МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

ВТОРОЙ МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ им. Н. И. ПИРОГОВА

на правах рукописи

КОБРИН ВЛАДИМИР ИСААКОВИЧ

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ОТНОШЕНИЙ В МИОКАРДЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ФОРМАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

/ 14.0017 - нормальная физиология /

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА 1975

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии /зав.кафедрой - Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Г.И.КОСИЦКИЙ/ 2-го Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им.Н.И. Пирогова/ректор - академик АМН СССР,профессор Ю.М.ЛОПУХИН/

Научный руководитель

Заслуженный деятель науки РСФСР,профессор

ГРИГОРИЙ ИВАНОВИЧ КОСИЦКИЙ

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук,профессор

БОРИС МАТВЕЕВИЧ ФЕДОРОВ

Доктор медицинских наук

ИГОРЬ ВИКТОРОВИЧ СТУПИН

Диссертация направлена на отзыв о научно-практической ценности в Институт нормальной физиологии АМН СССР им. П.К.Анохина.

Автореферат разослан " " _____ 1975

Защита состоится " " _____ 197 г. на заседании Ученого Совета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова / М.Пироговская ул.,дом 1/

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Ученый секретарь Совета

профессор В.В.МУРАШКО

Настоящая работа посвящена изучению нормальных клеточных взаимоотношений в миокарде и их нарушению при различных экспериментальных формах фибрилляции желудочков сердца

Разнородность причин, вызывающих фибрилляцию желудочков, привела к появлению большого количества гипотез ее происхождения, которые в настоящее время можно объединить в две теории:

I. Теория гетеротопной автоматии /В.А.Фролов с соавт., 1966; Л.В.Розенштраух,1966; Н.Б.Хаспекова, 1973; Engelman,1896; Rothberger,Winterberg,1913; Scherf et al.,1953; Sano et al.,1958/

2. Теория циркуляции возбуждения /А.Ф.Самойлов,1930; Н.Л.Гурвич,1957; Л.В.Розенштраух,1973; Mayer,1908;Mines,1913; Lewis,1925; Wit et al.,1972; Cranefild et al.,1973 /

Теория гетеротопной автоматии рассматривает фибрилляцию как процесс взаимодействия возникших по той или иной причине эктопических очагов автоматии. Согласно второй точке зрения фибриллярный процесс есть непрерывная циркуляция волн возбуждения в миокарде. Циркуляция возбуждения возникает при нарушении проведения возбуждения в миокарде. Таким образом, возникновение фибрилляции связано с изменением основных физиологических свойств сердечной ткани: возбудимости, проводимости и автоматии. Так как большинство данных о фибрилляции получено при анализе электрокардиограмм/А.Ф.Самойлов,1930; Н.Л.Гурвич,1957; Rothberger,Winterberg,1913 / то,естественно, тонкие механизмы развития аритмий не удавалось установить.

В последние годы в практику эксперимента широко входит микроэлектродная техника, с помощью которой удалось раскрыть

некоторые стороны механизма сердечных аритмий и, в частности, фибрилляции.

В опытах на полосках миокарда, вырезанных из предсердий, реже желудочков, или на культуре сердечной ткани эмбрионального сердца / Mashiba,1961; Sano et al.,1969,1970/, в немногочисленных работах на интактном сердце / Г.И.Косицкий с соавт.,1972-1973; Н.Б.Хаспекова,1973; Sano et al. ,1958/ было показано,что при фибрилляции имеет место "функциональная" разобщенность миокардиальных клеток,связанная с нарушением электротонической передачи возбуждения с клетки на клетку, через область плотного контакта соседних клеток - нексусов. Нексусы, по мнению Barr, Dewey /1965/; Dewey /1969/ имеют достаточно низкое сопротивление и обеспечивают беспрепятственное прохождение возбуждения с одной клетки на другую. Однако эта точка зрения разделяется не всеми авторами. Так,например, Kawamura a. James /1971/ считают, что до сих пор нет убедительных и исключительных данных о роли нексусов в передаче возбуждения с клетки на клетку. Возможно, большое значение имеет плотность контактов в ткани /нексусов, десмосом и миофибриллярных мостиков/ по сравнению с протяженностью неспецифических зон контакта / Legato, 1973 /.

