

616.124-009.3-085.844-092.9-036.8:(616.127-091.8+616.127-073.97

**В. А. Макарычев, В. Н. Наследков, Е. В. Иваницкая**  
**ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ**  
**И УЛЬТРАСТРУКТУРЫ МИОКАРДА ПРИ УРЕЖАЮЩЕЙ ПАРНОЙ**  
**СТИМУЛЯЦИИ**

Лаборатория экспериментальной кардиологии (зав. — доктор мед. наук Л. С. Ульяновский) Института нормальной физиологии им. П. К. Анохина (дир. — акад. АМН СССР К. В. Судаков) АМН СССР, Москва, ЦНИЛ (зав. — проф. М. В. Углова) Куйбышевского медицинского института им. Д. И. Ульянова

Парная стимуляция желудочков известна как метод борьбы с тахикардиями и тахиритмиями, поскольку она урежает эффективные сокращения сердца [1, 3, 12]. Однако этот метод, как и вообще урежение ритма с помощью электростимуляции, остается сложным вопросом кардиологии и продолжает исследоваться в эксперименте [2, 9]. Препятствием для широкого распространения парной стимуляции служат осложнения в виде фибрилляции желудочков, возникающие в ходе стимуляции и учащающиеся при ишемии миокарда [9], в то же время физиологическое урежение сокращений сердца является фактором защиты от фибрилляций [7, 11]. Такое несоответствие результатов искусственного и естественного управления ритмом сердца послужило основанием для специального изучения воздействия парной стимуляции на устойчивость сердца к фибрилляции.

### Материал и методы

Опыты проведены на 17 кроликах породы лившля масса 2,8—3,4 кг. Животные находились под наркозом (30 мг/кг нембутала) в условиях аппаратного искусственного дыхания. Торакотомию производили посредством медвальной стернотомии, затем сердце освобождали от перикарда.

Во время опыта регистрировали аортальное давление, давление в полости левого желудочка и его производную, а также ЭКГ во II отведении. Для этого использовали датчики и усилители "Mingograf-82". Полиэтиленовые катетеры, заполненные физиологическим раствором с гепарином (4000:1), были введены через сонную артерию в аорту и че-

рез верхушку сердца в полость левого желудочка.

Пороги вызова фибрилляции желудочков определяли методом J. Nap [14]. Биполярные хлорсеребряные электроды диаметром 2 мм фиксировали к эпикарду левого желудочка с межполюсным расстоянием 10 мм. В качестве тестирующего воздействия использовали пачку из 15 прямоугольных импульсов длительностью 5 мс, частотой 100 Гц, наносимую с задержкой 70—80 мс после зубца R ЭКГ так, что она начиналась в абсолютном рефрактерном периоде желудочков и заканчивалась за зубцом T ЭКГ, перекрывая ранний период сердечного цикла. Пачки подавали по программе через определенное число циклов с помощью биофазосинхронизатора (БФС-01). Минимальный ток, вызывавший фибрилляцию желудочков, принимался за порог ее возникновения.

У кроликов, как правило, фибрилляция желудочков была спонтанно обратима в течение 20—30 с. В тех случаях, когда этого не происходило, использовали электрическую дефибрилляцию сердца одиночными импульсами 200—500 В, подаваемыми на сердце от дефибрилятора ДКИ-01 через электроды диаметром 3 см.

Урежающую парную стимуляцию проводили с помощью парных импульсов, подаваемых через два электрода-крючка, изготовленных из платиново-иридиевой проволоки и фиксируемых в области верхушки правого желудочка на расстоянии 2 мм друг от друга. Параметры стимуляции: два прямоугольных импульса длительностью 3 мс при интервале между ними 150—180 мс и токе 1,5—3 мА с частотой следования пар от 115 до 160 в минуту.

В опытах использовали два стимулятора типа С-50-01 и ЭСУ-01. Ток тестирующих и кондиционирующих импульсов регистрировали по падению напряжения на известных сопротивлениях с использованием двух сигнал-адапторов "Mingograf-82".

Синхронизацию тестирующей пачки импульсов во время парной стимуляции производили через 30—40 мс после второго импульса. К измерению порогов вызова фибрилляций на фоне синусового ритма приступали

через 30 мин после начала наркоза и хирургических процедур. Затем порог вызова фибрилляции желудочков определяли через 1 ч урежающей стимуляции желудочков и через 15 и 30 мин на фоне синусового ритма после выключения парной стимуляции.

