

14. Логинов А. С., Садоков В. М., Исакова З. С. // Там же. — 1987. — № 10. — С. 22—26.
15. Махов В. М., Угромрова Л. Н. и др. // Рос. мед. журн. — 1998. — № 3. — С. 14—17.
16. Пономарева Е. Н., Астапенко А. В., Лихачев С. А. // Клин. нервн. и псих. забол. — 1997. — № 9. — С. 14—17.
17. Пятницкая И. М., Карлов В. А. Терапевтические и неврологические проявления алкоголизма. — М., 1977.
18. Савельев В. С., Буянов В. М., Огнев Ю. В. Острый панкреатит. — М., 1983.
19. Савельев В. С. и др. // Хирургия. — 1993. — № 6. — С. 22—28.
20. Савельев В. С., Филимонов М. И. и др. // Анналы хир. гепатол. — 1996. — № 1. — С. 58—61.
21. Уткин А. К., Баунов В. А. Эндоинтоксикация при остром холецистопанкреатите и методы ее устранения. — Иваново, 1988. — С. 73—78.
22. Шарафаев А. Ш., 1961.
23. Шаринова С. А., 1961.
24. Akiskal H. S. // Am. J. Psychiat. — 1983. — Vol. 140. — P. 11—20.

Поступила 10.06.01

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.12-008.315-085.844-092.9

В. В. Мороз, М. С. Богушевич, В. А. Востриков, Е. К. Козлова, А. М. Черныш

ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ ВЫСОКОВОЛЬТНОГО ИМПУЛЬСА НА ЭФФЕКТ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН,
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

THE SHAPE OF HIGH-VOLTAGE PULSE AND THE EFFECT OF DEFIBRILLATION

V. V. Moroz, M. S. Bogushevich, V. A. Vostrikov, Ye. K. Kozlova, A. M. Chernysh

The paper discusses how to choose the optimum shape of a pulse for electric defibrillation of the heart. The authors' data are given on the values of an induced field in the contracting myocardial structure when a defibrillator evokes pulses. Mono- and bipolar pulse-induced changes of the transmembranous potential on the hyper- and depolarized sides of a cell are calculated. Mechanisms of defibrillation in the use of pulses of different shapes are considered.

В последние годы в клинической практике и в научной литературе отмечается существенный интерес к проблеме выбора оптимальной формы высоковольтного импульса для проведения эффективной дефибрилляции. Сейчас на мировом рынке выпускаются в основном дефибрилляторы двух типов: генерирующих положительный экспоненциальный импульс (Edmark) и асимметричный биполярный импульс с соотношением полуволн 1/0,5 (Gurvich). Клинические и экспериментальные результаты испытаний показали, что биполярный импульс имеет ниже порог дефибрилляции, более высокие показатели эффективности, меньше повреждает ультраструктуру миокарда [8, 13]. Однако механизмы, вызывающие прекращение спиральных волн различными формами импульсов, не достаточно ясны. И пока нет удовлетворительного объяснения, почему биполярный импульс может быть предпочтительнее.

В данной работе регистрировали напряженности наведенных электрических полей в структурах сократительного миокарда, а также сократительную активность отдельных сегментов левого желудочка (ЛЖ) при координированных сокращениях сердца, при фибрилляции желудочков (ФЖ) и при дефибрилляции сердца. Исходя из результатов собственных экспериментов, а также из данных литературы, авторы рассматривают различие в механизмах воздействия на клеточную мембрану экспоненциальным и биполярным импульсами.

Материал и методы. Опыты проводили на сердцах беспородных наркотизированных (внутривенно 10—15 мг/кг 15% раствора нембутала) собак обоего пола массой от 12 до 25 кг. Было проведено 168 опытов на 26 сердцах. Перед опытом проводили премедикацию 2% раствором промедола из расчета 8 мг/кг. ИВЛ проводили воздухом с помощью аппарата РО-5 (50 см³/кг). В ходе проведения опытов капельно вводили раствор реополиглюкина в суммарной дозе не более 200 мл. Через сонную артерию вводили катетер для регистрации давления в постии ЛЖ (P_f). В правой сонной артерии измеряли артериальное давление (P_a). Перед катетеризацией внутривенно вводили гепарин в дозе 125 ед/кг. Контроль функционального состояния сердца вели по записям функций P_f , P_a (t), ЭКГ в стандартных отведениях.