Поскольку до настоящего времени дискуссионным является вопрос о тонких механизмах развития фибрилляции как следствия нарушения нормальных клеточных отношений в миокарде представляло интерес исследовать, как меняются эти взаимоотношения и их значение в возникновении и течении фибрилляции желудочков, вызванной различными способами, в экспериментах, в которых сердце полностью сохраняет все свои гемодина-

мические и нервные связи с организмом. При этом мы надеялись получить данные о функциональной организации миокарда желудочков; опыты на сердце in situ позволяли исследовать возможное участие центральной нервной системы в реализации механизма развития фибрилляции. В связи с поставленными задачами работа проводилась в несколько этапов. На первом этапе изучалась электрическая активность клеток сократительного миокарда нормально работающего сердца, на втором этапе исследовалось изменение электрической активности этих же клеток на различных моделях экспериментально вызываемой фибрилляции желудочков; на третьем этапе - роль нервных влияний на возникновение и динамику фибриллярного процесса.

МЕТОДИКА

Регистрация активности отдельных клеток сократительного миокарда желудочков сокращающегося сердца животных in situ производилась с помощью "плавающих микроэлектродов" по методике Woodbury a. Brady /1956/. Гибкое соединение микроэлектродов со входом катодных повторителей позволяло в течение всего воздействия непрерывно отводить биоэлектрические потенциалы отдельных клеток. Одновременно регистрировалась активность двух клеток сократительного миокарда. В процессе эксперимента микроэлектроды вкалывались в различные клетки, расположенные в различных участках передней стенки левого желудочка. Параллельно регистрировалась общая электрическая активность сердца - электрокардиограмма во 2 отведении/ЭКГ/.

В работе использовались стеклянные микроэлектроды из стекла "пирекс" с диаметром кончика около 0,5 мк, заполненные 3М раствором KCI. Длина узкой части микроэлектродов составляла I5 мм, что придавало микроэлектродам необходимую гибкость при сохранении жесткости, достаточной для прокола клеточной мембраны. Сопротивление микроэлектродов постоянному току составляло 20-50 Мом и определялось выборочно, измерением сопротивления 4-5 микроэлектродов из приготовленных I2-I5.

Запись исследуемых процессов производилась на трехканальном осциллоскопе ВЭКС-4 с фотокамерой или на шестиканальном осциллографе типа Н-II6. В части опытов параметры потенциалов действия и ритм определялись с помощью интегратора времени Ф-599.

В одних сериях опытов фибрилляция вызывалась плавным повышением частоты электрической стимуляции миокарда желудочков, в других аконитином. Электрическая стимуляция производилась с помощью электростимулятора ЭСЛ-2 с трансформаторным выходом, для развязки объекта от системы раздражения и регистрации. Аконитин в части опытов аппликировался в виде кристаллика на переднюю поверхность левого желудочка, в других случаях - вводился интраперитонеально в растворе I:I0 000 в дозе I мл/кг веса животного.

Фармакологическая блокада окончаний блуждающих нервов атропином, введение β-адреноблокатора индерала, перерезка блуждающих нервов, иммунологическая десимпатизация - все это позволяло проанализировать роль центральных нервных влияний на процесс возникновения фибрилляции.

Десимпатизация производилась путем введения новорожденным крысятам в течение первых пяти дней жизни сыворотки, содержащей антитела к фактору роста элементов симпатической нервной системы " Antiserum to Nerve Growht Factor " фирмы " Wellcome Reagents Ltd " по схеме, предложенной этой фирмой. После проведенного эксперимента производился морфологический контроль эффективности десимпатизации. Гистологический контроль проводился М.З.Чунаевой на кафедре эмбриологии и гистологии педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им.Н.И.Пирогова/.

Во всех без исключения опытах вначале регистрировали электрическую активность клеток нормально сокращающегося сердца. Затем, не прекращая регистрации, вызывали тем или иным способом фибрилляцию желудочков. Регистрация активности отдельных клеток продолжалась до гибели животного, или до спонтанного восстановления нормальной сердечной деятельности. Это позволяло полностью проследить динамику возникновения и течения фибриллиторного процесса.

Всего проведено 211 острых опытов на морских свинках разного возраста и крысах, интактных и иммуносимпатэктомированных. Из них 178 опытов на морских свинках и 33 опыта на крысах. Под гексеналовым наркозом / из расчета 100 мг/кг веса животного/ животное переводили на искусственное дыхание, после чего вскрывали грудную клетку и сердце освобождали от перикарда. На переднюю поверхность сердца опускались микроэлектроды.

