

на адренергические рецепторы клетки, но влияет на АТФ-азную активность клеточной мембраны. Все эти данные позволяют заключить, что вератрамин, по всей вероятности, не использует рецепторные механизмы для проявления его противоускоряющего действия. Селективное угнетение положительно хронотропного и отсутствие влияния на положительное инотропное действие веществ свидетельствует о том, что вератрамин влияет на генерацию импульсов посредством воздействия на транспорт ионов через клеточную мембрану. Это предположение требует подтверждения в электрофизиологических исследованиях.

Полученные нами результаты, как и данные других авторов [2,7,8,10], подтверждают, что в изолированной сердечной клетке фибрилляция может развиваться под действием гликозидов дигиталиса. Угнетение фибрилляции вератрамином можно рассматривать как результат влияния его на процесс генерации импульсов.

ЛИТЕРАТУРА

1. DeHean R. L., Hirakow R. — *Exp. Cell Res.*, 1972, v. 70, p. 214—220. — 2. Gilman A. G. — *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1970, v. 67, p. 305—312. — 3. Goshima K. — *J. Molec. Cell Cardiol.*, 1976, v. 8, p. 217—238. — 4. Halle W., Wollenberger A. — *Acta biol. med. germ.*, 1963, Bd 10, S. 387—413. — 5. Halle W., Wollenberger A. — In: *Methods in Pharmacology*. Ed. A. Schwartz. New York, 1971, v. 1, p. 191—246. — 6. Kreyer O. — *J. Mt Sinai Hosp.*, 1952, v. 19, p. 53—69. — 7. Mercer E. N., Dower G. E. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1966, v. 153, p. 203—210. — 8. Sano T., Sawanobori T. — *Circulat. Res.*, 1970, v. 26, p. 201—210. — 9. Warbanow W., Seifert G. — *Acta biol. med. germ.*, 1973, Bd 30, S. 499—503. — 10. Wollenberger A. — *Circulat. Res.*, 1964, v. 14—15, Suppl. 2, p. 184—201.

ANTIACCELERATIVE AND ANTIARRHYTHMIC EFFECT OF VERATRAMIN ON CARDIAC CELLS IN CULTURE V. V. Varbanov, A. V. Vollenberger

S u m m a r y. It is shown that veratramin (2.5×10^{-5} M) inhibits, partially or completely, the accelerative effect of adrenalin (5.5×10^{-7} M), isoproterenol (10^{-7} M), prostaglandin E_2 (5×10^{-5} M), and glucagon (10^{-5} M) in experiments on cultures of newborn rat cardiac cells and the effect of histamine on 3—4-week embryo cultures. Veratramin ($1.25—25 \times 10^{-5}$ M) arrests digitoxin-induced (1.25×10^{-5} M— 5×10^{-5} M) fibrillation of individual cells and of cell groups. Veratramin alone and in combination with adrenalin does not change the inotropic parameters of individual cells. Bearing in mind that veratramin (2.5×10^{-5} M) inhibits the accelerative effect of substances which activate and those which do not activate adenylatecyclase, as well as the fact that it has no effect on the content of cAMP in cultures and does not correct the increase in the cAMP content induced by adrenalin (5.5×10^{-7} M), the authors conclude that the chronotropic effect of veratramin is not associated with the cell receptor mechanisms but is due to its effect on the transport of ions through the cell membrane, which is a responsible process in the generation of impulses.

УДК 616.12-008.318-092:616.831.41

В. А. Макарычев, С. И. Каштанов, Ю. Г. Старинский, Л. С. Ульянинский

ИЗМЕНЕНИЕ ПОРОГОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ЭМОЦИОГЕННЫХ ЦЕНТРОВ ГИПОТАЛАМУСА

Лаборатория экспериментальной кардиологии (зав. — доктор мед. наук Л. С. Ульянинский) Института нормальной физиологии им. П. К. Анохина (дир. — член-корр. АМН СССР К. В. Судаков) АМН СССР, Москва

Поступила 14/VIII 1978 г.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что эмоциональный стресс часто приводит к развитию тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как гипертония, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда [1,4,7,8]. Ранее нами [5,6] было установ-

лено, что у животных при длительных стрессорных конфликтных ситуациях могут наступить различные нарушения сердечного ритма (тахикардия, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия и др.), а также внезапная смерть от фибрилляции желудочков. Основной причиной возникновения этих аритмий является активация симпатико-адреналовой системы. Преобладание парасимпатических влияний над симпатическими предотвращает развитие фибрилляции желудочков, что можно рассматривать как один из факторов, определяющих устойчивость сердечной деятельности [6,9,13,19].