Измеряли интрамуральное давление (ИМД) в стенке ЛЖ и апикальном сегменте сердца. Для этого в эти сегменты вводили интегральные датчики, представляющие собой микробаллончики из латекса "ревультекс LR" (прочность не менее 30 Мпа). Баллончики заполняли жидкостью и через катетеры соединяли с измерителями давления ДДА, на выходе которых регистрировали величину ИМД в месте установки датчика. Гистологический анализ тканей, проведенный после окончания эксперимента, показал, что в месте установки датчиков выраженные признаки некроза и инфаркта отсутствовали, и только вокруг датчиков обнаружено небольшое число фибробластов.

В работе использовали дефибриллятор ДИ-03, дающий биполярный импульс длительностью 9 мс и соотношение полуволн 1/0,5 и LifePark-7 (США) с экспоненциальным импульсом Edmark длительностью 5—8 мс. Импульс подавался непосредственно на сердце, а наведенное электрическое поле в структуре сократительного миокарда измеряли с помощью эндокардиальных электродов и запоминающего осциллографа С8-16. Для расчета градиента электрического потенциала электроды устанавливались на строго фиксированном расстоянии — 0,5 см.

Все данные с датчиков, электродов, контрольно-измерительной аппаратуры регистрировали на многоканальных мониторах и в дальнейшем обрабатывали на компьютерах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных программ вариационной статистики.

Результаты исследований и их обсуждение. Для оценки смещения трансмембранных потенциала на сердце подавали разряд дефибриллятора, а в толще миокарда (на расстоянии 0,5 см между измерительными электродами) регистрировали наведенное электрическое поле E_0 . На рис. 1 представлен результат одного из опытов серии, сфотографированный с экрана запоминающего осциллографа. Нижний луч-импульс в стенке ЛЖ, а верхний в области верхушки сердца. Чувствительность электрического поля E_0 , создаваемая разрядом дефибриллятора в опытах, варьировалась от 10 до 250 В/см. На приведенной осциллограмме на стенке оно составляло 78 В/см, а в области верхушки — 69 В/см (чувствительность осциллографа 30 В/см). Напряженность полей от 10 до 70 В/см были не эффективны и не прекращали развития ФЖ. Начиная с величин напряженностей 70 В/см разряды биполярного импульса превышали порог дефибрилляции и устраивали ФЖ практически во всех случаях. Таким образом порог дефибрилляции в серии проведенных опытов лежал в пределах от 65 до 75 В/см, что достаточно хорошо согласуется с результатами работ, проведенных и на целостном сердце, и на культуре кардиомиоцитов [5, 12]. Такую напряженность электрического поля создавали разряды дефибрилляторов порядка 400—500 В, поданных непосредственно на сердце.

Во всех опытах с помощью датчиков ИМД регистрировали сократительный ответ того или иного сегмента миокарда ЛЖ на разряд дефибриллятора.

Это диктовалось тем, что при регистрации электрической активности миокарда возникают по крайней мере два затруднения. Во-первых, после высоковольтного разряда измерять трансмембранный потенциал можно лишь после некоторой задержки, величина которой зависит от качества применяемой аппаратуры, но во всех случаях эта задержка не менее долей секунд. Во-вторых, что более существенно, в результате электромеханического разобщения, которое, как правило, сопровождает процесс дефибрилляции, может регистрироваться электрическая активность клетки, но сократительный ответ отсутствовать.