Все результаты статистически обработаны.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА НОРМАЛЬНО РАБОТАЮЩЕГО СЕРДЦА МОРСКИХ СВИНОК И КРЫС

Исследование параметров потенциала покоя /ПП/ и потенциалов действия /ПД/ клеток интактного сердца диктовалось необходимостью получения фоновых характеристик, изучением степени согласованности возникновения возбуждения в двух одновременно пунктируемых клетках при различных расстояниях между ними.

Величины электрических параметров исследуемых клеток нормально работающего сердца в основном совпадают с данными, полученными на полосках сердечной ткани желудочка сердца морской свинки и крыс / Coraboeuf a.Otsuka, 1956; Hoffman and Cranefield,1960/и данными на целом сердце /Н.Б.Хаспекова, 1973/.

Амплитуда ПД клеток желудочка сердца новорожденной морской свинки составляла в среднем 95,3±1,7 мв, длительность-110,6±2,9 мсек, при средней частоте сердцебиений 300±25уд/мин/ 5±0,41гц/.

Амплитуда ПД клеток желудочка сердца взрослых морских свинок была выше - 102,8±1,2 мв, длительность -169,3±1,4 мсек, частота сердцебиений составляла 205±30 уд/мин/3,42±0,5 гц/.

Амплитуда ПД клеток желудочка сердца крыс была равна 97,9±0,8 мв,длительность ПД 59,5±4,3 мсек при частоте сердцебиений 330±20 уд/мин/5,5±0,33 гц/.

ПД клеток сократительного миокарда желудочков сердца морской свинки характеризовался отсутствием фазы I /по клас-

сификации Гоффман и Крейнфилд,1962/ и четко выраженной фазой плато. Напротив, ПД крысы не имеет фазы плато, в связи с чем форма ПД приближается к треугольной.

Изучение синхронности возникновения ПД в двух одновременно пунктируемых клетках показало, что ПД возникают синхронно в исследуемых клетках независимо от расстояния между ними. Возможно, асинхронизм возбуждения, связанный с проведением возбуждения по проводящей системе, при скорости регистрации 25 мм/сек не выявляется.

Было проведено специальное исследование фазы быстрой деполяризации ПД при высокой скорости регистрации процесса /200 мм/сек./. Интерес к этой фазе ПД нами связывался с представлением о так называемом контактном потенциале / N.Sperelakis,1969 /, который отражает процесс взаимодействия контактирующих клеток. При этом, чем сильнее нарушена передача возбуждения с клетки на клетку, тем более выражен контактный потенциал. Напротив, его отсутствие говорит о нормальной, ненарушенной передаче возбуждения между клетками. В наших опытах на нормально сокращающемся сердце в отсутствии воздействий, вызывающих фибрилляцию желудочков,контактный потенциал не определялся, что позволило нам считать межклеточную связь в контактном миокарде высокоэффективной, что связано, очевидно, с низким сопротивлением контакта соседних клеток.

Таким образом, на первом этапе исследования были получены фоновые характеристики клеток сократительного миокарда желудочка сердца морских свинок и крыс и произведена оценка эффективности межклеточной связи в контактном миокарде. Эти

результаты в последующем сопоставлялись с данными, полученными на различных моделях фибрилляции желудочков сердца.

ДИНАМИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА МОРСКОЙ СВИНКИ ПРИ ПЛАВНОМ ПОВЫШЕНИИ ЧАСТОТЫ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ

На втором этапе работы исследовалась электрическая активность клеток сократительного миокарда желудочка сердца морской свинки при плавном повышении частоты электрической стимуляции желудочков.

Постепенное повышение частоты стимуляции до 8 гц сопровождалось полным усвоением ритма стимуляции всеми клетками миокарда, что находило свое отражение в синхронной работе клеток и в одинаковых изменениях ПД клеток, находящихся на различных расстояниях друг от друга. Дальнейшее повышение частоты электростимуляции изменяло картину электрической активности исследуемых клеток. Удалось установить, что эти изменения находятся в определенной зависимости от расстояния между пунктируемыми клетками. По характеру ПД и расстоянию между клетками выявлено два типа активности.