Материал для электронно-микроскопического исследования брали у контрольных животных из передней стенки левого желудочка через 1 ч после наложения электродов и записи давления, у подопытных животных через 1 ч парной стимуляции (4 кролика). Материал обрабатывали по общепринятой методике. Срезы просматривали на микроскопе типа "Tesla-500".

### Результаты исследования

Опыты показали, что после наркоза и торакотомии основные физиологические показатели были следующими: ЧСС —  $230 \pm 7$  в минуту, систолическое, среднее и диастолическое давление в аорте — соответственно  $96 \pm 4,5$ ,  $79 \pm 3,5$  и  $71 \pm 3,6$  мм рт. ст., максимальное и конечное диастолическое давление в левом желудочке —  $98 \pm 4,5$  и  $70,5 \pm 0,8$  мм рт. ст., максимальные скорости нарастания и спада внутрижелудочкового давления — соответственно  $1970 \pm 77$  и  $1340 \pm 70$  мм рт. ст./с, длительность фазы изгнания крови из желудочков —  $127 \pm 2,6$  мс, расслабления —  $34 \pm 2,2$  мс. Порог вызова фибрилляции желудочков составлял  $16,5 \pm 1,6$  мА, фибрилляция желудочков была спонтанно обратимой в течение 10—20 с.

Парную стимуляцию проводили при максимальном сближении импульсов в каждой паре с целью получения наиболее ранних желудочковых экстрасистол при минимальной частоте следования пар. При этом отмечали гемодинамические ответы на каждый первый импульс, а каждый второй импульс не вызывал эффективных сокращений желудочков в силу электро-механического разобщения при возникновении ранней экстрасистолы желудочков. Результаты опытов показали, что урежающая парная стимуляция желудочков приводила к снижению частоты их сокращений в 1,4—1,9 раза по сравнению с исходной. Число эффективных сокращений желудочков уменьшалось до  $136 \pm 3,8$  в минуту, амплитуда и скорость нарастания внутрижелудочкового давления в ряде случаев увеличивались. Однако постэкстрасистолическая потенциация

сокращений была статистически значимой лишь по скорости нарастания давления, которая увеличивалась в среднем на 30% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Внутрижелудочковое давление составляло  $102 \pm 8,8$  мм рт. ст., максимальные скорости его нарастания и спада — соответственно  $2500 \pm 138$  и  $1200 \pm 105$  мм рт. ст.

Следовательно, увеличение максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления во время парной стимуляции не сопровождалось таким же изменением скорости расслабления миокарда, которая даже имела тенденцию к уменьшению. При этом периоды расслабления и изгнания сердечного цикла достоверно увеличивались с  $34 \pm 2,2$  до  $53 \pm 3,8$  и с  $127 \pm 2,6$  до  $142 \pm 4,5$  мс соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровни систолического среднего давления в аорте и конечного диастолического давления в левом желудочке несущественно отличались от исходных величин. Однако диастолическое давление в аорте снижалось с  $71 \pm 3,6$  до  $60 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Эти показатели свидетельствуют, что режим электро-механической диссоциации деятельности желудочков сердца во время их парной стимуляции приводил к некоторой потере потенциации изометрического сокращения левого желудочка и выраженном удлинении периодов изгнания и изволюмического расслабления сердечного цикла. При этом перфузионное давление снижалось из-за уменьшения диастолического давления в аорте.

Измерение порогов вызова фибрилляции в начальные моменты парной стимуляции показало, что они существенно не изменялись по сравнению с исходными в первые 5—10 мин урежения ритма. Непрерывная стимуляция в течение 1 ч вызывала снижение порогов возникновения фибрилляции 14—20 мА в исходном состоянии до 1,8—12,5 мА (до  $7,2 \pm 3,1$  мА) в конце стимуляции ( $p < 0,001$ ). В ряде случаев уровень порогов возникновения фибрилляции желудочков снижался до уровня токов кондиционирующей парных импульсов (рис. 1). У 2 животных эпизоды возникновения фибрилляции желудочков были отмечены во время парной стимуляции, в связи

