

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ КИСЛОРОДНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АРИТМИЙ
СЕРДЦА, ВЫЗВАННЫХ АКОНИТИНОМ

В.И. БОЛОТСКИХ, В.М. КРЮКОВ, Ю.М. ТУМАНОВСКИЙ, А.В. МАКЕЕВА,
О.В. ЛИДОХОВА, А.С. КОВАЛЕВ

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036

Аннотация. В опытах на белых крысах моделировали нарушения сердечного ритма при внутривенном введении животным аконитина (30 мкг/кг массы тела) с последующей регистрацией ЭКГ во II стандартном отведении. Введение аконитина вызывало у крыс нарушение сердечного ритма по типу изменения функции возбудимости, что проявлялось в возникновении спаренных и групповых желудочковых экстрасистол. Наблюдаемые электрокардиографические изменения у животных связаны с развитием гипоксии в миокарде и нарушением обмена электролитов при избыточном накоплении в кардиомиоцитах ионов натрия. Развитие аритмии приводило к летальному исходу всех экспериментальных животных в течение 120 минут после введения препарата. Применение гипербарической оксигенации (300 кПа, 60 мин) у животных с аконитиновой аритмией способствовало восстановлению сердечного ритма к 40-й мин сеанса гипербарической оксигенации. После декомпрессии выживаемость экспериментальных животных в течение первых 120 мин наблюдения составила 70%. Положительный эффект действия гипербарического кислорода при аконитиновых аритмиях обусловлен ликвидацией гипоксии, уменьшением дефицита энергии в миокарде и нормализацией обмена электролитов в сердечной мышце. Полученные результаты позволяют рекомендовать метод гипербарической оксигенации как важный компонент в комплексном лечении сердечных аритмий фармакологическими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова: аконитин, сердечные аритмии, обмен электролитов, гипоксия миокарда, гипербарическая оксигенация.

HYPERBARIC OXYGEN CORRECTION OF EXPERIMENTAL CARDIAC ARRHYTHMIAS
CAUSED BY THE ACONITINE

V.I. BOLOTSKIИ, V.M. KRYUKOV, YU.M. TUMANOVSKY, A.V. MAKEEVA, O.V. LIDONOVA,
A.S. KOVALEV

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Street Student, 10, Voronezh, Russia, 394000

Abstract. In experiments on white rats the authors simulated the cardiac arrhythmias with intravenous introduction of the Aconitine (30 mg / kg body weight) and the registration of ECG II standard lead. Introduction of the Aconitine in rats caused abnormal heart rhythm as a function of changes in excitability, which was manifested in the emergence of paired and group of ventricular arrhythmias. Electrocardiographic changes in the rats were observed and were associated with the development of hypoxia in the myocardium and metabolic disorders of electrolytes at excessive accumulation of sodium ions in cardiomyocytes. Arrhythmia caused death of all experimental animals within 120 minutes after drug introduction. Application of hyperbaric oxygenation (HBO) (300 kPa, 60 min) in animals with Aconitine arrhythmia contributed to the recovery of heart rate to 40-min HBO session. After decompression, the viability of experimental animals during the first 120 minutes of observation was 70%. Positive effect of hyperbaric oxygen at aconitine arrhythmias is due to elimination of hypoxia, reduction of energy deficit in the myocardium and normalization of electrolyte metabolism in the heart muscle. The obtained results allow the authors to recommend a method of HBO as an important component in the complex treatment of cardiac arrhythmias by means of the pharmacological anti-arrhythmic drugs.

Key words: the Aconitine, cardiac arrhythmias, exchange of electrolytes, myocardial hypoxia, hyperbaric oxygenation.

Несмотря на значительные достижения медицины, патология сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, атеросклероз, приобретенные и врожденные пороки сердца, заболевания миокарда воспалительной этиологии) по-прежнему занимают 1-е место среди других соматических заболеваний человека и являются основной причиной летального исхода [1, 2]. Довольно часто заболевания сердечно-сосудистой системы осложняются развитием нарушений сердечного ритма различного генеза [4, 8], что требует проведения адекватного лечения с использованием эффективных антиаритмических фармакологических препаратов. В то же время, несмотря на расширение представлений о природе аритмий, механизмах действия антиаритмических препаратов, их применение не всегда достигает положительного результата [1]. Одним из факторов отсутствия в ряде случаев положительного эффекта является

недостаточное понимание механизмов развития аритмий, их электрокардиографических проявлений, недостаточное понимание роли нарушений нейро-гуморальной регуляции и метаболических расстройств в этих процессах. Учитывая, что в развитии нарушений сердечного ритма при заболеваниях сердца не последнюю роль играет развитие гипоксии, возможно, что снижение выраженности гипоксии миокарда позволит снизить частоту сердечных аритмий, которые сопровождают патологию сердца. Одним из таких методов может явиться использование *гипербарической оксигенации* (ГБО) [11-13]. Однако исследований, посвященных использованию гипербарического кислорода в лечении сердечных аритмий, мы в литературе не встретили.