С целью изучения устойчивости миокарда и ее нарушений при стрессорных воздействиях нами проведено исследование динамики порогов возникновения желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной тахисистолии и фибрилляции желудочков при электрическом раздражении отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса — вентромедиальных ядер.

Материал и методы

Опыты проведены на 17 кроликах породы шиншилла массой 2,5—3 кг. Животным под нембуталовым наркозом (30 мг/кг) стереотаксически вживляли в правое или левое вентромедиальное ядро гипоталамуса никромовые биполярные электроды с межполюсным расстоянием 0,3—0,5 мм. Электрическое раздражение гипоталамуса производили ежедневно в течение 1 ч на протяжении 3—4 дней прямоугольными импульсами длительностью 0,5 мс, с частотой 50 Гц и силой тока 100—400 мкА. Каждый сеанс раздражения осуществляли в условиях иммобилизации животного.

Пороги возникновения желудочковых аритмий измеряли по методу Нап [11] до начала стимуляции гипоталамуса, во время ее первого либо одного из повторных сеансов. Установка для измерения порогов возникновения аритмий включала биофазосинхронизатор (БФС-1), универсальный электростимулятор (ЭСУ-1), осциллограф (С-1-19), дефибриллятор (ИД-1-ВЭИ) и регистратор (РПЧ-2). С помощью этой установки можно наносить одиночный импульс или группу импульсов по программе в любую фазу сердечного цикла. Диастолический порог и рефрактерные периоды определяли с помощью монополярного точечного электрода-катода при действии одиночным прямоугольным импульсом длительностью 4 мс.

Измерение порогов возникновения желудочковых аритмий производили с помощью пачки, состоящей из 10—25 прямоугольных импульсов с частотой 100 Гц и длительностью 4 мс. При этом пачку импульсов подавали с задержкой от зубца *R* ЭКГ, равной 50—80 мс. Пороговую силу тока измеряли на осциллографе по падению напряжения на сопротивлении 1 кОм, включенном последовательно с выводом одного из электродов. В опытах регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и электрограмму левого желудочка с помощью электрода-присоски.

Результаты исследования

Исследования показали, что при исходной частоте сердечных сокращений 250 ± 19 в минуту длительность абсолютного рефрактерного периода желудочков сердца кролика равна 110 ± 11 мс, относительного рефрактерного периода— 30 ± 3 мс. Величина диастолического порога составляла $0,45 \pm 0,07$ мА.

Пачка импульсов длительностью 100 мс приводила лишь к возникновению одиночной экстрасистолы в 88 % измерений порогов. Пачка импульсов длительностью 150—250 мс в зависимости от силы тока вызывала желудочковую экстрасистолию, пароксизмальную желудочковую тахисистолию или фибрилляцию желудочков в 80 % измерений порогов. При этом во время прохождения импульсов появлялись экстрасистолы с коротким межэкстрасистолическим интервалом. При увеличении длительности пачки импульсов до 300 мс при одной и той же силе тока у некоторых животных возникала фибрилляция желудочков. Поэтому пороги возникновения аритмий определяли, измеряя силу тока при нанесении тестирующей пачки импульсов одной и той же продолжительности, равной 150—200 мс.

В контрольных опытах до раздражения вентромедиального ядра гипоталамуса групповая желудочковая экстрасистолия возникала при $12 \pm 1,2$ мА, пароксизмальная желудочковая тахисистолия—при $16 \pm 0,82$ мА и фибрилляция желудочков—при $18,3 \pm 0,5$ мА. Следует отметить, что фиб-

риллиция желудочков была кратковременной и обратимой в течение 10—12 с.