В наших опытах при воздействии на сердце подпороговых импульсов, напряженностью 50—60 В/см, сократительный ответ был неполным независимо от величины разряда [4]. Пороговый и над-

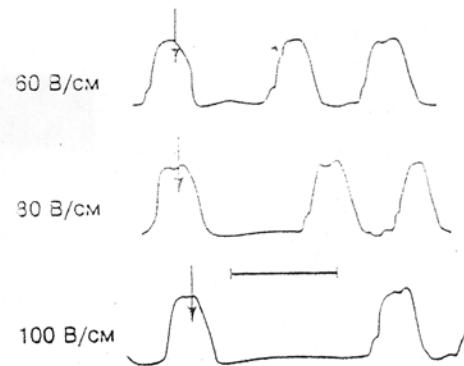


Рис. 2. Интрамулярное давление в среднем сегменте сердца при действии высоковольтного разряда дефибриллятора. Момент подачи импульса отмечен стрелкой. Метка времени 1 с. Величина наведенного электрического поля указана для каждого примера. Увеличение напряженности электрического поля вызывает увеличение задержки последующего сократительного ответа сердца.

пороговый импульсы дефибриллятора прекращали ФЖ, однако между разрядом и первым координированным сокращением миокарда во всех опытах наблюдалась задержка t_z . Рис. 2 иллюстрирует такие задержки для трех значений E_0 : 60, 80 и 100 В/см. Величина задержки зависела от напряженности электрического поля, создаваемого разрядом дефибриллятора в структуре сократительного миокарда. Чем выше напряженность электрического поля E_0 , тем больше была задержка t_z . При увеличении E_0 от 50 до 150 В/см задержка росла почти линейно — от 0,3 до 1,7 с. При значениях E_0 более 150 В/см t_z росла мало, а при очень больших напряженностях полей (200 В/см, что соответствовало разряду дефибриллятора около 1600 В непосредственно на сердце) она вовсе перестала увеличиваться.

Ранее этот эффект исследовали на культуре миоцитов с регистрацией механограмм [10], а также при регистрации электрической активности клеток эпи- и эндокардальных структур миокарда [6]. Результаты этих работ согласуются с нашими. Небольшие расхождения в количественных оценках объясняются различными объектами, на которых проводили исследования.

Приведенные данные позволяют оценить величину наведенного трансмембранных потенциала в процессе проведения процедуры дефибрилляции. В соответствии с уравнением Максвелла:

$$\Phi_n = 1,5 r E_0 \cos \theta,$$

где Φ_n — наведенный трансмембранный потенциал, r — радиус миоцита, θ — угол между направлением вектора напряженности поля E_0 и радиус-вектором. Миоцит — вытянутая клетка, близкая к эллипсоиду вращения с главной и побочной осями 50 и 25 мкм соответственно. Если учесть, что соотношение полуволн биполярного импульса 1/0,5 и потенциал покоя кардиомиоцита около -90 мВ, то со стороны плюса электрического поля мембрана вначале гиперполяризуется до -260 мВ, а затем деполяризуется до -5 мВ, а со стороны минуса поля — вначале деполяризуется до +70 мВ, затем гиперполяризуется до -180 мВ. Эти величины рассчитаны для порогового значения наведенного электрического поля 70—80 В/см, если поле направлено

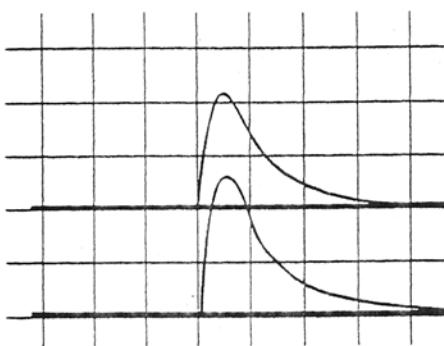


Рис. 1. Наведенное электрическое поле в структуре сократительного миокарда в области среднего сегмента (верхняя кривая) и верхушки сердца (нижняя кривая). Фотография с экрана запоминающего осциллографа. Чувствительность 30 В/см, развертка 1,5 мс/см.

