

ФИЗИОЛОГИЯ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ

ОРГАНИЗОВАННАЯ СТРУКТУРА ФИБРИЛЛЯЦИИ
ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА СОБАКИ

© М. И. Гурьянов

Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: mgurianov@yandex.ru

Первые 7 мин фибрилляции желудочков сердца собаки характеризуются организованной активностью миокарда, о чем свидетельствует доминантная структура частот осцилляций. Первая минута фибрилляции желудочков характеризуется снижением частоты доминирующих осцилляций с переходом от доминирования осцилляций средних частот (8—12 Гц) к доминированию осцилляций низких частот (4—7 Гц). Вторая—седьмая минуты характеризуются снижением доминирования осцилляций низких частот и переходом к доминированию осцилляций низких и средних частот. После 7-й минуты фибрилляция желудочков приобретает бездоминантный характер. Организованная структура фибрилляции желудочков устойчива к ишемии: организованная структура сохранялась в первые 7 мин воздействия ишемии на миокард при фибрилляции.

Ключевые слова: сердце собаки, фибрилляция желудочков, организованная структура.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 102. № 3. С. 297—306. 2016

M. I. Gurianov. ORGANIZED STRUCTURE OF VENTRICULAR FIBRILLATION IN CANINE HEART. Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, e-mail: mgurianov@yandex.ru.

The first 7 minutes of ventricular fibrillation (VF) are characterized by an organized electrical activity that confirmed by the dominant frequency structure of oscillations. The first minute of ventricular fibrillation is characterized by lowering of the frequency of dominating oscillations with the transition from the domination of the medium frequency oscillations (8—12 Hz) to the domination of the low frequency oscillations (4—7 Hz). During 2—7 minutes, ventricular fibrillation is characterized by reducing of the domination of the low frequency oscillation and with the transition to the domination of the low and medium frequency oscillations. Ventricular fibrillation acquires the nondominant character after the 7-th minute of VF. Organized structure of ventricular fibrillation is resistant to ischemia: organized structure have persisted under the influence of 7 minutes of ischemia on myocardium during fibrillation.

Key words: canine heart, ventricular fibrillation, organized structure.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 102. N 3. P. 297—306. 2016

Фибрилляция желудочков является основной причиной внезапной сердечной смерти во многих странах, включая Россию [1], поэтому проблема изучения патогенеза и лечения фибрилляции желудочков является актуальной. Фибрилляцию желудочков традиционно рассматривают как хаотичный турбулентный процесс [11, 12], однако картирование миокарда показало, что первые 2 мин фибрилляции желудочков характеризуются организованной активностью [4, 7]. Выявлены периоды организованной активности после 3-й минуты фибрилляции желудочков, но эти периоды занимали не более 33 % временного интервала на 4—7-й минутах фибрилляции желудочков, чередуясь с более длительными периодами дезорганизованной активности [8, 9]. Следует отметить, что картирование охватывало не более 20 % миокарда желудочков, тогда как фибрилляция желудочков охватывает весь миокард. Кроме того, не даны точные количественные параметры, характеризующие организованную активность при фибрилляции желудочков [4, 7—9]. Мы не нашли работ, в которых была бы выявлена организованная активность всего миокарда желудочков в первые 7 мин фибрилляции желудочков и были бы даны точные количественные параметры организованной активности. Цель работы — выявление организованной активности и определение количественных параметров организованной активности и ее динамики в первые 7 мин фибрилляции желудочков сердца собаки путем анализа электрокардиограммы при фибрилляции методом быстрого преобразования Фурье. Электрокардиограмма характеризует активность всего миокарда при фибрилляции желудочков, а быстрое преобразование Фурье позволяет количественно определять частотно-амплитудный состав электрокардиограммы [2].

МЕТОДИКА

Было проведено 10 опытов на собаках в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г.). Каждому животному проводили общее обезболивание: внутримышечно вводили золетил (20—30 мг/кг; «Virbac Sante Animale»). Через 5 мин после анестезии в конечности собаки вкалывали 4 электрода для регистрации электрокардиограммы. В грудную клетку вкалывали 2 электрода для электростимуляции.