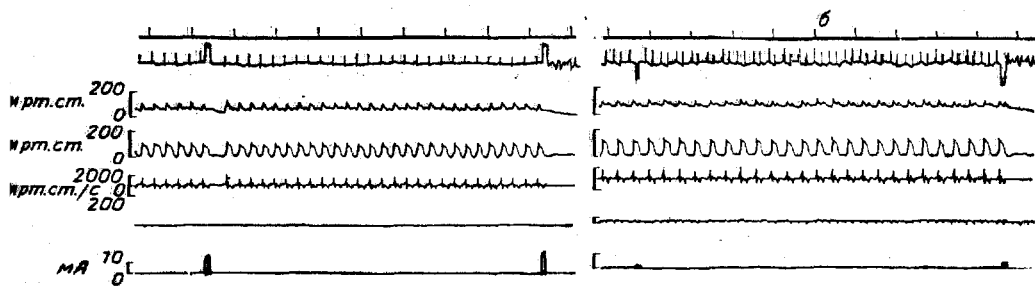


Рис. 1. Определение порогов возникновения фибрилляции желудочков сердца кролика при исходном синусовом ритме (а) и через 1 ч урежающей парной стимуляции (б).

Сверху вниз: отметка времени 1 с, ЭКГ во II стандартном отведении, АД, давление в левом желудочке, первая производная внутрижелудочкового давления, амплитуда тока кондиционирующих импульсов парной стимуляции и амплитуды тока тестирующих импульсов.

чем потребовалось воздействие дефибрилирующего разряда. В других случаях вызванная фибрилляция желудочков была спонтанно обратимой в течение 20—30 с.

Через 15 и 30 мин после выключения парной стимуляции измеряли пороговые величины тока вызова фибрилляции желудочков на фоне восстановления ритма деятельности неотопного происхождения. Пороги вызова этой аритмии были незначительно ниже или находились на границе нормальных величин. Средние величины порогов вызова фибрилляции желудочков составляли  $14,6 \pm 0,6$  и  $15,1 \pm 1,25$  мА соответственно через 15 и 30 мин после выключения стимуляции (рис. 2). Частота синусового ритма через 30 мин была  $220 \pm 10$  в минуту, систолическое и диастолическое и среднее давление — соответственно  $101 \pm 7,2$ ,  $77 \pm 5,0$  и  $85 \pm 4,0$  мм рт. ст. Фазовые характеристики цикла и величины сократимости миокарда восстанавливались до исходных.

Изучение ультраструктурной организации миокарда показало, что парная стимуляция в течение 1 ч в ряде кардиомиоцитов вызывает пересокращение миофибрилл (рис. 3, а см. на

вклейке), а в некоторых случаях — даже образование их очаговых контрактур (рис. 3, б см. на вклейке). Тонкая структура митохондрий заметным изменениям не подвергалась.

#### Обсуждение

Результаты опытов свидетельствуют о том, что при парной стимуляции желудочков в течение 1 ч пороги вызова фибрилляции снижаются в среднем в 2,3 раза. В некоторых опытах снижение порогов было столь значительным, что величины тестирующего тока уменьшались до уровня амплитуд кондиционирующих импульсов парной стимуляции, не превышавших 1,5—3,0 мА. При этом отмечалось внезапное возникновение фибрилляции желудочков в ходе парной стимуляции. Аритмия спонтанно не прекращалась, для ее устранения необходимо было применять разряд дефибриллятора. В этих случаях непосредственную причину возникновения фибрилляции желудочков следовало видеть в провоцирующем действии ритмозадающих парных импульсах. Но механизм этого действия должен быть связан с каким-то кумулирующим эффектом предшествующей и достаточно продолжительной стимуляции, поскольку первые 5—10 мин урежения ритма порогов существенно не изменяли. Это согласуется с исследованиями В. Lowy [16], в которых установлено, что воспроизведение ряда последовательных ранних экстрасистол желудочков типа «R на T» в отсутствие ишемии также не приводило к электрической нестабильности миокарда.

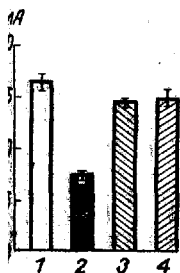


Рис. 2. Средние величины порогового тока возникновения фибрилляции желудочков на разных этапах экспериментов.

1 — контроль; 2 — через 1 ч парной стимуляции; 3 — через 15 мин; 4 — через 30 мин после стимуляции.

