

ЗАЛЕЖНІСТЬ ТОЛЕРАНТНОСТІ ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ ДО ФІБРИЛЯЦІЇ ВІД ТОНУСУ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Васильєва С.О.к.мед.н., доцент

E-mail: vasylevasvetlana@gmail.com

Проведено кількісну та якісну оцінку про- та протифібриляторних ефектів за перетину та стимуляції симпатичних та блукаючих нервів, вивчено ефекти серотонін- та пуринаргічних медіаторів (серотоніну та АТФ) на електричну стабільність шлуночків серця на моделі фібриляції з максимально високою перев'язкою передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії у тварин без експериментальної патології та з гострою коронарною недостатністю (260 дослідів). Визначено, що толерантність шлуночків серця до фібриляції зростає при зниженні симпатичного або підвищенні парасимпатичного тону, а медіатор пуринаргічних нейронів метасимпатичної нервової системи (АТФ) справляє протифібриляторний ефект і підвищує поріг фібриляції шлуночків. Результати дослідження дозволяють рекомендувати корекцію впливів автономної нервової системи на серце з метою профілактики порушень ритму.

Ключові слова: фібриляція шлуночків серця, толерантність шлуночків серця до фібриляції, електрична стабільність міокарда, фатальні аритмії.

Вступ. Необхідність вирішення таких важливих проблем медичної науки, як профілактика та лікування найбільш поширених захворювань, розробка та широке впровадження нових ефективних методів та засобів терапії, очевидна. Останнім часом все більшого значення набувають фундаментальні дослідження, пов'язані з проблемою раптової смерті, котра посідає одне з ведучих місць у структурі летальності від серцево-судинної патології. Оскільки відсутні чітко виражені передвісники раптової смерті, значно ускладнюється проведення профілактичних заходів. Тому дослідження з проблеми раптової смерті вимагають детального вивчення у різних наукових напрямках. Зокрема, важливе місце у з'ясуванні ролі різних патологічних процесів у патогенезі раптової смерті посідають електрофізіологічні дослідження, вивчення впливів автономної нервової системи на серце. Проте, вплив різних відділів автономної нервової системи, її медіаторів на електричну стабільність міокарда в нормі й при експериментальній патології вивчено недостатньо. Натомість, подальше дослідження регулюючих впливів на серце автономної нервової системи має важливе значення для клінічної практики, оскільки може допомогти у вирішенні питання профілактики раптової смерті від фатальних аритмій і з нових позицій підійти до цілеспрямованого пошуку нових лікарських препаратів, що сприятимуть підвищенню електричної стабільності міокарда.

Усе вище зазначене визначило тему даної роботи. Метою дослідження було вивчення залежності толерантності шлуночків серця до фібриляції від тону автономної нервової системи у тварин без експериментальної патології та з гострою коронарною недостатністю для розробки рекомендацій з підвищення стійкості серцевого м'яза до фатальних аритмій.

Останнім часом значна увага приділяється дослідженням, направленим на з'ясування ролі різноманітних екстра- та інтракардіальних факторів (стресорні умови, коронарний атеросклероз, ранні ішемічні враження міокарду тощо) і ролі автономної нервової системи (адренергічної та холінергічної іннервації серця та екстракардіальних гангліїв) в патогенезі раптової смерті [4].

Багатьма дослідниками підкреслюється необхідність вивчення електрофізіології міокарда за дії нейромедіаторних препаратів, зокрема тих, що діють на рецептори симпатичної та парасимпатичної нервової системи.

Велика увага приділяється також дослідженням механізмів виникнення аритмій і фібриляції шлуночків серця й розробці нових ефективних засобів захисту серцевого м'яза від фатальних аритмій, що є провідною причиною раптової смерті [7].

Відомо, що найбільш частою причиною раптової смерті є фібриляція шлуночків. У виникненні цієї фатальної аритмії велика увага надається факторам, що порушують електричну стабільність шлуночків серця, котрі можуть виникати як на тлі гострої ішемії міокарда, так і без неї.

В літературі зазначається, що в осіб, реанімованих після зупинки кровообігу, у 50% випадків вдається визначити гостре порушення коронарного кровообігу. Втім, відсутність ознак інфаркту міокарда не виключає того, що у таких хворих виникненню фібриляції шлуночків передувала транзиторна гостра ішемія міокарда [9]. Особливості порушень електрофізіологічних властивостей серцевого м'яза, результатом яких є фібриляція шлуночків, вивчені недостатньо. Відтак, існує ряд теорій, що пояснюють виникнення фібриляції шлуночків, а саме: наявність вогнища ектопічних імпульсів, механізму re-entry (зворотнього входження збудження) та їх комбінації.

Теорія ектопічного виникнення імпульсів передбачає наявність у міокарді одного або декількох вогнищ генерації збудження, які виникають в результаті посилення автоматизму або залишкових збуджень [11]. У цих випадках висока частота імпульсів в ектопічних вогнищах не дозволяє збудженню одночасно поширюватися по всьому міокарду через наявність ділянок його, що перебувають у рефрактерному періоді. Таке асинхронне виникнення збудження в багатьох ділянках міокарду може спричинювати фібриляцію шлуночків. Суперечливим в цій теорії є те, що фібриляція шлуночків може бути спричинена й одним передчасним імпульсом, тому складно пояснити, яким чином ектопічна імпульсація починає одночасно генеруватися у багатьох вогнищах.

Деякі автори в експериментальних дослідженнях, застосовуючи одночасну реєстрацію потенціалів дії від різних волокон міокарда, показали, що виникнення блокад або зміна швидкості проведення збудження перед фібриляцією в деяких ділянках міокарда може бути основою розвитку фібриляції. У цих випадках можна говорити про механізм re-entry. За таких умов передчасний імпульс, наприклад, екстрасистола, що виникає в уразливому періоді серцевого циклу, призводить до раптового порушення фронту поширення хвилі збудження й розвитку множинних

вогнищ мікро re-entry. До аналогічних порушень, але повільніше, може призвести і тахікардія.