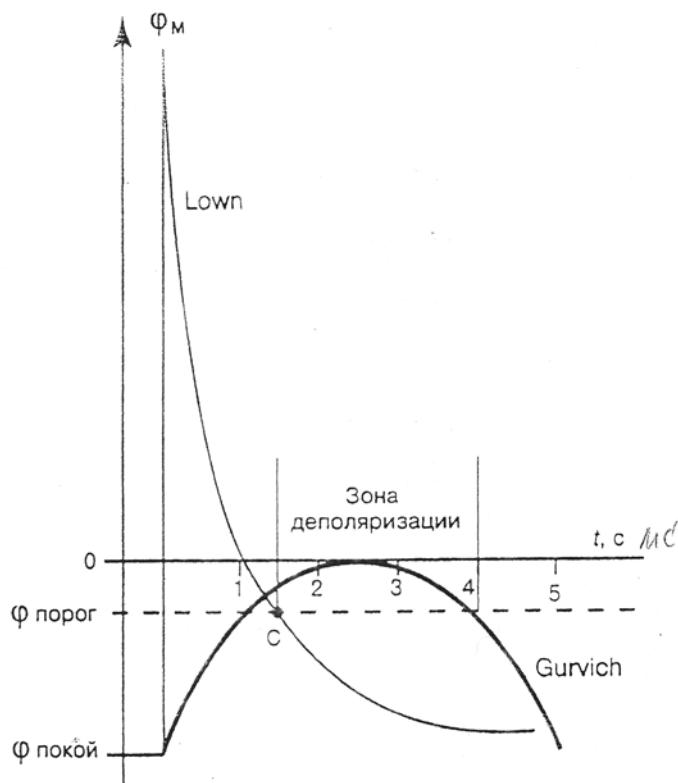


Рис. 3. Изменение трансмембранных потенциалов Φ_m на деполяризующейся стороне клетки при действии экспоненциального (Edmark) и отрицательной полуволны биполярного (Gurvich) импульсов. Точка С указывает время открытия каналов и начало деполяризации. $\Phi_{покой}$ и $\Phi_{порог}$ — потенциалы покоя и порога для кардиомиоцита. мс.

поперек клетки. Таким образом, при пороговом значении биполярного импульса на мембрану приложено гиперполяризующее напряжение порядка 250 мВ. Такое напряжение мало для электропорации мембраны. Так, в [9] показано, что электропорация мембран миоцитов в культуре наступала при наведенных трансмембранных напряжениях от 0,5 до 1 В и более. В работе [15] действовали монофазным импульсом на мембранны клеток миокарда, при этом до 20% клеток увеличивали проводимость при наведенном трансмембранным потенциале 0,3 В, а при 0,5 В количество таких мембран увеличивалось до 70%. В ряде работ исследовали эффект электропорации при длительности монофазного импульса 1 мс. Повышение проводимости наступало при наведенных трансмембранных напряжениях около 1,0 В [3]. Эффект дефибрилляции наступал в результате образования пор в липидном бислое и поступления тока натрия внутрь клетки. Этот процесс, как и предполагалось ранее [2] и показано в эксперименте, сопровождался деполяризацией мембран [6].

Исследования электропорации на мембранах показали два интересных эффекта. Первый заключается в том, что проводили электропорацию на мембранах, а затем добавляли блокаторы: Na^+ — тетратоксин (TTX) и/или K^+ — тетраэтиламмоний (TЭА) [15]. При этом характеристики электропорации (время пробоя, критические значения наведенного поля и другие) не менялись, т. е. пробой происходил в липидном бислое, а белковые структуры в этом процессе участия не принимали, хотя

деполяризующий потенциал со стороны минуса электрического поля должен быть выше порога возбуждения.

