. В то же время, различие в параметрах трансмембранных потенциалов возникает при нарушении этого взаимодействия, в противном случае происходило бы выравнивание параметров потенциала действия (Беркинблит М.Б. и соавт., 1976, 1981). Таким образом, нарушение взаимодействия при ишемии может выступать как фактор, предотвращающий возникновение повторного возбуждения.

Одновременная регистрация внутрижелудочкового давления и трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов при ишемии позволила показать, что одной из причин возникновения альтернативной силы сокращения (альтернирующего пульса) являлось выключение части клеток сократительного миокарда из процесса сокращения.

Продолжительность периода спонтанно обратимой фибрилляции при ишемии увеличивалась ($p < 0,05$) и появлялось большое количество низкоамплитудных потенциалов при регистрации активности клеток зоны ишемии, по сравнению с электрической активностью клеток интактной зоны.

Известно, что при ишемии клетки миокарда теряют калий (Векслер В.И., 1979; Райскина М.Е., 1980; Friedrich et al., 1981). В наших опытах повышение внеклеточного калия при введении его в кровеносное русло интактному животному приводило к кратковременной деполяризации клеточных мембран, появлению препотенциалов и низкоамплитудных потенциалов. Через 30-40 с происходит восстановление трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов за счет включения механизмов выведения калия из организма (Наточин Ю.Б., 1980).

Пропранолол (индерал) стимулировал появление препотенциалов при фибрилляции вследствие замедления нарастания фронта потенциала действия клеток сократительного миокарда.

Таким образом, одной из причин появления препотенциалов в клетках сократительного миокарда при ишемии являлось нарушение проведения возбуждения, которое может быть связано с повышением внеклеточной концентрации калия.

В связи с тем, что одной из наиболее типичных характеристик фибрилляторного процесса является деполяризация

клеточных мембран, при которой происходит частичная или полная инактивация быстрого натриевого тока (Ходоров Б.И., 1975; Iri-sawa ., 1984), представляло интерес исследовать фибрилляторный процесс при нарушениях натриевого и кальциевого ионных градиентов.

4. Роль натрия и кальция в процессах десинхронизации и синхронизации возбуждения кардиомиоцитов

В этой части исследования проведено 23 острых опыта на крысах и 63 опыта на изолированных сердцах, из них 55 на сердцах крыс и 8 на сердце лягушки.

В первой группе экспериментов на 23 крысах изучали действие блокатора медленных каналов верапамила (изоптина) на спонтанное прекращение фибрилляции желудочков сердца крысы. В контроле нанесение одиночного кардиосинхронизированного электрического импульса в уязвимую фазу сердечного цикла приводило в 18 опытах из 23 к появлению одиночной экстрасистолы, в остальных случаях возникала продолжительная спонтанно обратимая фибрилляция желудочков. Введение верапамила в дозе 2 мг/кг веса и последующее нанесение раздражения у первых 18 животных приводило к возникновению длительного пароксизма спонтанно обратимой фибрилляции желудочков (до 3-х минут); в то же время введение того же количества верапамила оставшимся 5 крысам оказывало обычный антиаритмический эффект. Электрическая активность кардиомиоцитов при фибрилляции желудочков на фоне введения верапамила характеризовалась деполяризацией клеточных мембран на 10-15 мВ вместо 30-35 мВ в контроле, при этом в исследуемых клетках возникали потенциалы действия одинаковой конфигурации и амплитуды. Прекращение фибрилляции сопровождалось относительной гиперполяризацией клеточных мембран и восстановлением нормального ритма сердца. Таким образом, введение блокаторов медленных каналов животным с "электрически стабильным сердцем" приводило к возникновению фибрилляции, причем способность сердца спонтанно дефибрилировать уменьшалась. Если верапамил вводился животным с "электрически нестабильным сердцем", то наблюдался обычный антиаритмический эффект. Можно думать, что обнаруженные явления определяются неодинаковым вкладом медленных токов натрия, кальция в суммарный натрий-кальциевый ток у различных животных, как предполагал Ходоров Б.И. (1975).

Для проверки этого предположения мы провели специальные эксперименты, в которых перфузия сердца крысы раствором, содержащим 30 мМ хлорида натрия приводила к различным реакциям кардиомиоцитов. У 85% в исследуемых клетках происходило понижение амплитуды ПД до $60,3 \pm 4,5$ мВ ($p < 0,01$), укорочение продолжительности ПД до 40 ± 5 мс ($p < 0,01$), формировался препотенциал на восходящей фазе ПД, после чего возникала фибрилляция желудочков сердца. У 12% кардиомиоцитов амплитудные характеристики существенно не изменялись: наиболее выраженные изменения определялись во время реполяризации, которая значительно замедлялась. У 3% клеток происходило острое уменьшение амплитуды ПД практически до нуля. Таким образом, одной из причин возникновения фибрилляции желудочков при изменении внеклеточной концентрации натрия являлись различная чувствительность клеток сократительного миокарда к изменению внеклеточной концентрации натрия. Устойчивость некоторых клеток сердца к уменьшению концентрации внеклеточного натрия свидетельствовала о том, что не у всех клеток генерация ПД осуществлялась острым натриевым током.