Регистрировали электрокардиограмму в течение 1—2 мин в III стандартном отведении на электрокардиографическом канале регистратора «NeuroS-4U» («Нейроботикс») при частоте оцифровки 500 Гц; у всех собак не определялись патологические изменения на электрокардиограмме до фибрилляции. Затем стимулировали грудную клетку в области сердца переменным током (50 Гц; 30 В) в течение 2—3 с, что приводило к фибрилляции желудочков у всех собак. Регистрировали электрокардиограмму в первые 10 мин свободного развития фибрилляции. Проводили частотно-амплитудный (спектральный) анализ 1-секундных отрезков электрокардиограммы при фибрилляции желудочков методом быстрого преобразования Фурье с использованием программы «Неокортес» («Нейроботикс»). Спектральный анализ проводили в 5 диапазонах частот: очень низкие частоты (1—3 Гц), низкие частоты (4—7 Гц), средние частоты (8—12 Гц), высокие частоты (13—17 Гц) и очень высокие частоты (18—40 Гц).

Определяли спектральную мощность (амплитуду) (мкВ) и удельный вес (%) осцилляций очень низких, низких, средних, высоких и очень высоких частот в 5-секундных отрезках электрокардиограммы у 10 собак ($M \pm m$,

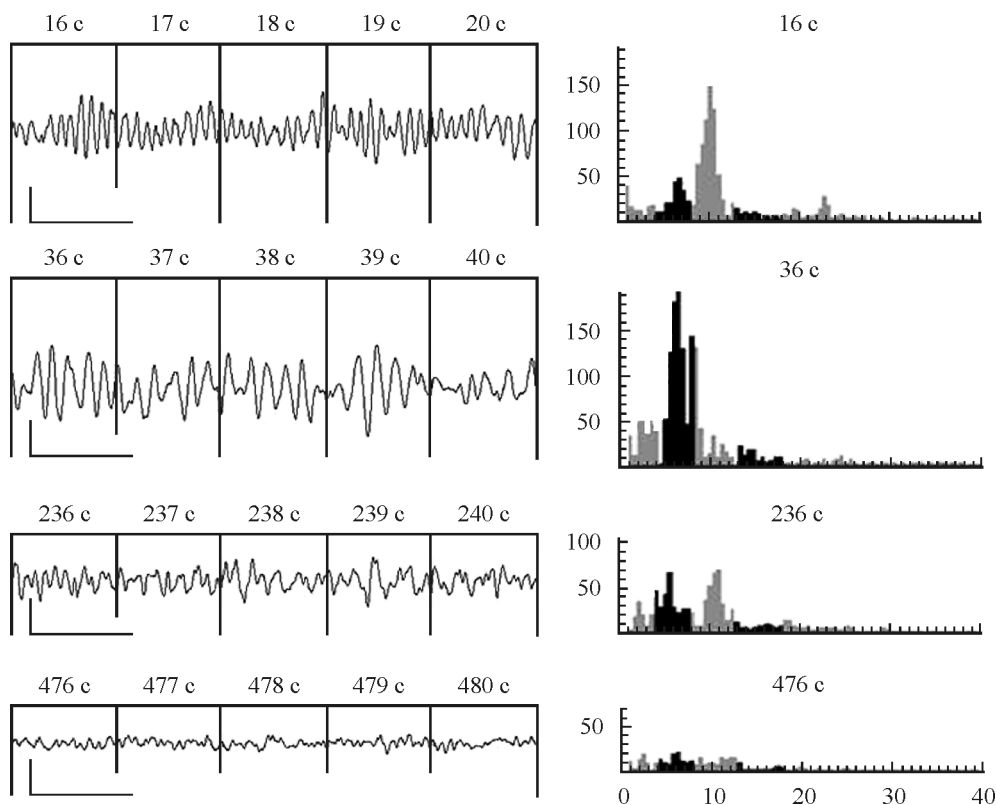


Рис. 1. Электрокардиограмма и спектрограммы 1-секундных отрезков электрокардиограммы на 1—8-й минутах фибрилляции желудочков. Калибровка электрокардиограммы: 0.7 мВ, 1 с.

На спектрограммах: по оси абсцисс — частота, Гц; по оси ординат — амплитуда, мкВ.

$n = 50$). Статистическую обработку проводили с использованием программы «SPSS 11.5» непараметрическими методами: сравнение по критериям Манна—Уитни и Вилкоксона, корреляционная связь по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 16—20-й секундах фибрилляции желудочков на электрокардиограмме доминируют осцилляции средних частот (8—12 Гц), модулированные в веретена фибрилляции; доминирование осцилляций средних частот объективно подтверждает спектрограмма 1-секундного отрезка электрокардиограммы (рис. 1). На 36—40-й секундах доминируют осцилляции низких частот (4—7 Гц), частично модулированные в веретена фибрилляции; доминирование осцилляций низких частот подтверждает спектрограмма. На 236—240-й секундах регистрируются полиморфные осцилляции частотой от 1 до 25 Гц, но спектрограмма показывает доминирование осцилляций низких и средних частот. На 476—480-й секундах регистрируются низкоамплитудные (1—3 мВ) хаотичные осцилляции частотой 1—20 Гц, а спектрограмма выявляет равномерно распределенную спектральную плотность в диапазоне 1—40 Гц.