Можна припустити, що у механізмі виникнення фібриляції шлуночків беруть участь обидва наведені механізми, тобто початок фібриляції може бути спричинений передчасним імпульсом, що виникає за механізмом ектопічної активності, або тахікардією будь-якого генезу, котрі підтримуються механізмом мікро re-entry.

Усі перелічені механізми, що беруть участь у розвитку небезпечних для життя аритмій, реалізуються на тлі певних електрофізіологічних змін міокарда та його провідної системи. Так, розвиток ішемії будь-якого генезу призводить до появи в ішемічній зоні патологічної «незатухаючої» електричної активності, виникнення якої супроводжується розвитком порушень серцевого ритму. Разом з тим, у кожному шлуночковому імпульсі окрім основного спайку утворюються низькоамплітудні підпорогові й порогові коливання, котрі виникають після шлуночкового комплексу електрокардіограми і спостерігаються у зонах гострої ішемії, інфаркту, аневризми та рубцової тканини, що також сприяє підтримці «незатухаючої» ектопічної активності. У зоні ішемії спостерігається також уповільнення провідності у випадках з виникненням різного роду аритмій [1, 6].

Наведені вище основні електрофізіологічні порушення у міокарді під час ішемії пов'язані з порушенням іонної проникності клітинної мембрани, що підтверджується зниженням швидкості підйому кривої, укороченням тривалості і зниженням плато потенціалу дії. Ці зміни з часом стають більш вираженими і сприяють розвитку постреполяризаційної рефрактерності. На думку багатьох авторів, зміни потенціалу дії пов'язані зі зменшенням току іонів кальцію всередину клітини і збільшенням току позитивно заряджених іонів з клітини, а саме: різко зменшується вміст калію в клітині і збільшується за її межами [10]. Паралельно переліченим процесам, відбувається вивільнення ендогенних катехоламінів, що викликає повільні відповіді клітин скоротливого міокарда і волокон провідної системи. Деякі автори вважають, що спонтанні порушення ритму виникають у прилеглих до ішемії ділянках міокарда, а їхнім джерелом можуть бути волокна Пуркін'є або епікардіальні ділянки, що містяться безпосередньо під некротичним осередком. Ці припущення доводяться за допомогою мікроелектродної техніки, що дає можливість виявити ділянку міокарда, з якої починається аритмія. Більш того, доведено, що поріг стимуляції волокон Пуркін'є нижчий, ніж поріг стимуляції міокарда.

У розвитку аритмій при інфаркті міокарда надається великого значення частоті основного ритму, позаяк з його прискоренням зростає негомогенність поширення збудження, що сприяє виникненню механізму re-entry і, як наслідок, фібриляції шлуночків. Незважаючи на те, що більшість авторів в експериментальних дослідженнях обґрунтували передумови розвитку фатальних аритмій за участі механізму re-entry, його не можна вважати єдиним можливим. Підтвердженням цього можуть слугувати складні порушення ритму і фібриляції шлуночків, що виникають при відновленні коронарного кровотоку (реперфузії) у хворих після виникнення

транзиторної ішемії міокарда, реканалізації коронарної судини або тромболізісу у ній. При цьому, припинення кровотоку з подальшим його відновленням навіть за 15 хвилин, хоч і не призводять до розвитку інфаркту міокарда, але спричиняють розвиток фібриляції шлуночків. Можливо, у даному випадку фібриляція розвивається в результаті «вимивання» продуктів метаболізму з вогнища ішемії, котрі можуть бути аритмогенним чинником. Спостереження показали, що фібриляція шлуночків виникає впродовж декількох секунд після раптового відновлення коронарного кровотоку, а також свідчать про участь у цьому процесі продуктів метаболізму, що «вимиваються» з зон ішемії [1]. Такими продуктами, зокрема, можуть бути тромбоксан, простагліцини, що відіграють важливу роль у регуляції судинного тону та мікроциркуляції.

Варто зазначити, що багатьма експериментальними дослідженнями з вивчення збудливості та рефрактерності міокарда при ішемії доведено, що в ішемізованому м'язі різко порушується нормальне співвідношення величин збудливості та рефрактерності кардіоміоцитів, що призводить до зниження порогу фібриляції шлуночків серця і створює умови для розвитку різноманітних аритмій. Клінічні спостереження за хворими з фібриляцією шлуночків дозволяють отримати додаткову інформацію про можливі механізми виникнення фатальних аритмій у людини. Отримані дані дозволяють припустити, що фібриляція шлуночків може бути результатом поширення фібриляції з локальних ділянок на весь міокард. Вкорочення рефрактерності шлуночків, фрагментація й десинхронізація потенціалів безпосередньо перед фібриляцією створюють умови для таких аритмій. Втім, наведені результати досліджень не виключають участі механізму посиленого автоматизму у виникненні ектопічних комплексів, що провокують розвиток фібриляції шлуночків.

Як свідчать клінічні спостереження, значна частина випадків раптової смерті пов'язана з різноманітними стресовими ситуаціями, що свідчить про

можливий вплив нервової системи на виникнення фібриляції шлуночків [4, 3]. Це підтверджують експериментальні дослідження, що свідчать про можливість взаємозв'язку порушень серцевого ритму з функціональними станами центральної та автономної нервової системи [8]. Загальновідомо, що подразнення вентромедіальних ядер гіпоталамуса в умовах оклюзії коронарної артерії викликає різноманітні порушення ритму, у тому числі й фібриляції шлуночків, що вірогідно пов'язане з ушкоджуючим впливом катехоламінів.

Дисфункція автономної нервової системи може бути однією з причин раптової смерті, оскільки зміни симпатичних або парасимпатичних впливів на серце мають надважливе значення у виникненні аритмій під час ішемії. З метою більш глибокого вивчення причин виникнення електричної нестабільності міокарда необхідно детально дослідити механізми стабілізуючого впливу нервової системи.

Питання про вплив автономної нервової системи на збудливість кардіоміоцитів шлуночків постійно переглядають та переоцінюють. Зокрема, загальновідомо, що вагусна іннервація не поширюється на міокард шлуночків.