Наведенное на мембрану напряжение прикладывается и к белковым структурам, и к липидному бислою одновременно. На белковых каналах оно может быть в 1,5–2 раза больше, поскольку больше их размер (~ 12 нм) по сравнению с бислоем (~ 5 нм). При коротких фронтах и малых длительностях дефибриллирующих импульсов каналы не успевают открыться (характерное время 1–2 мс) деполяризующим напряжением со стороны минуса электрического поля. Если считать импульс Edmark экспоненциальным с коэффициентом затухания 0,6, то время его спада до порогового потенциала составит 1,5 с (t_c на рис. 3). Этого времени может оказаться недостаточно для обеспечения потока натриевого тока внутрь клетки и обеспечения деполяризации. Времена пробоя липидного бислоя в сотни раз короче, и гиперполяризующее напряжение со стороны плюса поля, достигая критических величин, запускает процесс электропорации.

Положительная полуволна биполярного импульса имеет синусоидальную форму с длительностью 5 мс. Следовательно, она достигает порогового потенциала (-30 мВ) уже через 1 мс. Но процесс деполяризации может начаться несколько позже: через 1,5 мс. Поэтому время действия надпорогового потенциала даже для отрицательной полуволны (амплитуда 0,5 от положительной) не менее 2–3 мс (см. рис. 3), что согласуется с временами открытия натриево-кальциевых каналов и деполяризации мембранны.

Порог дефибриллирующего импульса может означать, что наведенный трансмембранный потенциал достаточен для деполяризации мембранны через механизм открывания натриевых каналов, а при этом гиперполяризующий потенциал недостаточен для электропорации липидного матрикса. Таким образом, дефибрилляция пороговым импульсом может реализоваться попеременной деполяризацией обеих сторон мембранны миоцита без запуска механизма электропорации.

Во-вторых, показано, что количество пор, скорость их образования, их радиусы увеличивались с ростом амплитуды приложенного трансмембранных напряжения [14].

Известно, что эффект дефибрилляции также может быть достигнут при напряжениях, существенно превышающих пороговые значения. В этих случаях наблюдаются нарушения ультраструктуры миокарда, которые прямо зависят от величины наведенного на сердце разряда [11]. Величина трансмембранных напряжения при этом может намного превосходить критические значения пробоя и эффект дефибрилляции будет зависеть от процесса электропорации мембранны. Чем выше наведенный трансмембранный потенциал, тем больше количество пор и с большим их радиусом может возникнуть, тем медленнее после снятия напряжения будет идти процесс затекания пор в условиях обратимого пробоя [3]. Этот эффект хорошо коррелирует с ростом задержки первого сократительного ответа миокарда при увеличении амплитуды дефибриллирующего разряда, полученный в наших опытах (см. рис. 2) и в ряде других работ [11, 12].

Кроме того показано, что при одинаковых амплитудах монополярного и бифазных (1/1 и 1/0,5,

приходе отрицательной полуволны испытывает обратное воздействие электрического поля. На эту сторону мембранны уже будет действовать деполяризующее напряжение, которое может способствовать ее более быстрому заживлению. Однако механизм такого эффекта не очевиден и требует дополнительных экспериментов.

Электрическая дефибрилляция сердца осуществляется пороговыми или надпороговыми импульсами длительностью 5–10 мс. Короткие 2–3 мс импульсы, даже при больших разрядах, не устраняют фибрилляцию. Электропорация липидного бислоя может быть вызвана импульсами микросекундного и даже наносекундного диапазонов. За время 5 мс токи Na^+ и Ca^{2+} успевают войти в клетку и вызвать процесс деполяризации. Биполярный импульс вызывает этот процесс поочередно — и с той и с другой стороны клетки, обеспечивая деполяризацию всей клеточной мембранны. Монополярный импульс, вызывая электропорацию лишь только гиперполяризованной стороны мембранны, создает предварительные условия для деполяризации. Впервых, поры могут возникнуть в небольшой области по экватору клетки [1] и только с одной стороны, а во-вторых, после образования пор необходимо время для пропускания потоков ионов. Эти обстоятельства, очевидно, могут затруднять процесс дефибрилляции и повышать ее порог, что

наблюдается в экспериментах и клинической практике [7].