Известно, что восстановление кровотока после ишемии очень часто сопровождается возникновением фибрилляции желудочков (Corr et al., 1979; Fujimoto et al., 1983). Полагают, что это связано с поступлением большого количества кальция в клетку вследствие высокой проницаемости клеточных мембран для кальция при ишемии (Naylor., 1981).

В наших опытах 20-минутная ишемия, вызванная прекращением перфузии приводила к достоверным ($p < 0,01$) изменениям ПД и ПД. Перфузия сердца раствором нормального состава в 100% случаев приводила к фибрилляции желудочков. Перфузия сердца раствором, содержащим 200 мМ хлорида натрия предотвращала возникновение фибрилляции желудочков, при этом происходило восстановление параметров трансмембранных потенциалов до контрольных значений, однако, продолжительность ПД оставалась уменьшенной ($p < 0,01$). Перфузия сердца гипернатриевым раствором без предварительной ишемии достоверно изменяла только продолжительность ПД ($p < 0,01$, Табл.3). Обнаруженные эффекты действия повышенной концентрацией натрия во внеклеточной среде, могут быть связаны с конкурентным торможением поступления ионов кальция внутрь кардиомиоцитов,

18

Таблица 3

Трансмембранные потенциалы клеток сократительного миокарда желудочков изолированного сердца крысы до и после 20 минут ишемии и при перфузии сердца растворами, содержащими 200 мМ хлорида натрия или 200 мкМ АТФ

	! III, мВ	! ПД, мВ	! ДПД ₈₀ , мс	! Ритм сердца гц
Контроль	-8I, I±I, I	IO4, I±4, 3	36, 6±2, 4	4, 3±0, 3
Ишемия	-67, 0±3, 2	75, 2±2, 9	-	неритмич.
Гипер Na + норма	-78, 3±2, 7	IO8, 0±I, 8	I4, 2±2, 4 ^x	4, 4±0, 5
Гипер Na + ишемия	-79, 2±2, 3	IO7, 3±4, 4	I4, 0±3, 8 ^x	4, 3±0, 5
АТФ + норма	-76, 4±2, I	97, 8±2, 9	25, 9±2, 0 ^x	I, 7±0, 3
АТФ+ишемия	-74, I±3, 7	85, 5±4, 4 ^x	24, 7±2, 8 ^x	5, 3±0, 4

^x — разница статистически достоверна

а также активацией натрий-калиевой АТФ-азы, при этом происходит укорочение ПД и восстановление амплитуды ПД и III.

Известно, что при ишемии в оттекающем перфузате обнаружили большое количество продуктов метаболизма АТФ — аденозина, АМФ и т.д. (Dennis et al., 1979). Можно думать, что такое перераспределение нуклеотидов имеет существенное значение в возникновении фибрилляции желудочков, а повышение концентрации адениннуклеотидов может оказать противофибрилляторный эффект. В наших опытах перфузия интактного сердца раствором, содержащим 200 мкМ АТФ привела к недостоверному уменьшению величины III и ПД ($p > 0,05$; Табл.3), в то же время продолжительность ПД достоверно уменьшилась ($p < 0,01$) при одновременно выраженном замедлении ритма сердца. Реперфузия сердца этим же раствором после предварительной ишемии привела к восстановлению параметров III и ПД, однако амплитуда ПД и длительность ПД оставались уменьшены ($p < 0,05$; Табл.3), в то время как частота сердцебиений превышала контрольные значения. Фибрилляция желудочков в этих условиях не возникала. Действие растворов, содержащих АТФ оказалось аналогичным действию гипернатриевых растворов. Можно думать, что препараты, которые активируют натрий-кальцевую АТФ-азу или оказывают конкурентное торможение поступлению ионов кальция в клетку, будут обладать противофибрилляторным эффектом. Допол-

нительные подтверждения этому были получены в опытах на изолированных сердцах крыс при реперфузии после ишемии раствором, который содержал 200 мкМ АТФ и 10^{-5} М/л оубаина. При этом произошло уменьшение параметров ПП и ПД на 4–6 мВ ($p > 0,05$), противофибрилляторный эффект был получен в двух опытах из восьми.