Первый тип характеризовался тем, что в двух одновременно исследуемых клетках при повышении частоты электростимуляции регистрировали одинаковые изменения ПД. При этом расстояние между клетками не превышало 1-1,5 мм.

Второй тип характеризовался четким различием в активности пар клеток, расположенных не ближе 2-3 мм друг от друга.

Изменения в электрической активности были весьма разнообразны. Прежде всего резко укорачивалась длительность ПД, очень часто /примерно в 90% случаев/ повышение частоты выше 8 гц приводило к появлению потенциалов на фазе реполяризации предыдущего ПД с резко уменьшенной амплитудой / не более 70 мв/ и длительностью не более 30% от длительности предыдущего потенциала. Эти признаки характерны для экстрасистолических потенциалов.

Сопоставление полученных данных о характере электрической активности клеток при повышении частоты электростимуляции и его связи с расстоянием между исследуемыми клетками с известными литературными данными о функциональной организации миокарда / о "функциональных единицах"/, полученных разными авторами на других моделях /Г.И.Косицкий, Н.Б.Хаспекова, В.И.Кобрин,1972; Н.Б.Хаспекова,1973; Rijlant,1931; Rotschu,1951 / позволило утверждать, что электрическая стимуляция миокарда при плавном повышении частоты приводит к фрагментации миокарда на "функциональные единицы", включающие в себя группу клеток сократительного миокарда и,вероятно, в функциональном отношении единицей миокарда является группа клеток, хотя в морфологическом отношении структурной единицей остается клетка.

Фрагментация миокарда при высокой частоте электростимуляции,по нашему мнению, возникает вследствие нарушения проведения возбуждения в волокнах проводящей системы. Это связано с тем, что ПД волокон Пуркинье, которые входят в состав проводящей системы,по длительности больше,чем ПД клетки сократительного миокарда и,очевидно, при повышении частоты электростимуляции первоначальные изменения будут иметь место

в проводящей системе. Об имеющих место нарушениях проведения возбуждения в проводящей системе говорят и характерные изменения ЭКГ - деформированные и уширенные комплексы QRS.

При превышении частоты стимуляции выше II гц во всех без исключения случаях возникала спонтанно обратимая фибрилляция желудочков. Возникновение фибрилляции сопровождалось повышением частоты следования ПД в пунктируемых клетках до I3-I5 гц, т.е. выше частоты стимуляции в момент возникновения ПД, появлением большого количества ПД различных по амплитуде и конфигурации, все фазы которых резко изменены. Прекращение стимуляции не приводит к исчезновению фибрилляции, т.е. устанавливается самоподдерживающийся процесс.

С течением времени частота внутриклеточных ПД уменьшается, причем чем длительнее фибрилляция, тем более выраженным является снижение частоты следования ПД. Имеет место постепенная нормализация конфигурации ПД, исчезают низкоамплитудные ПД, длительность ПД увеличивается, возникает некоторое увеличение потенциала покоя и возвращение его к исходному уровню. После этого асинхронная активность клеток исчезает и происходит спонтанное прекращение фибрилляции желудочков. Следует отметить, что синхронизацию активности мы раньше всего отмечали у клеток, расположенных на расстоянии 3-4 мм друг от друга, а потом и у более удаленных клеток. Очевидно, что имеет место первоначальная синхронизация деятельности соседних "функциональных единиц" а затем этот процесс распространяется на другие участки миокарда. Синхронизация происходит и после восстановления нормального сердечного ритма /Н.Б.Хаспекова, В.И.Кобрин, 1972/.

Таким образом, подводя итог данному этапу исследования, можно сказать, что плавное повышение частоты электрической стимуляции желудочков приводит к нарушению внутрижелудочковой проводимости, фрагментации миокарда на "функциональные единицы". В результате фрагментации возникает фибрилляция желудочков, которая спонтанно обратима, вследствие взаимодействия "функциональных"единиц и синхронизации их работы.

ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК СОКРАТИТЕЛЬНОГО МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА МОРСКИХ СВИНОК ПРИ АКОНИТИНОВОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ЦЕЛОГО ОРГАНИЗМА

На третьем этапе работы исследовалась электрическая активность клеток сократительного миокарда желудочка сердца морских свинок различного возраста после аппликации кристаллика аконитина на переднюю поверхность левого желудочка нормально сокращающегося сердца.