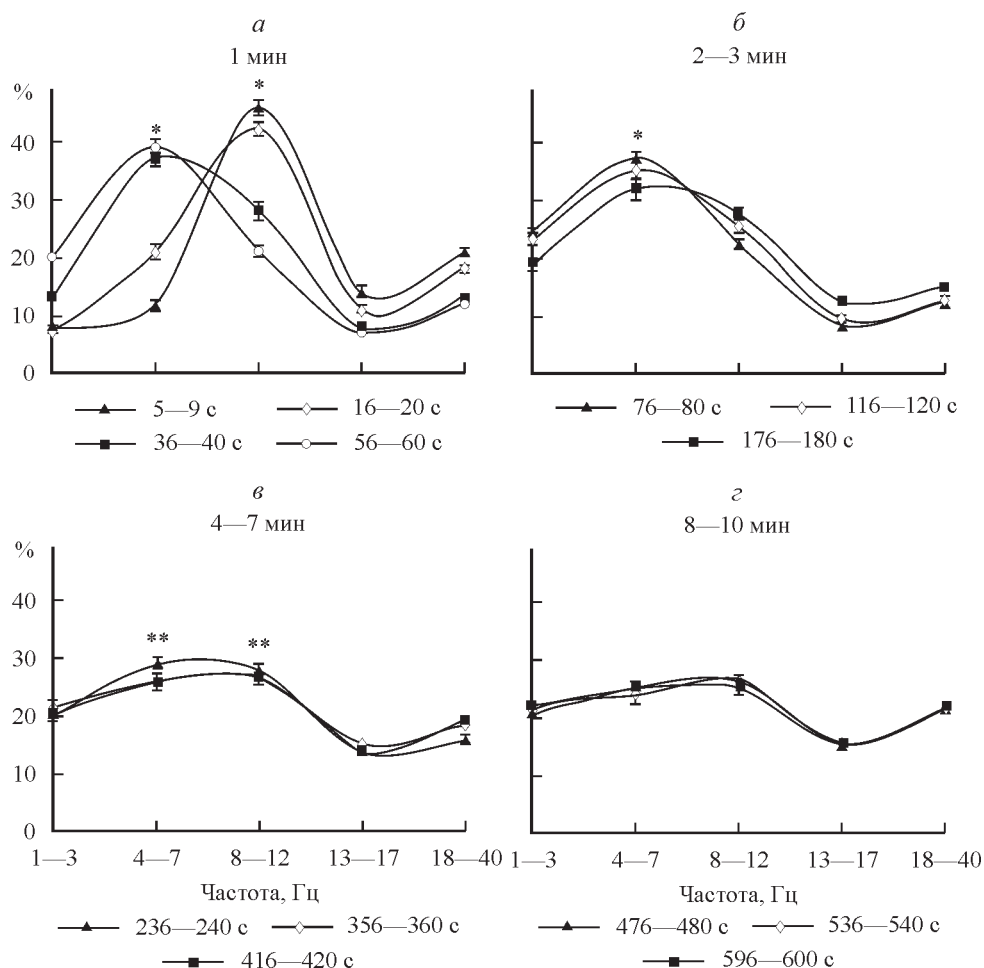


Рис. 2. Удельный вес (%) осцилляций разных частот на 1-й минуте фибрилляции желудочков (а), на 2—3-й минутах (б), на 4—7-й минутах (в) и на 8—10-й минутах (г).

Доминантная и бездоминантная структура фибрилляции желудочков является достоверной для всех собак. Осцилляции средних частот, на долю которых приходится 5/40 в диапазоне частот 1—40 Гц, содержат 42—46 % спектральной мощности и доминируют в структуре частот осцилляций в первые 20 с фибрилляции (рис. 2, а). Осцилляции низких частот (4/40 частотного диапазона) содержат 30—39 % мощности и доминируют от середины 1-й до конца 3-й минуты (рис. 2, а, б). Осцилляции низких и средних частот (9/40 диапазона) содержат 48—57 % мощности и доминируют на 4—7-й минутах (рис. 2, в). Осцилляции очень низких, низких, средних и очень высоких частот содержат по 19—24 % мощности, и различие между этими частотами недостоверно ($p > 0.05$), что характеризует бездоминантную структуру на 8—10-й минутах фибрилляции желудочков (рис. 2, г).