В наших экспериментах режим парной стимуляции вызывал увеличение скорости нарастания внутрижелудочкового давления на 30 %, удлинял фазу изгнания на 11 % и период изоволюмического расслабления миокарда на 57 %, снижал диастолическое давление в аорте на 12 % по сравнению с исходными величинами ( $p < 0,05$ ).

Результаты физиологических исследований были сопоставлены с данными изучения ультраструктуры миокарда, показавшими, что отдельные клетки миокарда левого желудочка через 1 ч парной стимуляции имели очаговые контрактурные изменения.

Известно, что урежение ритма с помощью парной стимуляции сопровождается постэкстрасистолической потенциацией сердечных сокращений, т.е. увеличением их силы и скорости нарастания, причем в отличие от физиологического урежения ритма парная стимуляция изменяет интрамиокардиальные процессы восстановления сократимости в течение удлиненной диастолы, в результате чего каждое уреженное сокращение оказывается избыточно усиленным [9]. С этой избыточностью сократительной функции можно связать удлинение фазы изгнания и периода изоволюмического расслабления. Другие авторы в ряде случаев также не отмечали постэкстрасистолической потенциации скорости расслабления миокарда [13]. Эту особенность искусственно уреженных сокращений следует подчеркнуть в связи с тем, что истинные инотропные положительные эффекты сопровождаются увеличением как скорости сокращения, так и скорости расслабления миокарда [4, 5].

Механизм постэкстрасистолической потенциации выяснен не полностью, однако полагают, что он связан с возрастанием входа ионов кальция в кардиомиоциты по натрий-кальциевому обменному транспорту ионов, увеличивающемуся через сарколемму при

повторных деполяризациях [4, 10, 11, 17], при этом не исключается возможность повышенного выброса ионов кальция из депо саркоплазматического ретикулума [8]. С учетом этих взглядов можно полагать, что удлинение фазы изгнания и замедление расслабления миокарда, отмечаемые при парной стимуляции в наших исследованиях, было следствием перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, что и приводило к очаговым контрактурным изменениям. Поскольку диастолическое давление в аорте при этом снижалось, можно допустить, что в развитии кумулятивного эффекта парной стимуляции некоторую роль играла ишемия миокарда. Это предположение согласуется с данными о том, что поглощение кислорода миокардом при эффектах постэкстрасистолической потенциации возрастает, но не обеспечивается метаболическим увеличением коронарного кровотока, несмотря на урежение ритма [18, 19].

Представляет интерес и постепенное восстановление порогов вызова фибрилляций после прекращения искусственного урежения ритма. Динамика этого явления можно сопоставить с исчезновением временной депрессии сократимости миокарда, возникающей после парной стимуляции ишемизированного сердца [6]. Как и возникновение электрической нестабильности временная депрессия сократимости миокарда является признаком деполяризирующего воздействия на нерв парной стимуляции. То и другое явление необходимо учитывать при общей оценке метода стимуляции.

Таким образом, исследование показало, что управление ритмом сердечной деятельности с помощью урежающей парной стимуляции желудочка сердца нефизиологично, так как даже в здоровом сердце оно способствует возникновению электрической нестабильности миокарда и появлению очаговых контрактур.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бредикис Ю. Ю. Электрическая стимуляция сердца при тахикардиях и тахикардах. — М., 1976.
2. Глаголева Е. В., Наследков В. Н., Богданова А. А. // Сравнительная электрокардиология. — Л., 1981. — С. 94—96.
3. Григоров С. С., Жданов А. М., Костылева О. В. // Мед. техника. — 1986. — № 6. — С. 37—42.
4. Изаков В. Я., Проценко Ю. Л. // Регуляция сократительной функции и метаболизма миокарда. — М., 1987. — С. 51—78.
5. Капелько В. И., Горина М. С. // Регуляция сократительной функции и метаболизма миокарда. — М., 1987. — С. 79—112.
6. Лысенко Л. Т., Трубецкой А. В. // Современные проблемы кардиологии. — М. 1977. — Т. 1. — С. 21—29.