В первой серии/20 острых опытов/ на взрослых животных аппликация аконитина приводила в 100% случаев к возникновению спонтанно необратимой фибрилляции желудочков.

В первые минуты от аппликации аконитина отмечалось нарушение ритма типа отдельных желудочковых экстрасистол, после чего развивалась тахисистолия. При этом ПД исследуемых пар клеток не отличались друг от друга, если они находились вне места аппликации. В том случае, когда пунктировалась клетка, расположенная в месте аппликации аконитина, то ПД всегда был уменьшен по амплитуде и укорочен по длительности. Кроме того, на фронте нарастания ПД этих клеток четко определялся контактный потенциал в виде препотенциала,и фронт нарастания имел

меньшую крутизну. Очевидно,что аппликация аконитина на поверхность клеток приводит к депрессии механизма переноса натрия через мембрану, который ответственен за нарастание ПД. Изменение параметров ПД под влиянием аконитина /длительность, амплитуда, крутизна нарастания / может быть связана с накоплением внеклеточного калия при потере калия клеткой. На возможность такого действия аконитина указывают и данные Sano et al.,/1963/. С другой стороны, Sperelakis /1969/ считает, что концентрация калия во внеклеточной среде определяет передачу возбуждения с клетки на клетку, причем повышение концентрации калия ведет к уменьшению эффективности межклеточного взаимодействия. Таким образом, наблюдаемое нами изменение параметров ПД, выявление контактного потенциала под действием аконитина вполне определенно свидетельствует об ухудшении проведения возбуждения в миокарде под действием аконитина.

Укорочение длительности ПД в определенной степени может свидетельствовать об укорочении рефрактерного периода, т.е. аппликацяя аконитина приводит как к ухудшению проведения возбуждения между клетками, так и к укорочению рефрактерного периода. С точки зрения теории круговой циркуляции возбуждения именно эти факторы играют ведущую роль /Н.Л.Гурвич,1957; Lewis, 1925/. Однако, как показала дальнейшая регистрация активности отдельных клеток, возникновение фибрилляции связано с образованием эктопического очага автоматии в месте аппликации, в котором через 5-6 минут после аппликации аконитина резко увеличивается частота генерации ПД, появляются потенциалы с резко

измененной конфигурацией, различные по длительности и амплитуде. Через 600-700 мсек аналогичная картина отмечается и в других клетках, расположенных вне зоны действия аконитина, после чего возникает фибрилляция желудочков. Эти наблюдения полностью подтверждают унифокальную теорию гетеротопной автоматии происхождения фибрилляции, выдвинутую еще в I896 г. Engelman.

Регистрация электрической активности отдельных пар клеток продолжительное время после возникновения фибрилляции /до I часа/ позволила установить, что и на этой модели обнаруживается фрагментация миокарда на участки с одинаковой активностью клеток внутри них. Размеры этих участков также находились в пределах I-I,5 мм.

ПД пунктируемых клеток при аконитиновой фибрилляции были весьма различны. Наряду с высокоамплитудными ПД наблюдалось большое количество низкоамплитудных ПД, в количествах, которые мы не наблюдали при фибрилляции от электрического раздражения. Запись активности на большой скорости развертки позволила показать, что эти низкоамплитудные ПД соответствуют контактному потенциалу и могут рассматриваться как потенциалы взаимодействия. Таким образом, несмотря на нарушение проведения возбуждения и ухудшающееся взаимодействие между клетками, взаимодействие все-таки сохраняется. Это является причиной поддержания фибрилляции. Спонтанное прекращение фибрилляции не происходит из-за продолжающегося действия аконитина и значительно более выраженного нарушения межклеточного взаимодействия, что не позволяет синхронизовать клеточную активность.

Во второй серии /8 острых опытов/ на морских свинках в раннем постнатальном периоде было показано, что развитие аритмии от аконитина существенно отличается от аконитиновой аритмии у взрослых животных.