Первая минута фибрилляции желудочков характеризуется возрастанием удельного веса осцилляций низких частот ($p < 0.05$) и снижением удельного веса средних и высоких частот ($p < 0.05$); имеется высокая корреляционная связь между длительностью фибрилляции и удельным весом осцилляций

всех частот (рис. 3, *а, б*). Динамика удельного веса связана с динамикой амплитуды осцилляций. Амплитуда осцилляций низких частот возрастает ($p < 0.05$), а средних и высоких частот снижается на 1-й минуте ($p < 0.05$); имеется высокая корреляционная связь между длительностью фибрилляции желудочков и амплитудой осцилляций всех частот (рис. 3, *в, г*). Корреляционная связь между амплитудой и удельным весом осцилляций низких, средних и высоких частот является высокой на 1-й минуте фибрилляции желудочков (от $r = 0.96$ до $r = 0.98$; $p < 0.01$).

Снижение доминирования осцилляций низких частот от 35 до 30 % на 2—3-й минутах связано со снижением удельного веса осцилляций низких частот ($p < 0.05$) и возрастанием удельного веса осцилляций средних и высоких частот ($p < 0.05$); имеется высокая корреляционная связь между длительностью фибрилляции желудочков и удельным весом осцилляций всех частот (рис. 4, *а, б*). Динамика удельного веса осцилляций низких частот связана с динамикой амплитуды. Амплитуда осцилляций низких частот снижается ($p < 0.05$), а корреляционная связь между длительностью фибрилляции желудочков и амплитудой осцилляций низких частот является высокой (рис. 4, *в*). Корреляционная связь между амплитудой и удельным весом осцилляций низких частот является высокой на 2—3-й минутах фибрилляции желудочков ($r = 0.93$; $p < 0.01$).

Движение от доминантной к бездоминантной структуре на 4—10-й минутах связано со снижением удельного веса осцилляций низких и средних частот ($p < 0.05$) и возрастанием удельного веса осцилляций очень низких и очень высоких частот ($p < 0.05$); имеется высокая корреляционная связь между длительностью фибрилляции желудочков и удельным весом осцилляций этих частот (рис. 5, *а, б*).

Таким образом, в нашей работе впервые выявлена организованная активность на 1—7-й минутах фибрилляции желудочков, о чем свидетельствует доминантная структура частот осцилляций. Если бы кардиомиоциты генерировали потенциалы действия в случайном порядке, то эти потенциалы, случайно суммируясь, давали бы случайный суммарный процесс с равномерной спектральной плотностью в диапазоне 1—40 Гц. Случайный процесс с бездоминантной структурой определялся только на 8—10-й минутах фибрилляции желудочков.

Доминирование осцилляций средних частот на первых секундах фибрилляции желудочков отражает, по-видимому, синхронизованную активность кардиомиоцитов, генерирующих потенциалы действия частотой 8—12 Гц. В пользу этого свидетельствует, что на первых секундах фибрилляции кардиомиоциты генерировали потенциалы действия частотой 10—11 Гц [5]. Доминирование осцилляций низких частот на 2—3-й минутах может отражать синхронизованную активность кардиомиоцитов, генерирующих потенциалы 4—7 Гц. На 2—3-й минутах фибрилляции желудочков кардиомиоциты генерировали потенциалы действия 7 Гц [5].

Снижение частоты доминирующих осцилляций на 1-й минуте фибрилляции желудочков можно предположительно объяснить снижением синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, связанным с переходом на анаэробный гликолиз под влиянием ишемии [13]. Можно предположить, что при снижении синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, необходимой для поддержания электрической активности [10], популяции кардиомиоцитов, генерировавшие потенциалы действия частотой 8—12 Гц в первые 20 с фибрилляции желудочков, переключались с середины 1-й минуты на генерацию потенциалов действия частотой 4—7 Гц. Следует отметить, что снижение частоты