Исследования показали также зависимость порогов возникновения желудочковых аритмий от типа ответных реакций сердца, наблюдаемых во время электрической стимуляции отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса. Наиболее характерной реакцией сердца при первом сеансе стимуляции гипоталамуса было замедление частоты сердечных сокращений до 160 ± 4 в минуту. При этом пороги возникновения аритмий увеличивались: для желудочковой экстрасистолии до $16,9 \pm 0,62$ мА, для пароксизмальной желудочковой тахисистолии до $22 \pm 0,32$ мА, а фибрилляцию желудочков вызвать не удавалось даже при повышении силы тока до 25 мА. При внутривенном введении 0,5 мл 0,1 % раствора атропина брадикардия устранялась и частота сердечных сокращений повышалась до 280 ± 15 в минуту. Пороги возникновения аритмий при этом снижались до исходных величин и снова можно было вызвать фибрилляцию желудочков.

При последующих сеансах стимуляции вентромедиального ядра гипоталамуса в тех случаях, когда брадикардический тип реакций сохранялся (частота сердечных сокращений составляла 170 ± 9 в минуту), пороги возникновения аритмий существенно не отличались от порогов, установленных во время первого сеанса стимуляции гипоталамуса, и также было трудно вызвать фибрилляцию желудочков.

При первом и особенно часто при повторных сеансах стимуляции гипоталамуса наряду с отмеченной выше реакцией сердца возникал другой тип реакций, характеризовавшийся склонностью к тахикардии (300 ± 11 в минуту) и появлением патологических изменений на ЭКГ (смещением сегмента *ST*). При этом пороги возникновения аритмий снижались: для желудочковой экстрасистолии до $6,6 \pm 0,5$ мА, для пароксизмальной желудочковой тахисистолии до $10,2 \pm 0,5$ мА и для фибрилляции желудочков до $13,6 \pm 1,3$ мА. Для устранения фибрилляции в этих случаях требовалась электрическая дефибрилляция. Тахикардия, возникавшая при раздражении гипоталамуса, прекращалась при введении индерала (0,5—2,0 мг/кг).

Обсуждение

Основные работы по изучению теста для исследования электрической нестабильности сердца выполнены на собаках, у которых путем нанесения одиночного импульса или пачки импульсов в уязвимый период можно вызвать фибрилляцию желудочков [11, 13, 15, 18].

Согласно теории Нап [11, 14], механизм возникновения фибрилляции связан с дисперсией фазы реполяризации в относительный рефрактерный период. Результаты наших опытов свидетельствуют об отсутствии у кроликов уязвимого периода в одиночном сердечном цикле, что, вероятно, обусловлено небольшой величиной относительного рефрактерного периода и, следовательно, малой дисперсией фазы реполяризации миокарда желудочков. Поэтому наиболее адекватным тестом для этих животных является не одиночный импульс, а пачка импульсов продолжительностью 150—200 мс, вызывающая неомогенность распространения возбуждения в фазу реполяризации и повышение уязвимости сердца кролика к возникновению групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной желудочковой тахисистолии или фибрилляции желудочков.

В литературе имеется лишь несколько исследований, посвященных изучению порогов возникновения фибрилляции желудочков у собак во время раздражения гипоталамуса [13, 17]. Авторы этих работ показали, что раздражение заднего гипоталамуса снижает порог возникновения фибрилляции желудочков, особенно при предварительной перевязке коронарных артерий, и объясняют это активацией симпатико-адреналовой системы. В наших опытах при развитии тахикардии и смещении сегмента *ST* ЭКГ во время повторных сеансов стимуляции отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса пороги установлено, что возникновения желудочковой экстра-

систолии, пароксизмальной желудочковой тахисистолии и фибрилляции соответственно снижались на 45, 32 и 24 % по сравнению с исходными ($p < 0,05$). Однако, согласно данным нашей предыдущей работы [6], при первых сеансах стимуляции гипоталамуса ультраструктурные изменения не успевают развиться, а нервные влияния могут изменять устойчивость сердца к возникновению и поддержанию фибрилляции желудочков. При преобладании парасимпатических влияний на сердце пороги возникновения аритмий по сравнению с контрольными повышаются для желудочковой экстрасистолии на 40 %, для пароксизмальной желудочковой тахисистолии на 38 %, а для фибрилляции желудочков — более чем на 36 %.