Перфузия гипонатриевым раствором сердца лягушки приводила к увеличению силы сокращения на 300–400% с последующей фрагментацией электрической и механической активности, после чего возникала фибрилляция желудочка.

Таким образом, у теплокровных и холоднокровных животных понижение концентрации внеклеточного натрия приводило к неоднородному повышению внутриклеточной концентрации кальция и, следовательно, разобщению электрической сопряженности клеток миокарда и фибрилляции желудочков сердца. Напротив, активация натрий-калиевой АТФ-азы, конкурентное торможение поступления кальция внутрь кардиомиоцитов, воздействия на натрий-кальциевый механизм оказали противофибрилляторный эффект. Стабилизация параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов ишемизированного миокарда под влиянием гипернатриевых растворов уменьшала электрическую гетерогенность сердечной ткани.

Сходные результаты, полученные в опытах на холоднокровных и теплокровных животных, указывают на важную роль натрий-кальциевого механизма в контроле электрической сопряженности кардиомиоцитов.

5. Фибрилляция и спонтанная дефибрилляция сердца в условиях глубокого охлаждения организма

Известно, что понижение температуры до 26–28°C может привести к фибрилляции желудочков (Покровский В.М. и соавт., 1984). В то же время, процесс спонтанной дефибрилляции в условиях пониженной температуры тела и сердца не исследован. В наших опытах на морских свинках (16 опытов) и кроликах (15 опытов) производили глубокое охлаждение животных в ванне с водой и льдом, при этом ни в одном опыте фибрилляция желудочков не возникала. При температуре 15–16°C у морских свинок и при температуре 12°C у кроликов происходила асистолия желудочков. До 20°C величина потенциала покоя достоверно не изменялась, в то время как амплитуда ПД уменьшалась. За счет

этого снижен и овершут. Увеличение продолжительности ПД связано с замедлением ритма сердца (Табл.4).

Таблица 4

Параметры трансмембранных потенциалов при гипотермии

Тем- пер.!	ПД, мВ	!	ПД, мВ	!	ДПД ₈₀ мс	!	Овершут мВ	!	Ритм Гц
37°	-92,1 ± 2,4		107,1 ± 2,3		168 ± 4		15		3,2
30°	-90,8 ± 2,8		98,2 ± 4,7		252 ± 1		7,4		1,8
25°	-88,8 ± 3,1		92,3 ± 3,6		336 ± 6		3,5		0,8
20°	-87,1 ± 2,7		90,9 ± 2,4 ^x		680 ± 20		3,8		0,3
17°	-65,8 ± 4,6 ^x		66,7 ± 2,0 ^x		800 ± 80		0,9		отдель- ные ПД

^x — разница статистически достоверна

Сравнительное исследование параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов левого и правого желудочков показало, что различия появлялись при температуре 18–20°, причем более выраженные изменения отмечались в клетках правого желудочка. По-видимому, это связано с тем, что в правый желудочек притекает более холодная крови, чем в левый. С понижением температуры происходило повышение порога фибрилляции (Рис.4).

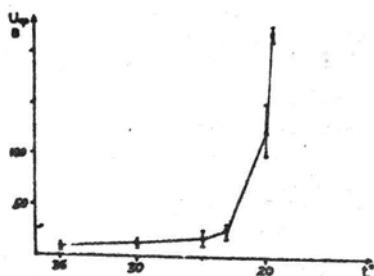


Рис.4. Зависимость порогового значения раздражающего стимула от температуры тела (морская свинка)

исследуемых клетках, также как и в контроле, возникали потенциалы различной конфигурации и амплитуды. Однако, частота их возникновения была ниже, при этом деполяризация клеточных мембран не превышала 5–7 мВ при температуре 25°C (в контроле 30–35 мВ). Восстановление нормального ритма сопровождалось длительной преавтоматической паузой до 10–15 с, что связано

Таким образом, одной из причин отсутствия возникновения фибрилляции желудочков при гипотермии в наших опытах являлось понижение возбудимости сердечной мышцы, несмотря на то, что в сердце возникала электрофизиологическая неоднородность. В то же время нанесение сверхпорогового раздражения приводило к фибрилляции желудочков, при этом в

с пониженной функцией синусного узла при низкой температуре (Покровский В.М. и соавт., 1984). Необходимо отметить, что в опытах с глубоким охлаждением мы не обнаружили препотенциалов на фронте нарастания ПД во всем диапазоне исследованных температур. При согревании животных может возникать спонтанная фибрилляция желудочков при сохраненной функции синусного узла.