Первые нарушения сердечного ритма мы отмечали на 2-3 минуте от аппликации аконитина в виде желудочковых экстрасистол, которые сменялись тахисистолией. Аналогично изменениям ПД под действием аконитина у взрослых морских свинок менялись ПД отдельных клеток новорожденных морских свинок; уменьшался ПД по амплитуде и укорачивался по длительности. Однако фибрилляция не возникала. Через 4-5 минут удавалось четко регистрировать различную активность клеток, расположенных в месте аппликации аконитина и в интактном миокарде. Для клеток, расположенных в месте аппликации, характерным являлось периодическое учащение ритма с соответствующими изменениями ПД и ПП: сильно уменьшался ПП и ПД, резко укорачивался ПД по длительности и частота генерации ПД увеличивалась с 7 гц до I3-I5 гц. Через несколько секунд пароксизм учащения ритма исчезал. Такие пароксизмы периодически повторялись. В это же время в клетках, расположенных вне зоны действия аконитина, при учащении ритма отмечалось развитие электрической альтернации ПД. Наряду с полноценными, высокоамплитудными ПД возникали низкоамплитудные ПД с измененными фазами. Анализ причин альтернации показал, что она связана с нарушением проведения возбуждения по проводящей системе. При синхронной регистрации активности клеток, расположенных в зоне аппликации и в интактном миокарде, одновременно с регистрацией ЭКГ выявилось, что альтернированному ПД соот-

ветствует на ЭКГ уширенный желудочковый комплекс. Таким образом, имелись все предпосылки для возникновения фибрилляции: нарушение проведения возбуждения, эктопический очаг автоматии, укорочение ПД, т.е. все условия, которые приводили к возникновению фибрилляции у взрослых животных. Очевидно, что этих условий оказалось недостаточно для возникновения фибрилляции.

С одной стороны, известно,что в раннем постнатальном периоде слабо выражены парасимпатические влияния на сердце/И.А. Аршавский,1967/, которые играют большую роль, по мнению некоторых авторов, в фибрилляции /Н.Л.Гурвич,1957; Н.Л.Гурвич, Е.М.Львович,1970/, а, с другой стороны, в этот же возрастной период у животных недостаточно развиты вставочные диски,которые осуществляют связь между клетками / А.М.Хлопков,1948/. Не исключено,что оба фактора могут иметь существенное значение в том,что у морских свинок в возрасте I-I2 дней аконитиновая фибрилляция не развивается.

РОЛЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

На четвертом, заключительном этапе работы проводилось исследование особенностей развития фибриллярного процесса при измененном фоне нервных влияний на сердце.

В первой группе экспериментов,состоящей из трех серий /53 острых опыта/ изучалось значение парасимпатических влияний в реализации механизма развития фибрилляции.

Предварительная атропинизация и последующая электрическая стимуляция желудочков позволила установить,что асинхрон-

ная активность клеток, характерная для фибрилляции желудочков у интактных животных существовала только в момент стимуляции. Прекращение стимуляции немедленно приводило к восстановлению нормального сердечного ритма. Таким образом, создалось впечатление, что атропинизация и связанная с этим блокада окончаний блуждающего нервов приводит к исчезновению способности сердца устанавливать режим самоподдерживающейся фибрилляции.

Такая же атропинизация и аппликация кристаллика аконитина приводит к выраженному замедлению развития фибрилляции желудочков. Если в контрольных опытах развитие фибрилляции от аконитина у взрослых животных происходило на 5-6 минуте, то на фоне предварительного введения атропина фибрилляция возникала на 30-3I минуте, т.е. замедлялась в 6 раз.

Аналогичные результаты были получены в опытах с перерезкой левого блуждающего нерва и последующей аппликацией аконитина. В этом случае наблюдали замедление времени развития фибрилляции в 5 раз.

По-видимому, данные по изменению временных характеристик развития фибриллярного процесса под действием атропина могут указывать на значительную роль парасимпатических влияний в реализации механизма аритмий.

Во второй группе экспериментов /37 острых опытов/ изучалось значение симпатических влияний в развитии фибриллярного процесса, а также возможный механизм действия широко распространенного антиаритмического средства индерала.

В первой серии экспериментов предварительное введение индерала полностью предотвращало возникновение фибрилляции при электрическом раздражении. Однако при анализе этого эффекта

в другой серии опытов,когда имелась возможность менять параметры стимулирующих импульсов / по напряжению / удалось показать,что увеличение стимулирующего напряжения в 3–4 раза дает возможность воспроизводства фибрилляции желудочков, причем картина электрической активности принципиально не отличается от активности клеток контрольных животных. Прекращение электростимуляции не приводит к прекращению фибрилляции. Результаты этих опытов показывают,что одним из антиаритмических механизмов действия индерала может быть его влияние на возбудимость.