ЛИТЕРАТУРА

- Богушевич М., Востриков З., Черныш А. // Вестн. РАМН. — 1997. — № 10. — С. 36–41.
- Гурвич Н. Основные принципы дефибрилляции сердца. — М., 1975.
- Маркин В., Пастушенко В., Чизмаджев Ю. Теория возбудимых сред. — М., 1974.
- Черныш А. Биомеханика неоднородностей сердечной мышцы. — М., 1993.
- Achleitner U., Amann A., Stoffaneller M., Baubin M. // Resuscitation. — 1999. — Vol. 41. — P. 193–200.
- Al-Khadra A., Nikolski V., Efimov I. // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 797–804.
- Bain A., Swerdlow C., Love C. et al. // Ann. Emerg. Med. — 2001. — Vol. 37. — P. 5–12.
- Cansell A. Rev. SAMU. — 2000. — Vol. 22, N 6. — P. 280–294.
- Cheng D., Tung L., Sobie E. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. H351–H362.
- Jones J., Proskauer C., Paull W. // Cir. Res. — 1980. — Vol. 46. — P. 387–394.
- Jones J., Jones R. // Am. J. Physiol. — 1983. — Vol. 245. — P. H60–H65.
- Lepeschkin E., Herzlich H. // Med. Instrument. — 1980. — Vol. 14, N 1. — P. 57.
- Mital S., Ayati S., Stein K. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1595–1601.
- Saulis G. Cell // Biomed. Sci. Instrum. — 1999. — Vol. 35. — P. 291–296.
- Tovar O., Tung L. // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263. — P. H1128–H1136.

Поступила 23.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 615.272.4.03:616-036.882-08-039.72].076.9

Н. А. Горенкова, И. В. Назаренко, И. В. Саморукова, М. Ш. Аврущенко, А. В. Волков КОРРЕКЦИЯ ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ МЕКСИДОЛОМ И КИОТОРФИНОМ

НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

EFFECT OF THE ANTIOXIDANT MEXIDOL ALONE AND IN COMBINATION WITH THE REGULATORY DIPEPTIDE KYOTORPHIN ON BEHAVIORAL DISTURBANCES IN THE POSTRESUSCITATIVE PERIOD

N. A. Gorenkova, I. V. Nazarenko, I. V. Samorukova, M. Sh. Avrushchenko, A. V. Volkov

A complex of behavioral tests revealed diminished anxiety, increased locomotor and exploratory activities, and changes in different learning tests in resuscitated animals. Mexidol alone and in combination with kyotorphin exhibited antistressogenic and nootropic activities, and led to a compensation of ischemic lesions in rats. It can be stated that a the injection of mexidol in combination with kyotorphin yielded better results due to its neuroprotective effect in the CA1 and CA4 fields of the hippocampus.

Свободнорадикальные процессы и структурно-функциональные изменения свойств биомембран являются базисными звенями патогенеза ишемии-реперфузии и постреанимационной патологии, требующими ранней коррекции [5]. Среди целого ряда препаратов, действие которых направлено на предотвращение перекисного окисления липидов, особое место принадлежит синтетическому препарату мексидолу (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат), который, обладая выраженным антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, проявляет способность улучшать когнитивные функции, процессы обучения и памяти, а также устранять невротические нарушения (тревога, напряжение, беспокойство, страх) [2]. Наряду с окислительным стрессом важную роль в патоген-

незе ишемическо-реперфузионного повреждения мозга играют кальциевые патологические каскады, приводящие к гибели нейронов [5]. Одним из естественных регуляторов каналов кальция является киоторфин (КТ). Этот пептид, выделенный из мозга зимоспящих животных, участвует в процессах гибернации. Для него было показано модулирующее влияние на гомеостаз кальция [9], энкефалин-эргическую [8] и серотонин-эргическую [7] системы мозга. Ранее нами был отмечен структурно-функциональный нейропротекторный эффект КТ после клинической смерти (КС) [4].

Учитывая перечисленные выше свойства этих веществ, применение мексидола и его сочетания с КТ представлялось весьма целесообразным для