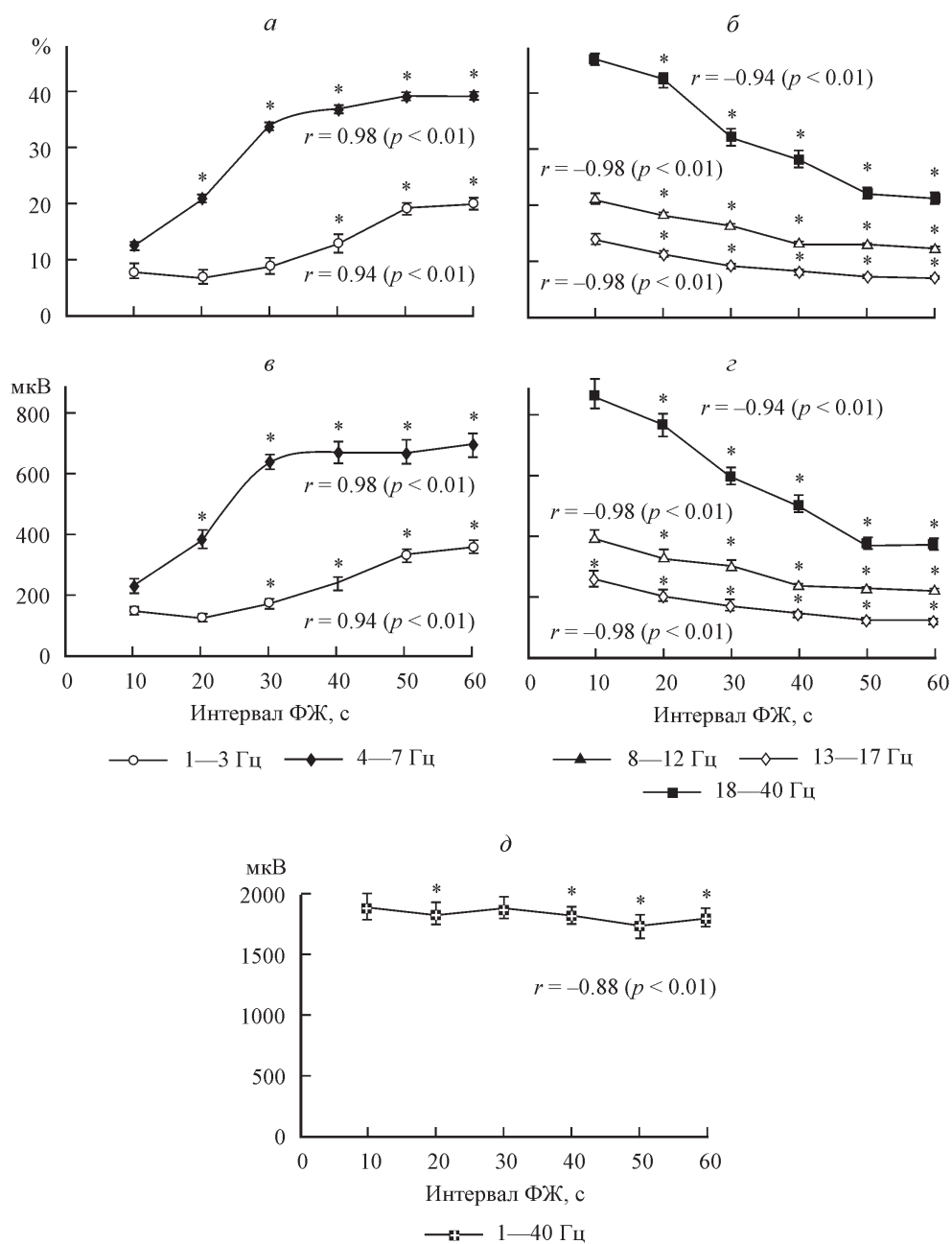


Рис. 3. Удельный вес (%) и амплитуда (мкВ) осцилляций разных частот на 1-й минуте фибрилляции желудочков. $M \pm m$; $n = 50$; $*p < 0.05$ по сравнению с 9-й секундой; r — корреляционная связь между интервалом фибрилляции желудочков и удельным весом (а, б) и амплитудой осцилляций (в—д).