В отличие от этого, опыты с предварительным введением индерала и последующей аппликацией аконитина показали некоторое уменьшение времени развития фибрилляции желудочков по сравнению с контрольными животными.

Так как одной из сторон действия индерала / β-адреноблокатор/ явилось его влияние на возбудимость, то была поставлена специальная серия экспериментов на десимпатизированных животных. Мы применяли метод иммунологической десимпатизации. Сыворотка,содержащая антитела к фактору роста элементов симпатической системы, вводилась новорожденным крысятам. Через 2-3 месяца животные брались в эксперимент с последующим гистологическим контролем эффективности десимпатизации. Как правило, в звездчатых ганглиях оставалось не более 20-30% симпатических элементов, по сравнению с интактными животными.

В первой группе животных, контрольной, изучалась активность отдельных клеток сократительного миокарда желудочка сердца интактных крыс. Аконитин вводился внутрибрюшинно в растворе I:I0 000 в дозе I мл/кг веса.

Введение аконитина интактным крысам через 30 минут приводило к характерным изменениям биоэлектрической активности исследуемых клеток. Прежде всего это выражалось в появлении нового ПД на фазе незавершенной реполяризации предыдущего потенциала. При этом на электрокардиограмме первому ПД соответствовало направление желудочкового комплекса вверх, а второму ПД, возникающему на фазе незавершенной реполяризации первого,- вниз. Очевидно, что появление второго ПД связано с ретроградным распространением возбуждения по желудочкам. С течением времени наблюдалось слияние таких парных потенциалов в группы, состоящие из двух, трех, четырех и т.д. парных потенциалов. Через 45 минут от аппликации возникала тахисистолия, которая через 60-70 минут от введения сменялась фибрилляцией желудочков, спонтанно необратимой. Описанная динамика электрической активности клеток под действием аконитина позволяет говорить о том, что в основе механизма развития фибрилляции желудочков сердца крыс лежит механизм "реентри", т.е. циркуляции возбуждения. Самым весомым аргументом является возникновение ретроградно распространяющегося возбуждения, которое, по мнению многих авторов, есть причина развития фибрилляции /Н.Л.Гурвич, I957; Wit et al., I972; Cranefield et al. I973/

Во второй группе опытов внутрибрюшинное введение аконитина иммуносимпатэктомированным крысам приводило к аналогичным изменениям биоэлектрической активности пунктируемых клеток. Однако временные характеристики процесса у иммуносимпатэктомированных животных резко отличались от таковых у контрольной группы. Первые изменения появлялись значительно раньше,

уже на 9 минуте было отмечено появление парных потенциалов; на I8 минуте развивалась тахисистолия,и через 24 минуты после введения аконитина возникала фибрилляция. Так как по своим электрофизиологическим характеристикам фибрилляция у контрольных животных не отличалась от фибрилляции у иммуносимпатэктомированных, а временные параметры были отличны, то мы полагали,что эти данные могут говорить о тормозном влиянии симпатической системы на механизм реализации аритмий. Однако не исключено,что устранение симпатических влияний может резко усилить действие парасимпатических нервов / Б.М.Федоров, I968/. В целом, можно говорить о несомненном значении парасимпатических влияний на развитие фибриллярного процесса различной этиологии.

В Ы В О Д Ы

I. При нормальной работе сердца потенциалы действия двух одновременно исследуемых клеток сократительного миокарда желудочков возникают синхронно, имеют одинаковые параметры; контактный потенциал не выявляется, что свидетельствует о высокой эффективности межклеточного взаимодействия. При этом потенциал действия сократительных клеток желудочка сердца крысы отличается от потенциала действия аналогичных клеток сердца морских свинок отсутствием фазы плато и меньшей длительностью.

2. При плавном повышении частоты электрической стимуляции миокарда желудочка возникает его функциональная фрагментация на участки с одинаковой активностью клеток внутри каждого из них, что, очевидно, является результатом нарушения внутрижелудочкового проведения.

3. Фибрилляция, вызванная электростимуляцией желудочков сердца морских свинок, спонтанно обратима. В момент возникновения фибрилляции в клетках появляются потенциалы действия, уменьшенные по амплитуде и укороченные по длительности, частота которых превышает частоту электростимуляции. Со временем частота следования потенциалов уменьшается, развивается постепенная синхронизация активности сначала в близко расположенных участках миокарда, а затем охватывающая весь миокард желудочков и завершающаяся восстановлением нормальной сердечной деятельности.