- Макарычев В. А., Каштапов С. И., Старинский Ю. Г., Ульянинский Л. С. // Кардиология. — 1979. — № 7. — С. 98—102.
- Мархасин В. С., Цывьян П. Б., Артемьева О. Г. и др. // Физиол. журн. СССР. — 1987. — № 10. — С. 1339—1344.
- Наследков В. Н., Шляпников В. Н., Углова М. В. и др. // Кардиология. — 1979. — № 10. — С. 92—96.
- Нестеренко В. В., Розенитраух Л. В. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1984. — № 1. — С. 99—105.
- Ульянинский Л. С., Кошарская И. Л., Старинский Ю. Г. и др. // Кардиология. — 1986. — № 5. — С. 71—75.
- Янушкевичус З. И., Бредикис Ю. Ю., Лукошевичуте А. И., Забела П. В. Нарушение ритма и проводимости сердца. — М., 1984.
13. Blaustein A. S., Gaasch W. A., Adam D., Levine H. L. // Circulation. — 1981. — Vol. 64. — P. 345—351.
14. Han J. // Amer. J. Cardiol. — 1969. — Vol. 24. — P. 857—864.
15. Langer G. A. // Ann. Rev. Physiol. — 1982. — Vol. 44. — P. 435—441.
16. Lown B. // Amer. J. Cardiol. — 1979. — Vol. 43. — P. 435—441.
17. Morad M., Cleeman L. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1987. — Vol. 19. — P. 527—555.
18. Sarnoff S. J., Gilmore J. P., Daggett W. M. et al. // Amer. J. Physiol. — 1966. — Vol. 211. — P. 376—386.
19. Schwartz G. G., McHale P. A., Greenfield J. C. // Circulat. Res. — 1982. — Vol. 50. — P. 38—46.

Поступила 12.04.88

## CHANGES IN ELECTRIC STABILITY AND MYOCARDIAL ULTRASTRUCTURE DUE TO RATE-DECREASING PAIRED PACING

V. A. Makarychev, V. N. Nasledkov, E. V. Ivanitskaya

**Summary.** Experimental rabbits were subjected to a ventricular rate-decreasing paired pacing over an hour. Ventricular rates showed 4-1.9-fold decrease, whereas left ventricular isure evolution became higher, the periods of ejection and myocardial isovolumetric relaxation longer, aortic diastolic pressure, lower than the baseline values. The induction thresh-

olds of ventricular fibrillation were decreased from  $16.5 \pm 1.6$  mA to  $7.2 \pm 3.1$  mA ( $p < 0.001$ ). The examination of left ventricular myocardial ultrastructure indicated that the paired stimulation regimen resulted in focal contractural changes in myocardiocytes to form overcontraction zones.

№ 616.12-008.311-02:616.833.191-089.85-092.9

В. М. Смирнов

## МЕХАНИЗМ ТАХИКАРДИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ АТРОПИНА И ВАГОТОМИЕЙ, У ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВИДОВ

Кафедра физиологии (зав. — член-корр. АМН СССР Г. И. Косицкий) И ММИ им. Н. И. Пирогова

Известно, что сразу же после двусторонней ваготомии частота сердечных сокращений у кошек и собак возрастает в 2—3 раза (у кошек до 200—250 в минуту [10], у собак до 250 в минуту, у человека до 170—200 в минуту) наблюдается после инъекции атропина [4, 11, 12]. На основании этих фактов исследователи пришли к заключению, что в естественных условиях по блуждающим нервам постоянно идут импульсы к сердцу, снижающие ЧСС. Посылку этих импульсов обеспечивают нейроны гуса, постоянно находящиеся в состоянии некоторого возбуждения, называемого тонусом [6]. Однако классические представления о тормозном тонусе блуждающего нерва опровергаются современными исследованиями ряда авторов [3, 8, 9, 10], по мнению которых, причиной тахикардии, вызванной ваготомией и

введением атропина, является не выключение тормозного тонуса блуждающего нерва, а возбуждение симпатико-адреналовой системы в результате деафферентации сердца при ваготомии или действия атропина на центральную нервную систему.

Действительно, М. Г. Никольская и соавт. [8] в опытах на наркотизированных кошках вольфрамовым макроэлектродом зарегистрировали значительное увеличение электрической активности звездчатого ганглия с правой стороны после двусторонней перерезки блуждающих нервов на шее, которое достигало максимума через 30—40 мин и сопровождалось учащением ритма сердца.

Доказательством симпатического происхождения «атропиновой» тахикардии, по мнению ряда авторов [5, 9], являются результаты опытов, в которых с помощью электрофизиологи-