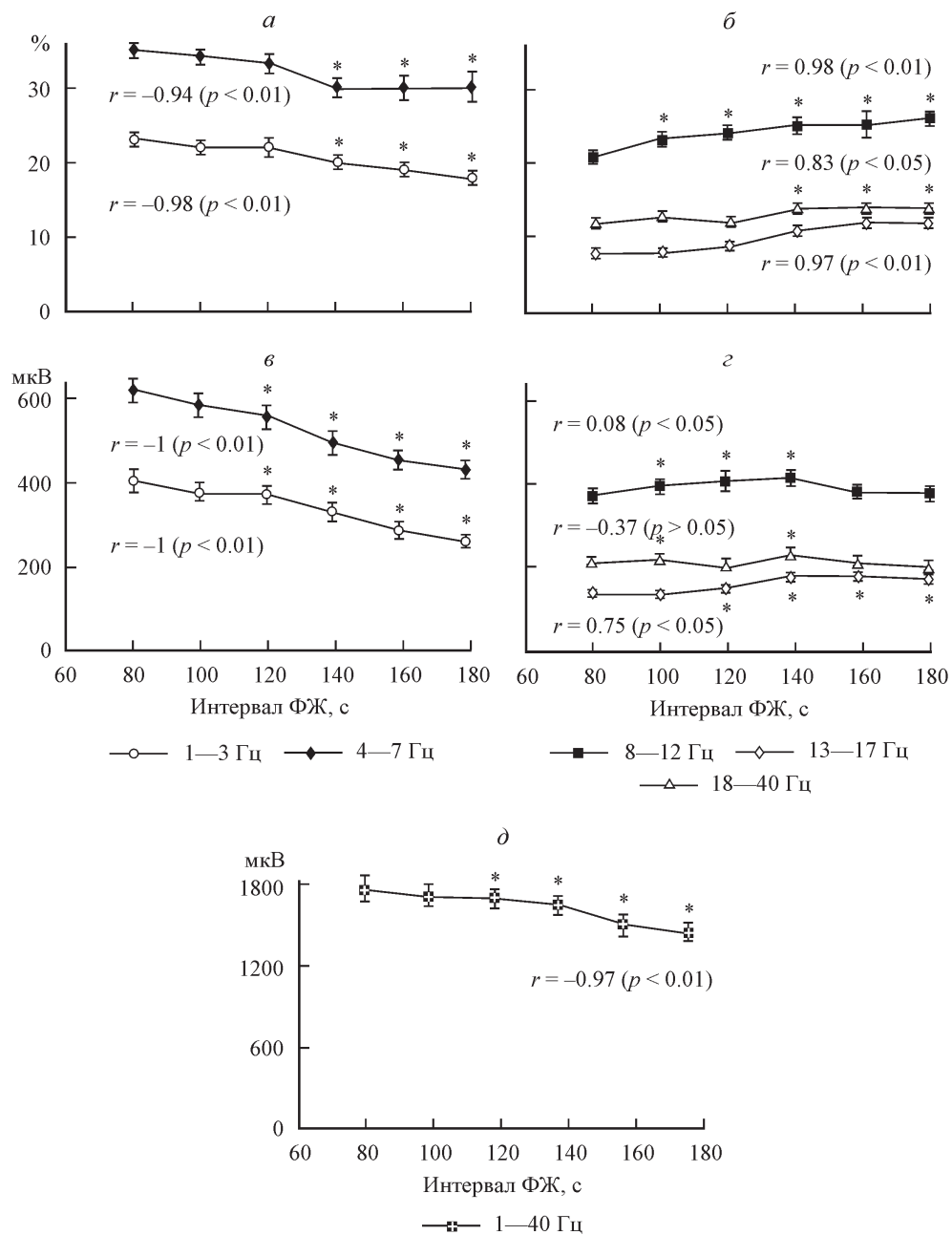


Рис. 4. Удельный вес (%) и амплитуда (мкВ) осцилляций разных частот на 2—3-й минутах фибрилляции желудочков. $M \pm m$; $n = 50$; $*p < 0.05$ по сравнению с 80-й секундой; r — корреляционная связь между интервалом фибрилляции желудочков и удельным весом (а, б) и амплитудой осцилляций (в—д).