Цель исследования – изучить влияние ГБО как мощного регуляторного фактора внутриклеточных функционально-метаболических систем на экспериментальную аритмию сердца, вызванную аконитином [3].

Материалы и методы исследования. Опыты проводились на 35 белых беспородных крысах обоего пола массой 200-250 г в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 №708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Все животные были разделены на 3 группы:

I серия – контрольная (здоровые животные, 10);

II серия – животные, у которых моделировали сердечную аритмию (15 животных);

III серия – животные с нарушением сердечного ритма, леченные гипербарическим кислородом ($pO_2=300$ кПа, продолжительность сеанса 60 мин) (10 крыс).

Нарушение ритма сердца моделировали внутривенным введением в яремную вену алкалоида аконитина из расчета 30 мкг вещества на 1 кг массы тела животного под внутрибрюшинным этиминаловым наркозом (40 мкг/кг массы тела). У всех экспериментальных животных регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении при помощи игольчатых электродов из нержавеющей стали, введенных подкожно. Результаты экспериментов обработаны с использованием параметрического критерия t-Стьюдента [5].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у здоровых животных в исходном состоянии отмечался правильный синусовый ритм частотой 480-500 уд/мин с несколько увеличенным зубцом T_{II} . Введение аконитина у всех опытных животных (II серия опытов) вызывало на 15-й минуте нарушение сердечного ритма по типу изменения функции возбудимости, что проявлялось в возникновении в 94% случаев желудочковых экстрасистол, которые нередко принимали характер сложных форм, преимущественно в виде спаренных и групповых желудочковых экстрасистол (рис).

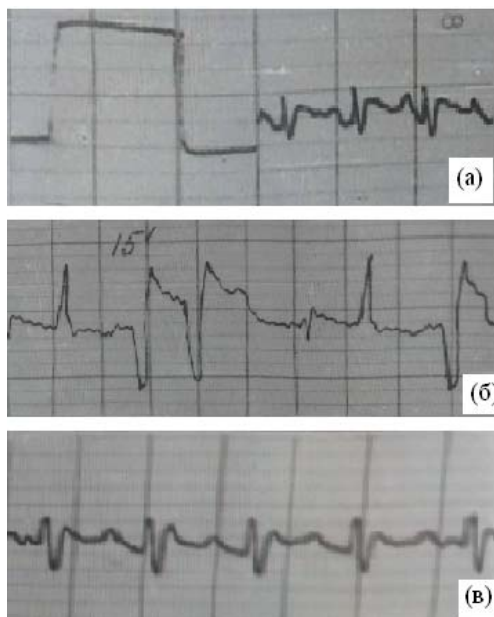


Рис. Динамика биоэлектрической активности миокарда белых крыс в исходном состоянии (а), после введения аконитина (б) и после лечения крыс ГБО (в)

Нарушения ритма у экспериментальных животных после введения аконитина сохранялись в течение 120 ± 10 мин. Спонтанного восстановления функции сердца после введения аконитина не наблюдалось, что приводило в итоге к 100% летальности опытных животных (II серия).

Применение ГБО (300 кПа, 60 мин) сопровождалось существенными изменениями динамики нарушений сердечного ритма у экспериментальных животных (III серия опытов). Наблюдаемый эффект при применении ГБО был неоднозначным. Оксигенированных крыс по эффекту действия ГБО можно разделить на две группы:

1) Животные с ярко выраженным положительным результатом действия гипербарического кислорода (7 крыс). У этих животных к 40-й мин сеанса восстанавливался синусовый ритм, возникала синусовая

брадикардия. 2-х часовое наблюдение после окончания лечения показало, что крысы в течение этого времени оставались жизнеспособными: выживаемость крыс составила 70%.