Натомість, останні дослідження дозволяють припустити, що дія парасимпатичної нервової системи може змінювати електричні властивості міокарда шлуночків. Посилення тону парасимпатичної нервової системи, спричинене або стимуляцією вагуса, або прямою дією на М-холінорецептори, значно знижує схильність міокарда, у тому числі й ішемізованого, до розвитку фібриляції. Деякі дослідники відмічають суттєві зміни збудливості шлуночків серця та зростання їхнього порогу фібриляції за стимуляції блукаючого нерва [4]. Подібні ефекти є результатом антагоністичної взаємодії реакцій міокарда на підвищення нервової та гуморальної активності, що впливають на поріг виникнення фібриляції шлуночків. Деякі автори пояснюють їх наявністю різкої холінергічної іннервації у провідній системі серця людини і тварин і відмічають підвищення порогу фібриляції у собак при стимуляції вагуса у два рази, попередження його зниження при оклюзії коронарної артерії, а також зменшення спонтанних фібриляцій при інфаркті міокарда з 70% до 30%.

Є дані про те, що вплив вагуса на можливість виникнення фібриляції шлуночків залежить від фонового рівня тону симпатичної нервової системи. Так, вплив вагуса зростає під час стимуляції симпатичних нервів та ін'єкції катехоламінів й усувається за блокади β -адренорецепторів [3,11]. Підтвердженням цього є відсутність впливу стимуляції блукаючого нерва на поріг фібриляції шлуночків за відновлення кровотоку після перев'язки передньої гілки лівої коронарної артерії.

Варто зауважити, що деякі дослідники, зазначаючи вплив вегетативної нервової системи на серце, не виявили помітного ефекту подразнення вагуса на діяльність серця, у тому числі й на поріг фібриляції. Як свідчать літературні дані, досі точно не встановлено, чи здатна парасимпатична нервова система змінювати схильність шлуночків серця до фібриляції під час гострої ішемії міокарда. Так, з одного боку, є дослідження, що підтверджують позитивний вплив вагуса на толерантність шлуночків серця до фатальних аритмій, а з другого боку, існують підтвердження вибіркового впливу вагуса, наприклад, зазначається протифібриляторний ефект його тільки за перев'язки лівої коронарної артерії при відсутності такого за перев'язки правої. І, врешті, є свідчення про відсутність будь-яких впливів парасимпатичної нервової системи на поріг фібриляції шлуночків за оклюзії коронарної артерії, і навіть про її причетність до виникнення аритмій при гострій ішемії міокарда. Таку відмінність результатів дослідження впливу блукаючого нерва на вразливість міокарда шлуночків поки складно пояснити й трактується це багатьма дослідниками залежно від активності симпатичних відділів автономної нервової системи. До того ж, встановлено пригнічуючу дію холінергічної активності на адренергічні ефекти, що характеризується гальмуванням вивільнення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень й зниженням відповіді на дію норадреналіну на поверхні рецептора.

Активація симпатичної нервової системи при ішемії, як зазначають деякі автори, відіграє провідну роль у посиленні схильності серця до фібриляції. Так, після перев'язки коронарної артерії значно підвищується активність периферичних відділів симпатичної нервової системи й різко збільшується викид адреналіну в кров. При

цьому коротшає рефрактерний період шлуночків і знижується їхня схильність до фібриляції. На основі того, що у дослідях з виникненням фібриляції шлуночків було визначено більш швидке наростання потужності аферентної імпульсації у серцевих нервах одразу після оклюзії коронарної артерії, висловлюються припущення про вагомійші зміни концентрації катехоламінів і більш виражені зміни іонного обміну у таких випадках. У такому разі холодова й фармакологічна блокада попереджає фібриляцію шлуночків.

Деякі автори висловлюють припущення, що вплив на симпатичний контроль серця може мати суттєве значення для реалізації серцево-судинних ефектів, включаючи й ті, що ведуть до фібриляції шлуночків серця, що пояснюють зниженням порога збудливості й порушеннями у провідній системі серця. Підтвердженням проведеним дослідженням може бути фактор кореляції кількості адренергічних речовин у серці й зниження порогу фібриляції шлуночків при інфаркті міокарда, а також захисна дія у таких випадках хірургічної або фармакологічної блокади викиду симпатичних амінів.

Отже, літературні дані свідчать про те, що підвищення тону симпатичної нервової системи може бути чинником, що сприяє розвитку фібриляції шлуночків під час гострої ішемії міокарда. Відомо також, що емоційний стрес призводить до активації симпатичних впливів на серце, що спостерігається і при виникненні гострої ішемії міокарда. Досліди з адаптацією до стресу, перетином симпатичних волокон, введенням резерпіну та β -адреноблокаторів або видалення зірчастих гангліїв дають можливість попередити розвиток фібриляції, у той час, як стимуляція зірчастого ганглія сприяє її розвитку. Вважають, що дія симпатичної нервової системи на поріг стійкості міокарда до аритмій може реалізовуватися через β -адренорецептори, оскільки застосування β -адреноблокаторів перед оклюзією коронарної артерії здатне попередити розвиток фібриляції шлуночків. Втім, блокада цих рецепторів не попереджає зниження порогу фібриляції, що спостерігається за реперфузії. Ці дані свідчать про те, що виникнення фібриляції шлуночків за реперфузії коронарної артерії має інший характер і не завжди пов'язане з активацією симпатичної нервової системи, тобто ще раз підтверджує факт існування різних механізмів фібриляції.

Матеріали і методи. Вплив симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи на толерантність шлуночків серця до фібриляції було досліджено у 260 дослідях, проведених на котах обох статей масою від 1,8 до 5,2 кг, наркотизованих нембуталом (40 мг/кг) внутрішньоочеревинно в умовах розітнутої грудної клітки й апаратного дихання атмосферним повітрям.

Проведено дослід з стимуляцією та перетином симпатичних стовбурів та блукаючих нервів. Перетин та стимуляцію симпатичних стовбурів й блукаючих нервів проводили у шийному відділі. Стимуляцію нервів виконували стимулятором типу ЕСЛ-2 за допомогою платинових біполярних електродів прямокутними імпульсами тривалістю 5 мс та напругою 5 – 7 В за частоти стимуляції 20 Гц. Стимуляцію здійснювали протягом 60 с. Амплітуду стимулюючих імпульсів

підбирали таким чином, щоб при незалежному подразненні правого або лівого стовбура блукаючого нерва була досягнута короткочасна зупинка серця, а при стимуляції симпатичного стовбура – спостерігалось прискорення ритму серцевих скорочень на 50% від вихідного рівня.