6. Трансмембранные потенциалы кардиомиоцитов и сократительная функция интактного сердца при спонтанной дефибрилляции

В данной части исследований (82 острых опыта) изучались параметры трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов в динамике восстановления нормальной работы сердца после спонтанно обратимой фибрилляции желудочков (Табл. 5).

Таблица 5

Величина ПП в контроле и в динамике фибрилляции у различных животных

Вид животного	ПП, мВ контроль	Деполаризация в мВ, начало фибрилляции	Деполаризация в мВ, конец фибрилляции
Морская свинка (взрослая) (n = 64)	$-91,2 \pm 2,1$	$31,1 \pm 1,9$	$15,7 \pm 1,1^x$
Морская свинка (новорожденная) (n = 28)	$-89,5 \pm 1,8$	$27,4 \pm 4,9$	$26,2 \pm 2,2$
Крыса (взрослая) (n = 40)	$-89,6 \pm 3,7$	$32,4 \pm 4,6$ /ЭСС/ $38,1 \pm 3,9$ /ЭНСС/	$31,6 \pm 4,9$ $22,3 \pm 2,4^x$
Щенки (новорожденные) (n = 8)	$-78,6 \pm 3,1$	$17,2 \pm 4,5$	$14,5 \pm 6,1$
Котята (новорожденные) (n = 16)	$-77,2 \pm 1,9$	$18,1 \pm 3,9$	$16,3 \pm 2,7$

^x - различия статистически достоверны

ЭСС - электрически стабильное сердце

ЭНСС - электрически нестабильное сердце

Следует отметить, что достоверные различия в динамике ПП отмечались в том случае, если период спонтанно обратимой фибрилляции имел достаточную продолжительность (10-15 с). Амплитуда ПД в постфибрилляторный период, как и ПП, изменялись незначительно и недостоверно. Продолжительность ПД восстанавливалась не сразу, продолжительность периода восстановления зависела от величины преавтоматической паузы. Максимальная ско-

ность быстрой деполяризации в постфибрилляторный период снижена на 8–10%, в то время как максимальная скорость конечной реполяризации снижена на 14–17%. Восстановление фазы быстрой деполяризации заканчивалась к 3–4 циклу возбуждения; реполяризации – к 15 циклу (Рис.5).

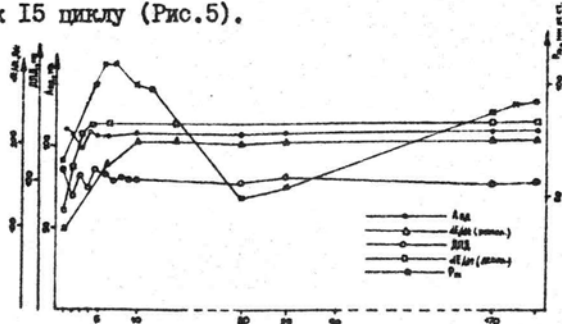


Рис.5. Изменения параметров трансмембранных потенциалов в постфибрилляторный период. По оси абсцисс — номер цикла возбуждения после спонтанного прекращения фибрилляции

Регистрация внутрижелудочкового давления при фибрилляции желудочков показала, что желудочки наполняются кровью вследствие работы предсердий, которая при фибрилляции желудочков не нарушалась. Растяжение желудочков дополнительным объемом крови или физиологическим раствором не привело к прекращению фибрилляции, напротив, отмечена тенденция к увеличению продолжительности периода спонтанно обратимой фибрилляции, однако разница статистически недостоверна ($p > 0,05$). Острое повышение сопротивления оттоку путем зажатия аорты также не изменило продолжительности фибрилляции. Исследование величины внутрижелудочкового давления в межфибрилляторный период, величины максимального давления в постфибрилляторный период, индекса сократимости в постфибрилляторный период при многократных пароксизмах спонтанно обратимой фибрилляции показало незначительные колебания этих параметров (Рис.6). Можно думать, что процесс спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца не оказывает существенного влияния на сократительную функцию сердечной мышцы в раннем постфибрилляторном периоде.

7. Нервный контроль процесса десинхронизации и синхронизации возбуждения кардиомиоцитов

В заключительной части работы проведено 193 опыта на морских свинках, крысах, голубях и петухах.