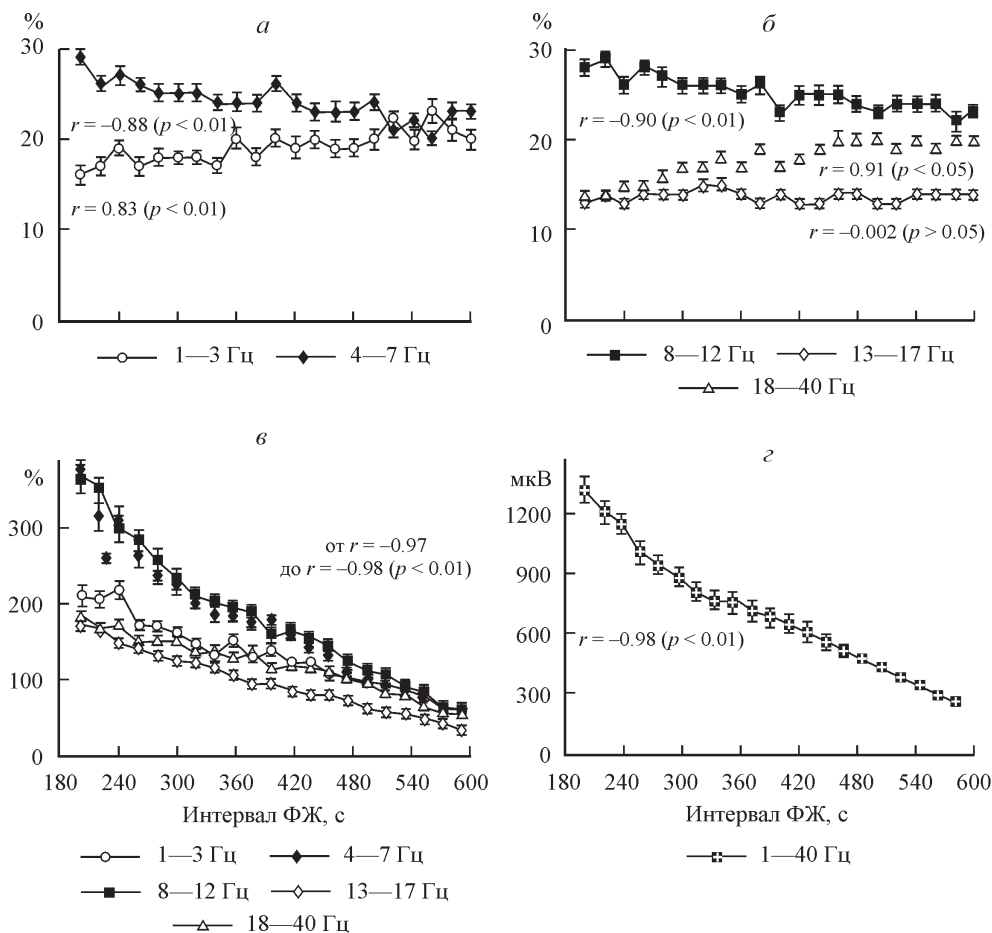


Рис. 5. Удельный вес (%) и амплитуда (мкВ) осцилляций разных частот на 4—10-й минутах фибрилляции желудочков. $M \pm m$; $n = 50$; r — корреляционная связь между интервалом фибрилляции желудочков и удельным весом (а, б) и амплитудой осцилляций (в, г).

доминирующих осцилляций не сопровождалось снижением организованной активности. На это указывает и то, что суммарная амплитуда осцилляций 1—40 Гц снижалась весьма незначительно на 1-й минуте (рис. 3, д). Известно, что дезорганизованная активность приводит к противопоставлению локальных электрических векторов и снижению амплитуды осцилляций [3].

Организованная активность на 1—7-й минутах фибрилляции желудочков свидетельствует, на наш взгляд, что электрофизиологическая гетерогенность является не очень большой в миокарде при фибрилляции. Это подтверждают данные литературы. На 1-й минуте фибрилляции желудочков различие в частоте осцилляций в разных отделах миокарда не превышало 1—3 Гц и отсутствовало различие в частоте осцилляций в левом и правом желудочках. На 2—7 минуте различие в частоте осцилляций в разных отделах миокарда возрастало до 1—5 Гц и появлялось различие в частоте осцилляций в левом и правом желудочках на 1—2 Гц [5, 7, 14, 15]. Возрастанию электрофизиологической гетерогенности соответствует снижение организованной активности. На

это указывает снижение доминирования осцилляций низких частот от 35 до 30 % на 2—3-й минутах фибрилляции желудочков и двухкратное: от 4—7 до 4—12 Гц расширение диапазона доминирующих осцилляций на 3—7-й минутах (рис. 2, б, в).

Ишемия приводит к снижению проводимости и электрическому разобщению нексусов [6]. Проводимость несомненно снижалась в наших опытах под влиянием ишемии, но длительно сохранялись условия для синхронизации кардиомиоцитов: организованная структура поддерживалась в первые 7 мин фибрилляции желудочков и деградировала в дезорганизованную структуру только на 8—10-й минутах (рис. 2). Таким образом, организованная структура фибрилляции желудочков является весьма устойчивой к ишемии при фибрилляции.