Кількісну оцінку про- та протифібриляторної дії проводили за методиками, запропонованими як вітчизняними, так і закордонними авторами за допомогою спеціального стимулятора, що дає можливість наносити прямокутний тестуючий електричний імпульс необхідної тривалості у «вразливий» період електрокардіограми, зареєстровану у будь-якому відведенні (рис. 1).

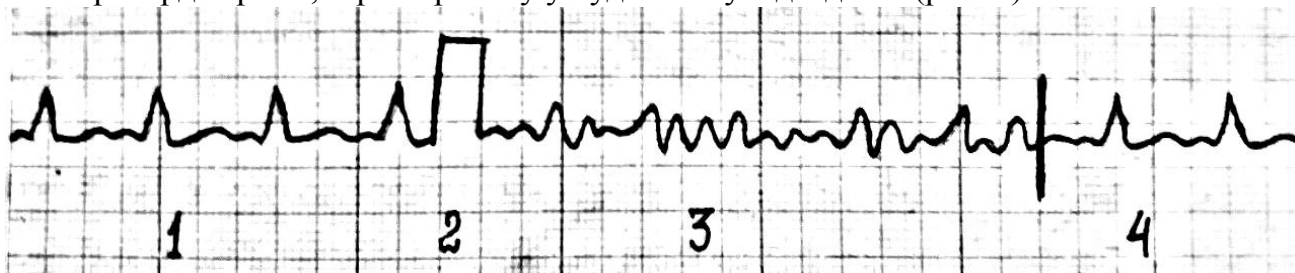


Рис. 1. Визначення порогу фібриляції шлуночків: 1 – вихідна ЕКГ; 2 – тестуючий імпульс; 3 – фібриляція шлуночків; 4 – ЕКГ після дефібриляції.

Поріг фібриляції визначали до електрофізіологічної дії та за 5, 15, 20, 30, 50 та 60 хвилин. Для стимуляції серця застосовували голковий монополярний платиновий електрод (діаметр 0,4 мм, довжина 5 мм), котрий вживляли у верхівку серця. Другий електрод вводили під шкіру тварини. Поріг фібриляції визначали, починаючи з амплітуди тестуючого імпульсу 2 мА й поступово збільшували амплітуду до появи фібриляції шлуночків. Той найменший електричний імпульс, за дії якого на серце тварини виникала фібриляція шлуночків, приймали за пороговий. Дефібриляцію проводили за допомогою дефібрилятора ІД-66 за напруги від 2,5 до 4 кВт, розряд подавали на грудну клітку тварини.

Якісну оцінку про- та протифібриляторного ефектів при перетині й стимуляції симпатичних стовбурів та блукаючих нервів проводили на моделі фібриляції, спричиненої максимально високою перев'язкою передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії у котів (150 дослідів), що дозволяє у контролі (10 тварин) отримувати фібриляцію шлуночків у 60% випадків. На моделі постреперфузійної фібриляції шлуночків серця котів, яким після перев'язки передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії у верхній її третині на 25 хвилин, проводили розпускання лігатури (150 дослідів), досліджували превентивну протифібриляторну активність ефектів автономної нервової системи. Контролем були 10 тварин, у яких у 80% випадків за реперфузії розвивалася фібриляція шлуночків.

Обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

З метою визначення ефектів стимуляції блукаючих нервів на електричну стабільність міокарда шлуночків інтактних тварин та з гострою коронарною недостатністю було обрано три основні моделі фібриляції шлуночків, а саме: модель,

що дозволяє кількісно визначити ступінь схильності серцевого м'яза до фібриляції, котра характеризується величиною порогу фібриляції, тобто величиною мінімального електричного стимулу, при нанесенні котрого на серце у період його найвищої схильності, розвивається фібриляція шлуночків, та моделі фібриляції шлуночків, що розвиваються спонтанно за максимально високої перев'язки передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії та її реперфузії [8].

Результати та їх обговорення. При визначенні порогу фібриляції шлуночків серця у піддослідних тварин без експериментальної патології з'ясовано, що середня величина його у котів дорівнює $8,4 \pm 0,57$ мА. Для адекватної оцінки ефектів стимуляції та перетину блукаючих нервів на поріг фібриляції шлуночків нами проведена серія дослідів (10 тварин) по визначенню порога фібриляції у наркотизованих тварин з вагосимпатичною денервацією серця шляхом двостороннього перетину блукаючих нервів та симпатичних стовбурів.

Як показали результати дослідження, суттєвих змін порогу фібриляції у цій серії дослідів не виявлено. Так, якщо вихідний поріг фібриляції прийняти за 1,0, то при двосторонній вагосимпатичній денервації його величина дорівнювала $0,93 \pm 0,17$ ($P > 0,1$), не змінювалася при цьому й частота серцевих скорочень. Ці результати свідчать про те, що у наркотизованих нембуталом тварин не виявлено переваги того або іншого відділу автономної нервової системи.

Як свідчать отримані результати, двостороння стимуляція блукаючих нервів сприяє достовірному підвищенню порогу фібриляції шлуночків, котрий зростає більше, ніж у два рази ($P < 0,05$) (рис. 2)



Рис 2. Зміни електрокардіограми kota за стимуляції блукаючих нервів. 1 – вихідна ЕКГ; 2 – ЕКГ після стимуляції блукаючих нервів на 5 хвилину дослідження; 3 – ЕКГ після стимуляції блукаючих нервів на 20 хвилину дослідження.