Введение АХ взрослым животным существенно не изменяло

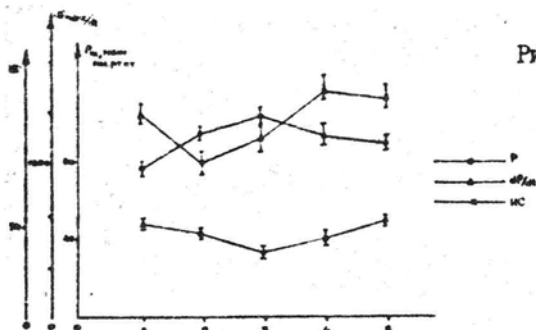


Рис. 6. Сократительная функция миокарда в постфибрилляторный период при многократной спонтанно обратимой фибрилляции желудочков сердца. По оси абсцисс — номер фибрилляции

амплитудные значения ИП и ПД в отличие от опытов на новорожденных животных. Стимуляция блуждающих нервов приводила к появлению осцилляций мембранного потенциала. На этом фоне аппликация аконитина немедленно приводила к возникновению спонтанно необратимой фибрилляции желудочков, а нанесение на сердце раздражения электрическим током, приводило к увеличению продолжительности периода спонтанно обратимой фибрилляции желудочков в 3–6 раз. После атропинизации у млекопитающих асинхронное возбуждение кардиомиоцитов регистрировали только в момент действия раздражителя, в то время как у птиц атропинизация не предотвращала возникновения спонтанно необратимой фибрилляции. По-видимому, парасимпатический контроль деятельности сердца имеет существенное значение в поддержании асинхронного возбуждения кардиомиоцитов и это согласуется с данными Де Мелло (1980), который показал, что АХ уменьшает электрическую сопряженность кардиомиоцитов.

Симпатический контроль может способствовать синхронизации возбуждения кардиомиоцитов. По данным Хитрова М.К. и соавт. (1974) резерпин уменьшает содержание катехоламинов в миокарде. В наших опытах введение резерпина в дозе 3 мг/кг приводило к урежению ритма сердца, снижению ИП до $81,3 \pm 3,5$ ($p > 0,05$), ПД до $95,1 \pm 1,9$ ($p > 0,05$). На этом фоне нанесение раздражителя на сердце приводит к увеличению периода асинхронного возбуждения до 3–4 мин./в контроле 4–12 с/.

Стимуляция вентромедиального и латерального ядер гипоталамуса тормозила возникновение режима спонтанно необратимой фибрилляции после введения аконитина. Активация симпатoadrenalовой системы происходит при активном поиске, который тормозит развитие тяжелых форм сердечной патологии (Ротенберг В.С., Аршавский В.В., 1984). В то же время не ясна роль скорос-

ти достижения цели в этих процессах. В наших опытах установлено, что у животных с низкой скоростью обучения развивалась асистолия от введения аконитина; с высокой скоростью — медленное развитие тахисистолии и быстрый переход к фибрилляции; с промежуточной скоростью обучения — быстрее развитие тахисистолии и замедленный переход к фибрилляции. Таким образом, быстрое достижение цели при активном поиске замедляло развитие ранних стадий нарушения ритма сердца, но не препятствовало развитию фибрилляции.

Результаты работы позволяют считать кластер клеток функциональной единицей миокарда. Онто- и филогенетические особенности кластерного взаимодействия, формирования механизмов электрогенеза кардиомиоцитов, систем нейрогуморального контроля деятельности сердца определяют характер фибрилляторного процесса. Это позволяет выделить в качестве перспективного направления борьбы с внезапной смертью воздействия на межкластерные связи, обеспечивающие синхронизацию возбуждения кардиомиоцитов.

ВЫВОДЫ

1. Параметры трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов зрелосрождающих животных в процессе индивидуального развития практически не изменяются, в то время как у незрелосрождающих животных обнаружено увеличение параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов, наиболее выраженное в "критический" период (прозревание).

2. Действие на сердце аритмогенных факторов различной этиологии обусловлено нарушением кластерного взаимодействия. Электрофизиологические характеристики момента возникновения фибрилляции желудочков сердца одинаковы у животных разных видов и не изменяются в процессе индивидуального развития. Течение фибрилляторного процесса определяется особенностями структурно-функциональной организации сердечной мышцы и нейрогуморального контроля деятельности сердца у различных видов животных на разных этапах их онтогенеза.

3. У одного и того же вида животного режим фибрилляции может существовать в трех основных формах: а) только в момент действия аритмогенного фактора; б) в течение некоторого времени после окончания действия аритмогенного фактора; в) неоп-

ределенно долго после окончания действия аритмогенного фактора (спонтанно необратимая фибрилляция). Нервные воздействия на электрическую сопряженность кардиомиоцитов позволяют осуществлять переход от одной формы фибрилляции желудочков к другой.

4. Спонтанная синхронизация кардиомиоцитов происходит у тех видов животных, миокард которых имеет большое количество межклеточных образований и/или низкий уровень холинэргических влияний на сердце. Синхронизация возбуждения сопровождается возрастанием потенциала покоя до исходного уровня, исчезновением низковольтовых потенциалов в исследуемых кардиомиоцитах и, затем, после кратковременной асистолии, происходит нормализация сердечного ритма. Не выявлено прямой зависимости между параметрами раздражающих стимулов, исходных параметров кардиогемодинамики, между линейными размерами, массой тела и сердца и продолжительностью фибрилляторного процесса.