Следует отметить, что угасание электрической активности под влиянием ишемии при фибрилляции желудочков происходит, так сказать, «в организованном порядке». На это указывает как доминантная структура частот осцилляций на 3—7-й минутах фибрилляции желудочков, так и монотонное снижение амплитуды осцилляций всех частот на 4—10-й минутах ($p < 0.05$); имеется высокая корреляционная связь между длительностью фибрилляции желудочков и амплитудой осцилляций всех частот (рис. 5, в, г). Снижение амплитуды осцилляций на 4—10-й минутах фибрилляции желудочков следует связать с деполяризацией кардиомиоцитов под влиянием ишемии, приводящей к уменьшению амплитуды потенциалов действия [6]. Снижение амплитуды осцилляций может быть связано также с появлением начиная с 3-й минуты фибрилляции желудочков электрически невозбудимых зон в миокарде, мозаично распределенных среди участков, поддерживающих электрическую активность. Невозбудимые зоны в миокарде прогрессивно возрастали от 0 до 60 % на 3—8-й минутах фибрилляции желудочков, а снижение амплитуды осцилляций коррелировало с возрастанием невозбудимых зон [14, 15].

Таким образом, результаты нашей работы впервые свидетельствуют, что организованная активность сохраняется, хотя и снижается под влиянием ишемии в первые 7 мин фибрилляции желудочков. Результаты работы могут быть использованы для создания алгоритмов автоматической диагностики фибрилляции желудочков с организованной частотной структурой, что будет способствовать сохранению жизни и здоровья людей при жизнеугрожающей фибрилляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Бокерия О. Л., Ахобеков А. А. Внезапная сердечная смерть: механизмы возникновения и стратификация риска. *Анналы аритмологии*. 3: 5—13. 2012.
- [2] Amann A., Tratnig R., Unterkofler K. Reliability of old and new ventricular fibrillation detection algorithms for automated external defibrillators. *BioMedical Engineering OnLine*. 4: 60. 2005. Режим доступа: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/4/1/60>.
- [3] Caldwell J. C., Burton F. L., Cobbe S. M., Smith G. L. Amplitude changes during ventricular fibrillation: a mechanistic insight. *Front. Physiol.* 3: 147. 2012. doi:10.3389/fphys.2012.00147. Режим доступа: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00147/abstract>.
- [4] Cheng K. A., Dosdall D. J., Li L., Rogers J. M., Ideker R. E., Huang J. Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in pigs. *Am. J. Physiol.* 302: H992—H1002. 2012.
- [5] Huang J., Dosdall D. J., Cheng K.-A., Li L., Rogers J. M., Ideker R. E. The importance of Purkinje activation in long duration ventricular fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 3: e000495. 2014. Режим доступа: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/1/e000495>.

- [6] Kleber A. G., Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol. Rev.* 84: 431—488. 2004.
- [7] Kong W., Ideker R. E., Fast V. G. Intramural optical mapping of V_m and Ca_i^{2+} during long-duration ventricular fibrillation in canine hearts. *Am. J. Physiol.* 302: H1294—H1305. 2012.
- [8] Li L., Jin Q., Dosdall D. J., Huang J., Pogwizd S. M., Ideker R. E. Activation becomes highly organized during long-duration ventricular fibrillation in canine hearts. *Am. J. Physiol.* 298: H2046—H2053. 2010.
- [9] Li L., Zheng X., Dosdall D. J., Huang J., Pogwizd S. M., Ideker R. E. Long-duration ventricular fibrillation exhibits 2 distinct organized states. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 6: 1192—1199. 2013.
- [10] Koivumäki J. T., Takalo J., Korhonen T., Tavi P., Weckström M. Modelling sarcoplasmic reticulum calcium ATPase and its regulation in cardiac myocytes. *Phil. Trans. R. Soc. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 367: 2181—2202. 2009.
- [11] Qu Z. Chaos in the genesis and maintenance of cardiac arrhythmias. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 105: 247—257. 2011.
- [12] Qu Z., Weiss J. N. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu. Rev. Physiol.* 77: 29—55. 2015.
- [13] Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 85: 1093—1129. 2005.
- [14] Taylor T. G., Venable P. W., Shibayama J., Warren M., Zaitsev A. V. Role of K_{ATP} channel in electrical depression and asystole during long-duration ventricular fibrillation in ex vivo canine heart. *Am. J. Physiol.* 302: H2396—H2409. 2012.
- [15] Venable P. W., Taylor T. G., Shibayama J., Warren M., Zaitsev A. V. Complex structure of electrophysiological gradients emerging during long-duration ventricular fibrillation in the canine heart. *Am. J. Physiol.* 299: H1405—H1418. 2010.

Поступила 20 X 2015
После доработки 6 XI 2015