При цьому максимальний ефект від стимуляції спостерігався на п'ятій хвилині дослідження. До двадцятої хвилини дослідження поріг фібриляції практично

в усіх дослідах повертався до вихідного рівня. Варто зазначити, що у момент стимуляції блукаючих нервів відмічалася короткочасна зупинка серця з подальшим нетривалим та незначним прискоренням ритму після стимуляції. В цілому ж до п'ятої хвилини після стимуляції блукаючих нервів була тенденція до уповільнення ритму серцевих скорочень, котра була найпомітнішою до п'ятої хвилини дослідження. Останнє пояснюється підвищенням калієвої проникності клітинних мембран під впливом ацетилхоліну та уповільненням діастолічної деполяризації [2]. Тобто автономна нервова система може змінювати процеси діастолічної деполяризації, що може вплинути на зміни порогу фібриляції шлуночків.

Перев'язка коронарної артерії з відтворенням гострої коронарної недостатності у експериментальних тварин широко застосовується для вивчення електрофізіологічних ефектів та дії різних фармакологічних речовин. Ми використовували модель гострої коронарної недостатності для вивчення впливу стимуляції блукаючих нервів на поріг фібриляції шлуночків.

Максимально висока перев'язка передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії вже на перших хвилинах дослідження призводила до розвитку обширної ішемії міокарда, що супроводжувалася у всіх випадках екстрасистолією різного ступеня, котра до тридцять п'ятої хвилини дослідження переходила у 60% випадків у фібриляцію шлуночків (рис. 3), що узгоджується з літературними даними [4, 8].



Рис. 3. Фібриляція шлуночків серця котів за максимально високої перев'язки коронарної артерії. 1 – вихідна ЕКГ; 2 – ЕКГ за 1 хвилину після перев'язки; 3 – ЕКГ за 35 хвилин після перев'язки.

У даній серії дослідів стимуляція блукаючих нервів протягом 60 секунд проводилася з профілактичною метою одразу ж після перев'язки коронарної артерії. Варто зазначити, що практично в усіх дослідах, як і в контролі, після перев'язки коронарної артерії спостерігалася екстрасистолія, однак фібриляція шлуночків не

розвивалася (рис. 4). Тобто переважання парасимпатичних впливів на серцевий м'яз здійснює значну протифібриляторну дію при гострій ішемії міокарда.

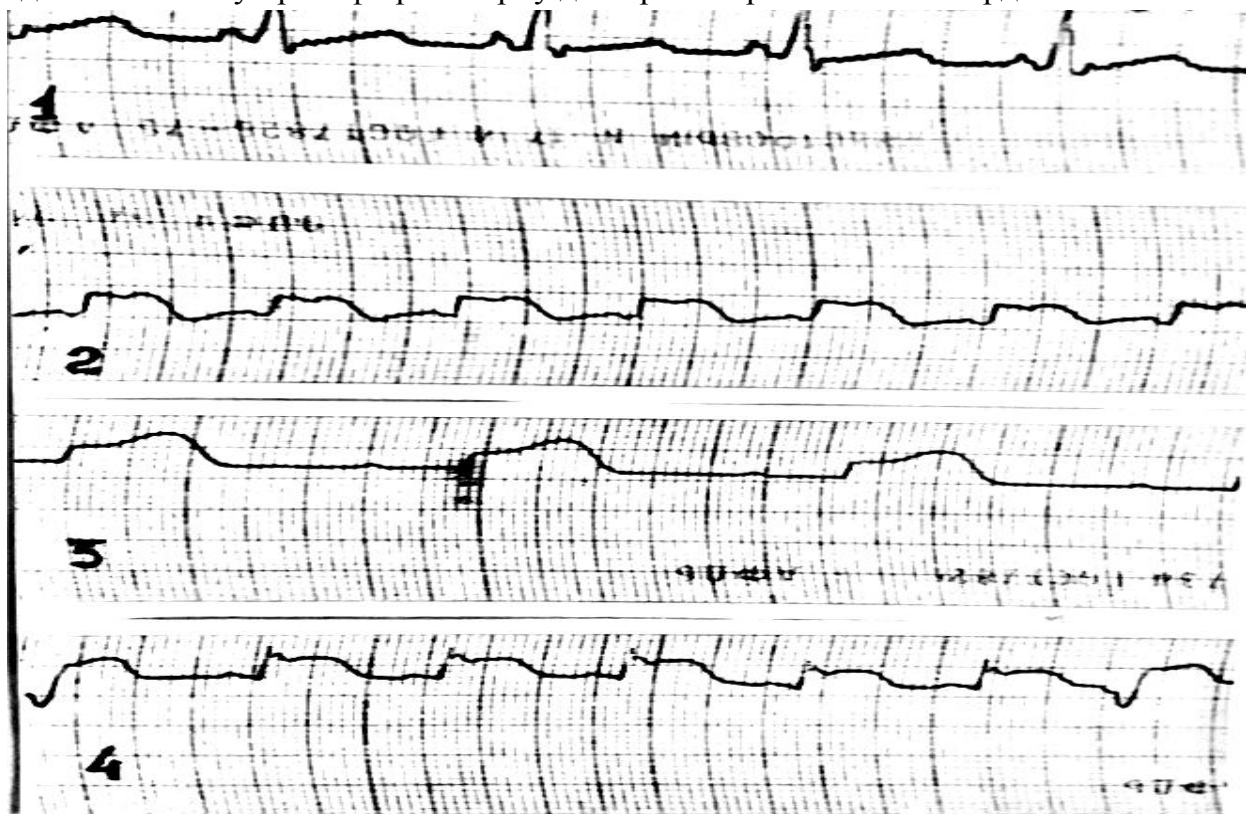


Рис. 4. Профілактика спонтанної фібриляції шлуночків серця котів за максимально високої перев'язки коронарної артерії за допомогою стимуляції блукаючих нервів. 1 – вихідна ЕКГ; 2 – ЕКГ після перев'язки коронарної артерії; 3 – ЕКГ за 5 хвилин після стимуляції блукаючих нервів; 4 – ЕКГ на 40 хвилині дослідження.

Порушення ритму і фібриляція шлуночків при реперфузії коронарної артерії відзначаються багатьма експериментаторами і клініцистами [8]. У клінічних умовах реперфузійний механізм аритмії може виникати при деяких прямих методах дослідження (коронарографія, катетеризація коронарних артерій) та лікування – балонна ділатація коронарних артерій [1], а також може спостерігатися при коронарспазмі та бути причиною раптової смерті від фібриляції шлуночків. Зростання схильності міокарда до фібриляції під час реперфузії пов'язують з вимиванням продуктів метаболізму з вогнища ішемії або некрозу у кров [11].