5. Спонтанная синхронизация возбуждения кардиомиоцитов значительно затруднена у тех животных, миокард которых имеет малое количество контактных образований и/или высокий уровень холинэргических влияний на сердце. Спонтанная синхронизация затрудняется при повышении внутриклеточной концентрации ионов натрия и кальция.

6. Процесс спонтанно обратимой фибрилляции не оказывает существенного влияния на сократительную функцию миокарда желудочков. Восстановление электрических и механических свойств сердечной мышцы носит затухающий, колебательный характер. Быстрые каналы восстанавливаются в пределах 3-7 циклов, медленные - 10-15 циклов; сократительная функция желудочков сердца полностью восстанавливается спустя 100-250 циклов возбуждения.

7. Конфигурация и параметры трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов определяются как ионными градиентами, так и эффективностью взаимодействия кардиомиоцитов между собой и направлением распространения возбуждения в миокарде. При воздействиях, нарушающих взаимодействие кластеров клеток, а также при фибрилляции, происходит уменьшение потенциала покоя, редукция фазы плато, на восходящей фазе потенциала действия формируется препотенциал, отражающий электротоническое взаимодействие кардиомиоцитов. Установлена прямая зависимость между характером электрической активности кардиомиоцитов при фибрилляции желу-

дочков сердца различных животных и расстоянием между исследуемыми клетками. На основании изучения особенностей электрической активности клеток сердца при фибрилляции дано обоснование кластерной структуры сердечной мышцы.

8. Электрофизиологическая гетерогенность по реполяризации, которая возникает при локальной ишемии, не всегда приводит к нарушениям ритма сердца по механизму повторного возбуждения. Различия в параметрах трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов интактного и ишемизированного миокарда появляется в условиях ухудшения взаимодействия, что в свою очередь, препятствует реализации механизма повторного возбуждения. С этой точки зрения, появление электрической несопряженности кардиомиоцитов может иметь защитный, противофибрилляторный эффект.

9. Показана различная чувствительность кардиомиоцитов желудочков к изменению внеклеточной концентрации натрия, при этом в миокарде возникают зоны невозбудимости. Повышение внеклеточной концентрации ионов натрия или АТФ оказывает выраженное противофибрилляторное действие при реперфузионных аритмиях и это связано с воздействием на механизм натрий-кальциевого обмена и с нормализацией параметров кардиомиоцитов. Полученные результаты позволяют объяснить побочные, аритмогенные эффекты блокаторов медленных каналов типа верапамила и наметить пути поиска новых антиаритмических веществ.

10. При глубоком охлаждении целостного организма не происходит существенных изменений параметров трансмембранных потенциалов кардиомиоцитов различных отделов сердца в диапазоне температур $37-20^{\circ}\text{C}$. Различия появляются при температуре ниже 20° , однако при этих температурах резко уменьшается возбудимость сердечной ткани, вследствие чего спонтанная фибрилляция у исследованных видов животных (кролик, морская свинка) не возникает.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Взаимодействие клеток миокарда при самопроизвольном выходе сердца из фибрилляции // В сб.: Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения. Тр. 2-го МОЛПМИ, М. - 1976. - Т. 40. - Вып. I. - С. 24-34 /соавт. Н. Б. Хаспекова/

2. Особенности спонтанного выхода сердца из фибрилляции // Депонент ВИНТИ №2199-75(77). - С. I-18 /соавт. Н. Б. Хаспекова/

3. Микроэлектродное исследование возникновения и поддержания процессов фибрилляции в условиях целого организма // В сб.: Регуляция деятельности сердца и коронарного кровообращения. Тр. 2-го МОЛГМИ., М., 1977. - Т. 87. - Вып. 2. - С. 76-82 /соавт. Г. И. Косицкий, Н. Б. Хаспекова/

4. Nervous regulation of the heart // In: Congress of Physiologie, Paris, 1977, 18-23 July. Abstracts of Volunter Papers, 1977. - v. X111. - p. 404 /e. G. I. Kossitsky, T. E. Kuznetsova, I. N. Djakonova, V. A. Klevtsov/

5. Способ определения эффективности межклеточного взаимодействия в миокарде сердца *in situ* // В: Компл. сб. изобр. и рац. предл. мед. вузов и НИИ РСФСР М. - 1977. - С. 95-96