4. Фибрилляция желудочков взрослых морских свинок, вызванная аконитином, резко отличается по своей динамике от фиб-

рилляции при электростимуляции желудочков. В участке аппликации аконитина образуется эктопический очаг автоматии, в результате чего развивается спонтанно необратимая фибрилляция желудочков. При этом синхронное возникновение потенциалов действия сходных параметров наблюдается лишь в пределах расстояния между клетками не более I,5 мм. Наряду с этим, четко регистрируется контактный потенциал, отражающий процесс взаимодействия соседних клеток при ухудшении связи между ними.

5. Аппликация аконитина на поверхность желудочка сердца морских свинок в возрасте I-I2 дней приводит также к нарушению проведения возбуждения и возникновению очага эктопической автоматии, однако фибрилляция желудочков сердца не развивается, что может быть связано как с неполным развитием межклеточных связей в миокарде, так и с несовершенством парасимпатических влияний на сердце в этом возрасте.

6. При внутрибрюшинном введении аконитина крысам возникает ретроградное распространение возбуждения, являющееся причиной возникновения фибрилляции по механизму циркуляции возбуждения.

7. Отсутствие или устранение парасимпатических влияний /опыты на новорожденных животных, перерезка блуждающих нервов, введение атропина/ затрудняет развитие фибрилляции. С другой стороны, иммунологическая десимпатизация способствует ее возникновению. Эти данные могут свидетельствовать об участии вегетативной нервной системы в развитии фибрилляции желудочков.

8. Возникновение фибрилляции желудочков может быть результатом образования эктопического очага автоматии, либо циркуляции возбуждения.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ

I. Возможность изменения функции вставочных дисков миокарда при действии нейротропных средств.
Физиолог.ж.СССР,I972,58,6,894 /с Г.И.Косицким и Н.Б.Хаспековой/.

2. Синхронная регистрация потенциалов действия отдельных клеток миокарда при фибрилляции сердца.
Кардиология,I972,I2,3,I8 / с Г.И.Косицким и Н.Б.Хаспековой/.

3. **Action potentials of myocardial cells in fibrillation of the heart.**
VI Congresso Europeo de Cardiologia. Symposia. Mesas Redondas y Communicationes. Madrid.,Sept.,I972.

/совместно с G.I.Kozitsky et V.I.Kobrin/

4. Изучение взаимодействия клеток миокарда на модели фибрилляции сердца.
В сб.:"VI Поволжская конференция физиологов с участием биохимиков, фармакологов и морфологов". Чебоксары,I973,т.I, 95 / с Н.Б.Хаспековой/

5. Механизмы спонтанного выхода сердца из фибрилляции.
В сб.:"Материалы докладов V Всесоюзной с международным участием конференции по нейрокибернетике". Ростов-на-Дону, I973,I57 /с Г.И.Косицким и Н.Б.Хаспековой/.

6. Характер биоэлектрической активности отдельных клеток при необратимой фибрилляции желудочков./с Н.Б.Хаспековой/.

В сб.:"Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма". Москва, 1973, 47.

7. Особенности спонтанного прекращения фибрилляции желудочков сердца.
В.сб.:"Морфологические и физиологические основы регуляции и восстановления функций организма". Москва, 1973, 77.
/ с Ч.Б.Хаспековой /

Материалы диссертации докладывались:

1. На УI Европейском кардиологическом конгрессе. Мадрид, сентябрь, 1972.
2. На заседании секции экспериментальной кардиологии Московского физиологического общества, 10/XII-1973г.
3. На У Всесоюзной с международным участием конференции по нейрокибернетике. Ростов-на-Дону, май, 1973г.
4. На симпозиуме "Электрофизиология сердца". Москва, декабрь, 1973г.
5. На заседании секции электрокардиографии Московского городского научного общества терапевтов, 28/XII-1973г.
6. На Всероссийском пленуме проблемной комиссии по экспериментальной кардиологии. Москва, март, 1974г.
7. На заседании секции экспериментальной кардиологии Московского физиологического общества, 12/III-1975г.

ПОДПИСАНО В ПЕЧАТЬ 13.III.1975г.
Ротапринт ВЗИТ, пр.Серова,д.5, зак. № 100, тир. 350.