У проведеній серії дослідів з реперфузією коронарної артерії було встановлено, що у контролі фібриляція шлуночків спостерігається у 80% випадків і настає з п'ятої по двадцяті секунду слідом за різноманітними складними порушеннями ритму.

Як показали проведені дослідження, двостороння стимуляція блукаючих нервів у дослідів з реперфузією здійснювала помітний протифібриляторний ефект. Так, кількість дослідів, що супроводжувалися фібриляцією шлуночків, достовірно зменшувалася з 80% до 30% ($P < 0,05$), хоча постреперфузійні порушення ритму у більшості випадків зберігалися.

Відсутність повного захисного ефекту стимуляції блукаючих нервів, на відміну від дослідів з гострою ішемією, можна пояснити відмінностями у механізмах

розвитку фібриляції шлуночків. Можна припустити, що провідну роль у зростанні схильності серця до фібриляції під час гострої оклюзії коронарної артерії відіграє рефлекторна активація симпатичної нервової системи, що і призводить до зниження порогу фібриляції. Натомість зростання схильності міокарда до фібриляції під час реперфузії зумовлене не лише адренергічними факторами, а може бути пов'язане, як свідчать дані літератури, і з метаболічними змінами [4]. Тому стимуляція блукаючих нервів, що підвищує поріг фібриляції, у цих дослідах дає лише частковий протифібриляторний ефект.

У серії дослідів для вивчення ефектів перетину блукаючих нервів на готовність шлуночків до фібриляції використовували такі ж моделі фібриляції, що і при стимуляції блукаючих нервів. Результати дослідів свідчать, що за двостороннього перетину блукаючих нервів уже до п'ятої хвилини дослідження спостерігається помітна тенденція до зниження порогу фібриляції шлуночків, а до двадцятої хвилини – виявляється достовірне його зниження у порівнянні з вихідним рівнем ($P < 0,05$). Після перетину нервів до п'ятої хвилини відмічається також деяке прискорення ритму серцевих скорочень, що свідчить про переважання тону симпатичної нервової системи, що мабуть, і призводить до зниження порогу фібриляції.

При перетині блукаючих нервів на фоні гострої коронарної оклюзії, на відміну від дослідів без експериментальної патології, нами не виявлено наступного достовірного зниження порогу фібриляції шлуночків. Поріг фібриляції після моделювання інфаркту міокарда знижувався аналогічно першій серії дослідів.

Одержані результати можна пояснити тим, що підвищення тону симпатичної нервової системи відбувається ще до перетину блукаючих нервів, тобто у період гострої коронарної оклюзії, і після перетину вже достовірно не змінюється, так само як і поріг фібриляції.

У дослідах з максимально високою перев'язкою коронарної артерії перетин блукаючих нервів збільшує на 10% частоту розвитку спонтанних фібриляцій та скорочувала час до їхнього розвитку з $35,4 \pm 2,11$ хвилин в контролі до $28,7 \pm 2,04$ хвилини при перетині ($P < 0,05$). Частота розвитку фібриляції шлуночків за реперфузії коронарної артерії на фоні парасимпатичної блокади також зростала на 10% і становила 90% випадків.

Отже, отримані дані підтверджують вплив парасимпатичної нервової системи на міокард шлуночків. Захисна протифібриляторна дія парасимпатичної нервової системи проявляється як у дослідах без експериментальної патології, так і при гострій коронарній недостатності. Натомість зменшення впливів парасимпатичної нервової системи на серце при перетині блукаючих нервів спричинює прямо протилежну дію. Не виключено, що, з одного боку, перелічені ефекти парасимпатичної нервової системи пов'язані з антагоністичною до адренергічного механізму дією, що відмічають й інші автори [3, 11], а з другого, - з прямою дією на міокард шлуночків, змінюючи процеси їхньої діастолічної деполяризації.

На думку більшості дослідників, підвищення тону симпатичної нервової системи є фактором, що сприяє розвитку фібриляції шлуночків при гострій

коронарній недостатності. Однак не всі види фібриляції пов'язані з активацією симпатичної нервової системи, що змусило уточнити на різних моделях фібриляції шлуночків роль цього відділу автономної нервової системи у розвитку фатальних аритмій.

Двостороння стимуляція симпатичних стовбурів у тварин без експериментальної патології свідчить про те, що величина порогу фібриляції шлуночків суттєво залежить від впливів симпатичної нервової системи. Стимуляція симпатичних стовбурів спричинює достовірне прискорення серцевого ритму до 50% від його вихідного рівня та зниження порогу фібриляції на 38% ($P < 0,05$). Такі ефекти симпатичних впливів пояснюють впливом норадреналіну на повільні кальцієві канали, і відтак, прискоренням діастолічної деполяризації. Варто зазначити, що більшість авторів надають важливе значення прискоренню шлуночкового ритму як фактору, що сприяє виникненню фібриляції. Це може бути пов'язане із тим, що в умовах тахікардії виникають оптимальні передумови для реалізації механізму re-entry. Максимальне зниження порогу фібриляції шлуночків за стимуляції симпатичних стовбурів спостерігається до п'ятої хвилини, а до двадцятої – виникає практично повне відновлення вихідного порогу фібриляції, тобто виникає зрівноваження адренергічних та холінергічних впливів на міокард.

В умовах перев'язки коронарної артерії стимуляція симпатичних стовбурів спричинює подальше достовірне зниження порогу фібриляції, котре до п'ятої хвилини дослідження становило 46% від вихідного значення ($P < 0,05$). У цій серії дослідів спостерігалось спонтанне виникнення фібриляції шлуночків у двох випадках. Варто зазначити, що у цій частині дослідів перев'язка коронарних артерій здійснювалася у середній її третині, що в контрольних дослідах не призводить до фібриляції шлуночків. Розвиток спонтанних фібриляцій можна пояснити сумацією передумов, що сприяють порушенню електричної стабільності міокарда. З одного боку, такою передумовою є гостра ішемія серцевого м'яза, а з іншого, - подальше підвищення тону симпатичної нервової системи, що призводить до аналогічних ефектів.