6. Микроэлектродное исследование аконитиновой аритмии в условиях целого организма // В сб.: Вopr. теор. мед. Клин. физиол. серд.-сосуд. сист., водно-солевой обмен и функция почек. Чебоксары. - 1977. - С. 35-39

7. Влияние раздражения различных ядер гипоталамуса на динамику аконитиновой аритмии // Тез. докл. 5-ого совещания по проблеме "Гистогематические барьеры", посв. 100-летию со дня рождения акад. Л. С. Штерн (20-23 ноября 1978г.). М. - 1978. - С. 321-323 /соавт. Ш. Куяник, М. И. Монгуш/

8. Влияние нервной системы на процессы межклеточного взаимодействия в миокарде // В кн.: Реф. докл. на симп. XIII съезд Всес. физиолог. об-ва им. И. П. Павлова (Алма-Ата, 1979). Л., Наука. - 1979. - Т. I. - С. 283-285 /соавт. Г. И. Косицкий, Н. Б. Хаспекова, Е. Н. Павлов, Ш. Куяник/

9. Влияние раздражения ядер гипоталамуса на процессы синхронизации и десинхронизации возбуждения в миокарде крыс // В кн.: Пробл. сравнит. электрокард. Тез. докл. Всесоюзн. симпози. по сравнит. электрокард. Сыктывкар. - 1979. - С. 5 /соавт. Г. И. Косицкий, Ш. Куяник, Е. Д. Кудинова/

10. Электрическая активность клеток интактного миокарда различных животных в норме и при фибрилляции желудочков сердца // В кн.: Пробл. сравнит. электрокард. Тез. докл. Всесоюзн. симпози. по сравнит. электрокард., Сыктывкар. - 1979. - С. 36 /соавт. Е. Д. Кудинова/

11. Электрическая активность сердца при различных уровнях внутрижелудочкового давления // В кн.: Пробл. сравнит. электрокардиол. Тез. докл. Всесоюзн. симпози. по сравнит. электрокардиол., Сыктывкар. - 1979. - С. 40 /соавт. Т. Е. Кузнецова, В. А. Клевцов, Е. Д. Кудинова/

12. Усилитель для микроэлектродных исследований // Физиол. ж.-л СССР. -1980. -Т. 66. -№4. -С. 597-599 /соавт. А.П. Бондарев, Б.Н. Павлов/

13. In situ action potentials of cardiomyocytes under normal conditions and at ventricular fibrillation // J. Mol. & Cell Cardiol. -1980. -V. 12. -Suppl. 1. -p. 79 /e. G. I. Kositsky/

14. Электрическая активность клеток миокарда новорожденных морских свинок // В кн.: Сравнит. электрокардиология. Матер. Междунар. симпоз. Л. Наука. -1981. -С. 97-99 /соавт. Г.И. Косицкий/

15. Электрическая активность сердца при различных режимах его работы // В кн.: Сравнит. электрокардиология. Матер. народ. симпоз. Л. Наука. -1981. -С. 100-102 /соавт. Т.Е. Кузнецова, В.А. Клевцов/

16. Электрическая активность клеток интактного миокарда морских свинок и голубей в норме и при фибрилляции желудочков сердца // В кн.: Сравнит. электрокардиология. Матер. Междунар. симпоз. Л. Наука. -1981. -С. 102-106 /соавт. Е.Д. Кулинова/

17. Микроэлектродное исследование спонтанной деформации желудочков сердца // Кардиология. -1981. -Т. 21. -№10. -С. 67-71 /соавт. Г.И. Косицкий, Н.Б. Хаспекова/

18. Electrophysiology of Defibrillation // In: Pathomechanism and prevention of sudden cardiac death to coronary insufficiency. Hungary, Szeged. -1981. -p. 42 /e. G. I. Kositsky, N. B. Haspecova/

19. Микроэлектродный анализ реакции сердца морской свинки на повторные воздействия электрическим током // В кн.: Адапт., компен., реабил. при патол. процесс. Тез. докл. научно-практ. конференц., Куйбышев. -1982. -С. 54-55 /соавт. Н.Б. Хаспекова, В.А. Клевцов/

20. Влияние дефицита натрия на трансмембранные потенциалы клеток сердца лягушки в связи с их экологией // В сб.: Матер. 5-ого Всесоюз. конф. по экологии. Сыктывкар. -1982. -Т. I. -С. 29-30 /соавт. Н.Н. Алипов, Т.Е. Кузнецова/

21. Влияние функционального состояния подкрепляющих структур мозга на развитие аритмии и фибрилляции сердца, вызванной аконитином, у интактных и десимпатизированных крыс // Депонент ВНИИТИ №332-82 деп. -1982. -С. 1-26 /соавт. В.В. Аршавский, С.А. Долгина, А.Н. Михайлов, О.Л. Нотова/