Механизм усиления парасимпатических влияний во время раздражения вентромедиальных ядер гипоталамуса сложен и может быть реализован путем либо снижения тонуса блуждающего нерва. Вместе с тем при раздражении отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса обычно возбуждаются оба отдела вегетативной нервной системы, поэтому необходимо учитывать симпатико-парасимпатическое взаимодействие на мембране сердечной клетки [2, 3, 10, 12, 16].

В ы в о д ы

1. В качестве теста для определения порогов возникновения различных желудочковых аритмий наиболее адекватным является воздействие пачкой импульсов с частотой 100 Гц, длительностью 150—200 мс, наносимое с задержкой от зубца R ЭКГ, равной 50—80 мс.

2. Устойчивость миокарда к возникновению аритмий при раздражении отрицательных эмоциогенных центров гипоталамуса зависит от проявления симпатико-парасимпатического взаимодействия на сердце.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ганелина И. Е. и др. Ишемическая болезнь сердца. Л., 1977. — 2. Заводская И. С., Морева Е. В., Новикова Н. А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. М., 1977. — 3. Кошарская И. Л., Макарычев В. А., Ульянинский Л. С. — Физиол. ж. СССР, 1978, № 3, с. 285. — 4. Судаков К. В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. М., 1976. — 5. Ульянинский Л. С., Балашов А. Н., Грицак А. В. и др. — Бюлл. экспер. биол., 1976, № 11, с. 1288. — 6. Ульянинский Л. С., Степанян Е. П., Агапова Э. И. и др. — Кардиология, 1978, № 4, с. 94. — 7. Федоров Б. М. Эмоции и сердечная деятельность. М., 1977. — 8. Чазов Е. И. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 8, с. 3. — 9. De Silva R. A., Verrier R. L., Lown B. — Am. Heart J., 1978, v. 95, p. 197. — 10. Hall R. E., Sybers H. D., Greenoot J. H. et al. — Ibid., 1974, v. 88, p. 770. — 11. Han J. — Am. J. Cardiol., 1969, v. 24, p. 864. — 12. Levi M. N. — Circulat. Res., 1971, v. 29, p. 437. — 13. Lown B., Verrier R. D. — New Engl. J. Med., 1976, v. 294, p. 1165. — 14. Marx W., Yoon M. S., Han J. — Am. Heart J., 1977, v. 94, p. 603. — 15. Moore E. N., Spear J. F. — Arch. intern. Med., 1975, v. 135, p. 446. — 16. Schwegler M. — Basic Res. Cardiol., 1974, v. 69, p. 215. — 17. Verrier R. L., Lown B. — Am. J. Physiol., 1975, v. 228, p. 923. — 18. Wiggers C. J., Wegria R. — Ibid., 1940, v. 131, p. 296. — 19. Yoon M. S., Han J., Tse W. W. — Am. Heart J., 1977, v. 93, p. 60.

CHANGES IN THRESHOLDS OF VENTRICULAR ARRHYTHMIA ORIGIN IN STIMULATION OF NEGATIVE EMOTIOGENIC HYPOTHALAMIC CENTERS V. A. Makarychev, S. I. Kashtanov, Yu. G. Starinsky, L. S. Ulyaninsky

S u m m a r y. The dynamics of changes in the thresholds of the origin of ventricular extrasystole, paroxysmal ventricular tachysystole and ventricular fibrillation in long-term stimulation of the ventromedial hypothalamic nucleus were studied in experiments on rabbits. It was found that myocardial resistance to the development of arrhythmias depended on the manifestation of the sympathetico-parasympathic interaction on the heart. In predominance of parasympathetic effects on the heart during hypothalamic stimulation, the threshold of the origin of arrhythmia increased by 40% for ventricular extrasystole, by 38% for paroxysmal ventricular tachysystole and by more than 36% for ventricular fibrillation. In predominance of sympathetic effects during stimulation of negative emotiogenic hypothalamic centers, the threshold of arrhythmia origin decreased by 45% for ventricular extrasystole, by 32% for paroxysmal ventricular tachysystole and by 24% for ventricular fibrillation.