У серії дослідів з максимально високою перев'язкою коронарної артерії стимуляція симпатичних стовбурів призводила до прискорення спонтанних фібриляцій шлуночків до 80% проти 60% в контролі. Час до розвитку фібриляції в усіх цих дослідах скоротився в середньому з $36,1 \pm 2,77$ хвилин в контролі до $20,6 \pm 2,73$ хвилин за стимуляції симпатичних стовбурів ($P < 0,05$). Варто зазначити, що у цих дослідженнях у тварин значно раніше виникали різноманітні порушення ритму (політопна екстрасистоія, шлуночкова тахікардія), котрі надалі переходили у стійку фібриляцію шлуночків. Двостороння стимуляція симпатичних стовбурів у дослідах з реперфузією коронарної артерії, як і у попередній серії дослідів, мала значну профібриляторну дію. У цих дослідах фібриляція шлуночків розвивалася у всіх тварин (проти 80% у контролі).

Отже, можна думати, що незважаючи на відмінності у механізмах виникнення фібриляції шлуночків при гострій коронарній оклюзії та при реперфузії коронарної

артерії, підвищення тону су симпатичної нервової системи сприяє дестабілізації електричної активності серця. Зменшення впливів симпатичної нервової системи на серце, що виникає в результаті перетину симпатичних стовбурів, призводило до певного уповільнення серцевого ритму, що пов'язане з переважанням за цих умов тону су парасимпатичної нервової системи (рис. 5)

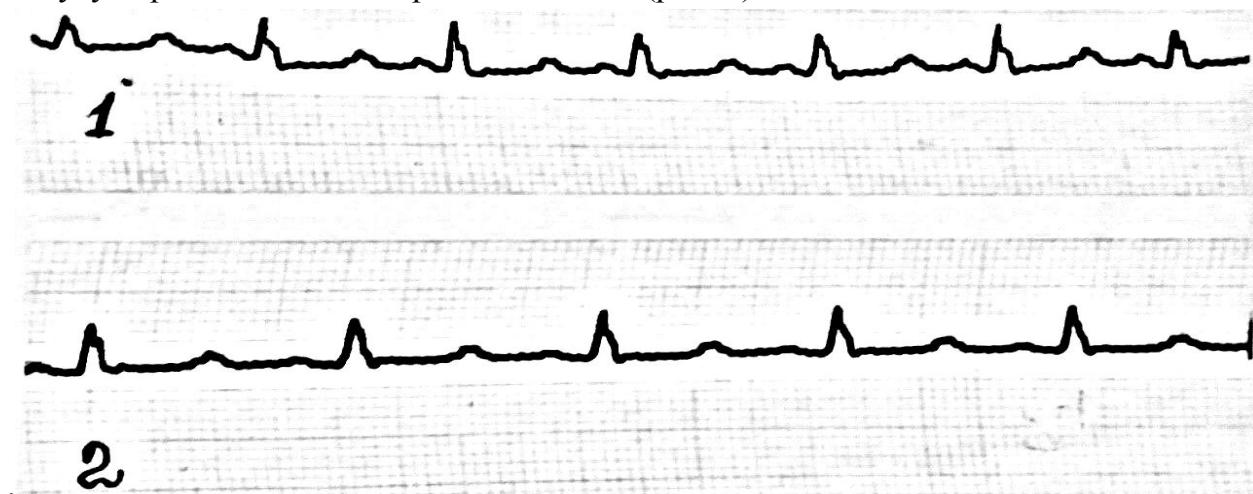


Рис. 5. Зміни електрокардіограми kota внаслідок перетину симпатичних стовбурів. 1 – вихідна ЕКГ; 2 – ЕКГ після перетину симпатичних стовбурів.

Зміни порогу фібриляції у цій серії дослідів були аналогічними таким за стимуляції блукаючих нервів, але підвищення порогу фібриляції при перетині симпатичних стовбурів було менш вираженим. Так, до п'ятої хвилини дослідження відмічалася тенденція до підвищення порогу фібриляції, котра до двадцятої хвилини ставала достовірною ($P < 0,05$).

Підвищення порогу фібриляції до двадцятої хвилини становило 38% від вихідного рівня. В умовах гострої коронарної недостатності перетин симпатичних стовбурів сприяє майже повному відновленню порогу фібриляції шлуночків, зниженого в результаті оклюзії коронарної артерії. Цей факт ще раз підтверджує вище зазначений вплив симпатичної нервової системи на електричні властивості міокарда.

Перетин симпатичних стовбурів за максимально високої перев'язки коронарної артерії призводив до певного уповільнення ритму серцевих скорочень, зменшенню кількості аритмій та профілактики спонтанних фібриляцій у 90% випадків.

Процент спонтанних фібриляцій за реперфузії коронарної артерії на фоні симпатичної блокади зменшився з 80% у контролі до 40% у даній серії дослідів ($P < 0,05$). До того ж, постреперфузійні аритмії зберігалися в усіх дослідях, що свідчить про різні механізми порушень ритму при цьому виді фібриляцій шлуночків.

Таким чином, зниження порогу фібриляції при гострій коронарній оклюзії, збільшення спонтанних фібриляцій за максимально високої перев'язки коронарної артерії та її реперфузії свідчать про те, що на відміну від парасимпатичної нервової системи, активація симпатичної – сприяє значному дестабілізуючому впливові на міокард шлуночків, підвищуючи його збудливість й знижуючи поріг фібриляції як у інтактних тварин, так і з гострою коронарною недостатністю.

Натомість, зменшення адренергічних впливів на серце шляхом виключення

симпатичної іннервації призводить до значного підвищення його електричної стабільності, що проявляється підвищенням порогу фібриляції та толерантності до спонтанних фібриляцій шлуночків.

Вирізнення багатьма авторами метасимпатичної ланки автономної нервової системи (Ноздрачев А.Д., 1983) зобов'язує дослідити вплив провідних медіаторів цієї ланки на електричну стабільність шлуночків серця. Оскільки медіація у постгангліонарному закінченні метасимпатичної системи здійснюється за допомогою АТФ, а у нервово-м'язовій передачі можуть брати участь й інші біологічно активні речовини, наприклад, серотонін, то вплив АТФ та серотоніну на толерантність міокарда до фібриляції нами також було досліджено.