22. Electrophysiology of defibrillation // In: Sudden cardiac Death, / Eds: L. Szekeres, J. Gy Papp, I. Takats / .-1982.-p.169-172 / e. G. I. Kositsky, N. B. Naspekova /

23. Трансmemбранные потенциалы клеток сердца крысы при фибрилляции, вызванной уменьшением внеклеточного натрия // Физиолог. ж.-л. СССР.-1983.-Т. 69.-№2.-С. 263-264 / соавт. В. В. Алабовский, В. А. Клевцов /

24. Сравнительное изучение действия ацетилхолина на трансmemбранные потенциалы клеток сократительного миокарда взрослых и новорожденных морских свинок // Физиолог. ж.-л. СССР.-1983.-Т. 69.-№9.-С. 1196-1199 / соавт. Е. Д. Игнатова, В. А. Клевцов /

25. Участие митохондрий в регуляции трансmemбранного тока Са внутрь клеток миокарда // Успехи физиолог. наук.-1985.-Т. 16.-№1.-С. 3-20 / соавт. В. В. Алабовский /

26. Электрическая стабильность сердца и аритмогенный эффект изоптина // Кардиология 1985.-Т. 25.-№5.-С. 110-112 / соавт. Г. И. Косицкий, Х. А. Безносова /

27. Сравнительное изучение влияния АТФ и гипернатриевого раствора на трансmemбранные потенциалы клеток нормального и ишемизированного миокарда // Кардиология.-1985.-Т. 25.-№11.-С. 101-103 / соавт. В. В. Алабовский, О. Д. Слейников /

28. Асинхронизм возбуждения в онто- и филогенезе // В сб.: достиж. сравнител. электрокардиол. Тез. II симпози. по сравн. электрокардиологии. Сыктывкар.-1985.-С. 32

29. Препотенциалы клеток сократительного миокарда // Физиолог. ж.-л. СССР.-1986.-Т. 72.-№5.-С. 637-641

30. Трансmemбранные потенциалы миокарда при фибрилляции и действии эстрадиола // Физиолог. ж.-л. СССР.-1986.-Т. 72.-№5.-С. 680-682 / соавт. Е. Д. Игнатова, Г. И. Косицкий /

31. Трансmemбранные потенциалы сердца при глубоком охлаждении организма // Патол. физиол. и экспер. терапия.-1987.-Вып. I.-С. 34-35 / соавт. В. Н. Киров, Д. Б. Курятников /

32. Трансmemбранные потенциалы клеток интактного сердца и сократимость миокарда при повторной спонтанно обратимой фибрилляции // В кн.: Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения. Тез. II Всесоюз. симпози. Киев.-1987.-С. 76 / соавт. Е. Д. Игнатова /

33. Устройство для регистрации биопотенциалов при электростимуляции // А.с. СССР № 1287841 МКИ А61 В 5/00; Заявл. 14.03.85; Оpubл. БИМ5-1987 /соавт. А.П.Бондарев, В.И.Мальцева/

34. Некоторые нейрогуморальные механизмы регуляции сердца // XV съезд Всесоюз. физиол. об-ва им. И.П.Павлова. Тез. научн. сообщ. Кишинев.-1987. Л. Наука.-1987.-С.379 /соавт. Т.Е.Кузнецова/

35. Способ моделирования сердечных аритмий // Положительное решение Госкомитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР № 4287634/28-14 от 29.10.1987 г. /соавт. С.Д.Михайлова, Г.И.Косицкий, Т.И.Семущкина, С.Л.Горожанин/

36. Кровообращение // В кн.: Руков. по практич. занятиям по физиологии. М. Медицина.-1988.-С.143-184 /соавт. А.Д.Валтнерис, А.Н.Казимирский, В.А.Клевцов, П.И.Шиманский/

37. Электрическая активность сердца и сократимость миокарда при изменении внеклеточной концентрации натрия // Физиол. ж-л СССР.-1988.-Т.74.-№9.-С.1257-1262 /соавт. В.В.Алабовский, Н.Н.Алипов, О.Д.Олейников/

Тематический план 1989 г., № 293

Подписано в печать 21.03.89 г. Л-28733. Формат 60x90/16.
Ротапринтная печать. Усл.печ.л. 2,0. Усл.кр.-отт. 2,125.
Уч.-изд.л. 1,86. Тираж 100 экз. Заказ 370. Бесплатно.

Издательство Университета дружбы народов
117923, ГСП-I, Москва, ул.Орджоникидзе, 3

Типография Издательства УДН. 117923, ГСП-I, Москва
ул.Орджоникидзе, 3