Внутрішньовенне введення тваринам АТФ у дозі 5 мг/кг викликало підвищення порогу фібриляції шлуночків майже у два рази, тривалістю до двадцяти хвилин. Натомість серотонін (2,5 мг/кг) проявляв тенденцію у перші хвилини після введення до зниження порогу фібриляції з подальшим його поверненням до вихідного рівня. Така дія серотоніну може бути зумовлена його змішаним впливом на парасимпатичну та симпатичну нервову систему, що і відбивається на електрофізіологічних властивостях серцевого м'яза. За максимально високої перев'язки коронарної артерії АТФ справляла виражену протифібриляторну дію, знижуючи кількість спонтанних фібриляцій з 60% до 30% й достовірно подовжуючи час до їх настання. У цих же дослідках відмічено й проти аритмічну дію АТФ. Серотонін сприяв зменшенню спонтанних фібриляцій у середньому на 20% за максимально високої перев'язки. Імовірно, деякі протифібриляторні ефекти серотоніна пов'язані з його трофотропною медіацією парасимпатичної нервової системи [11], а також впливом на передачу імпульсів у гангліях парасимпатичної нервової системи. Постреперфузійні фібриляції шлуночків запобігалися в одній третині випадків тільки при введенні АТФ. Серотонін в цих дослідках не мав помітної протифібриляторної дії.

Отже, у забезпеченні електричної стабільності шлуночків серця важливу роль відіграють також ефекти пуринергічної та серотонінергічної медіації. Пуринергічні ефекти проявляються електростабілізуючою дією на серцевий м'яз. Натомість, серотонінергічні – не справляють помітного про- або протифібриляторного впливу і мають, ймовірно, опосередкований характер, впливаючи на ганглії як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи.

Результати дослідження дозволяють розширити уявлення про фармакодинаміку деяких речовин нейромедіаторного типу дії, а саме: їхню про- та протифібриляторну дію в умовах стимуляції та блокади різних відділів автономної нервової системи, як в нормі, так і при гострій коронарній недостатності, та сформулювати рекомендації з використання отриманих даних у клінічній практиці, зокрема, у профілактиці раптової смерті від фатальних аритмій. Отримані дані також можуть бути враховані при створенні нових лікарських препаратів, що сприятимуть підвищенню електричної стабільності серця. Діагностичне застосування у клінічних умовах нейровегетативних проб з врахуванням проведених досліджень дозволять проводити фармакологічну корекцію впливів автономної нервової системи на серце, і відтак, запобігти

розвиткові аритмій.

На основі отриманих результатів запропоновано спосіб підвищення електричної стабільності серцевого м'яза шляхом блокади симпатичних нервів (патент на винахід № 98031324 від 15.03.2001. Бюл.№ 2.

1. Автономна нервова система бере участь у регуляції стійкості шлуночків серця до фібриляції. Електрична стимуляція блукаючих нервів підвищує поріг фібриляції серцевого м'яза й зменшує кількість спонтанних фібриляцій при гострій коронарній недостатності у два рази. Стимуляція симпатичних стовбурів знижує поріг фібриляції на 38% і сприяє зростанню кількості спонтанних фібриляцій при гострій коронарній недостатності.

2. Медіатор пуринергічних нейронів метасимпатичної нервової системи (АТФ) справляє протифібриляторний ефект і підвищує поріг фібриляції шлуночків.

3. Результати дослідження дозволяють цілеспрямовано проводити фармакологічну корекцію впливів автономної нервової системи на серце з метою профілактики порушень ритму.

Література:

1. Аритмология: клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований/ А.Ш. Решишвили, И.В. Антонченко, А.В. Ардашев и др.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 303 с.
2. Долгов А.Н. Экспериментальное обоснование противофибрилляторной активности некоторых солей магния при острой коронарной недостаточности / А.Н. Долгов // Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Купавна, 1990. – 22 с.
3. Жемайтите Д.И. Взаимодействие парасимпатического и симпатического отделов нервной системы в регуляции сердечного ритма/ Жемайтите Д.И., Варонецкас Г.А., Соколов Е.Н.// Физиология человека. – 1983. – Т. 11, № 3. – С. 448 – 456.
4. Лаун Б. Влияние парасимпатической нервной системы на стабильность электрической активности желудочков сердца в кн.: Внезапная смерть / Лаун Б., Верье Р.Л. – М.: Медицина, 1982. – С. 211 – 226.
5. Липовецкий Б.М. Эпидемиология ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и артериальной гипертензии/ Липовецкий Б.М. – С.-П. : Эко вектор, 2013.
6. Люсов В.А. Аритмии сердца. Терапевтические и хирургические аспекты/ Люсов В.А., Колпаков Е.В. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006.
7. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца / Мазур Н.А. – М.: Медицина, 1986. – 192 с.
8. Меерсон Ф.З. Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца при острой ишемии и реперфузии с помощью фактора, вызывающего накопление ГАМК в головном мозге / Меерсон Ф.З., Шабунина Е.В. // Кардиология. – 1988. – Т.27, № 5. – С. 87 – 89.
9. Thomas A. S., Davies M. J., Poople A. W. A. Pathologist view of sudden death.- In: Sudden death/ Eds. H. E. Kulbertus, H. J. J. Wellens. Hague- Boston –London: Hartimus Nijhoff Publishers, 1980. - P. 34 – 48.
10. Филипченко Е.Г. Изменение устойчивости сердца к фибрилляции и состояние процессов свободнорадикального окисления при его гипертрофии/Е.Г.Филипченко, Г.А. Захаров, Г.И. Горохова//Вестник кыргызско-российского славянского университета. – 2009. – Т.9, № 8. – С. 139 – 143.
11. Zipes D. P. Automatic nervous system and sudden death / Zipes D. P., Yilmour R. F., Martins J. B.// In: sudden death. Hague- Boston- London: Hartimus Nijhoff Publishers. - 1980. - P.156 – 162.