2) Животные, у которых не было стойкого положительного эффекта от действия ГБО, течение аритмии принимало более сложный характер (3 крысы). У этих животных после введения аконитина формировались более сложные виды желудочковых экстрасистол (спаренные и залповые экстрасистолы, экстрасистолы по типу тригеминий). В течение 60 минут действия кислорода под повышенным давлением у крыс были отмечены значительные изменения биоэлектрической активности сердца: кратковременное восстановление синусового ритма сменялось появлением групповых и полиморфных наджелудочковых экстрасистол из других участков миокарда. После сеанса ГБО наблюдался эффект «последствия», проявляющийся в резком нарушении всех функций сердца с возникновением множественных эктопических очагов возбуждения и развитием пароксизмальной тахикардии. Эти крысы погибали в течение первых 20 минут постгипероксического периода.

Данные литературы свидетельствуют о том, что в развитии сердечных аритмий любой этиологии большую роль играет развитие гипоксии миокарда, снижение запасов АТФ и нарушение баланса электролитов [10]. В частности, пусковую роль в развитии сердечных аритмий при введении аконитина отводят открытию быстрых натриевых каналов, активации Na^+/K^+ -насоса и накоплению в кардиомиоцитах ионов натрия с последующим увеличением в клетках содержания ионов кальция, что сопровождалось гибелью экспериментальных животных [6, 7]. Отмеченная нами гибель нелеченных крыс в 100% случаев в течение первых 2-х часов после введения аконитина, вероятно, связана с выраженными нарушениями обмена электролитов в тканях миокарда.

Применение ГБО у экспериментальных животных III серии опытов способствовало выживаемости животных в 70% случаев. Одним из возможных механизмов выживаемости животных в условиях ГБО является коррекция нарушений обмена электролитов натрия и калия во вне- и внутриклеточном пространстве вследствие восстановления активности Na^+/K^+ -насоса и уменьшения дефицита энергии АТФ в тканях миокарда. Положительную перестройку обмена электролитов в сердечной мышце после воздействия повышенного давления кислорода мы наблюдали при моделировании общей гипоксии, вызванной острой кровопотерей, и местной гипоксии при моделировании ишемии головного мозга у животных [9]. Отсутствие стойкого положительного эффекта при использовании гипербарического кислорода, наблюдаемое нами у 3-х животных, возможно, объясняется сохранением нарушений обмена электролитов, внутриклеточном дисбалансе ионов Na^+ и Ca^{2+} , угнетением активности калиевых каналов с развитием гиперполяризации клеточных мембран [6].

Результаты проведенного исследования позволяют считать, что положительное воздействие ГБО при аконитиновой аритмии позволяют рассматривать гипербарический кислород как ведущий фактор стимуляции метаболических процессов в миокарде и восстановления функции сердечно-сосудистой системы с позиций адаптационно-метаболической теории гипербарической кислородной терапии проф. А.Н.Леонова [3].

Выводы. Положительный терапевтический эффект применения ГБО, выявленный в наших опытах, позволяет рассматривать этот метод как важный компонент в комплексном лечении сердечных аритмий фармакологическими антиаритмическими средствами.

Литература

1. Гайворонская В.В., Оковитый С.В. Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т.2. № 4. С. 45–70.
2. Зуховицкая Е.В. Этиология, патогенез и методы профилактики внезапной аритмической смерти у больных ишемической болезнью сердца // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. 2007. № 1. С. 44–48.
3. Леонов А.Н. Гипероксия: адаптация, саногенез. Воронеж, 2006. 192 с.
4. Лещинский Л.А., Мультиановский Б.В., Петров А.Г. Влияние артериальной гипертензии на стресс-индуцированные аритмии у больных ишемической болезнью сердца // Рос. кардиол. журн. 2005. Т. 53. № 3. С. 11–15.
5. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. Москва: Практическая медицина, 2011. 128 с.
6. Илюшкина И.А., Берчатова А.Н., Дьяченко И.А., Ржевский Д.И., Слащева Г.А., Родионов А.Н., Мурашев А.Н., Коршунов В.А. Модели оценки новых противоаритмических препаратов // Биомедицина. 2012. № 2. С. 6–13.
7. Мороз В.М., Липницкий Т.Н. Дисфункция ионных каналов сарколеммы кардиомиоцитов и аритмии сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2006. Т. 141. № 4. С. 379–381.
8. Руководство по нарушениям ритма сердца / под ред. Е.И.Чазова, С.П.Голицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с.
9. Тумановский Ю.М., Ворновский В.А., Леонов А.Н. и др. Типовые механизмы адаптации организма при гипоксии и гипероксии // Патогенез. 2006. Т. 4. № 4. С. 64–69.
10. Лаздунский М., Рено Дж.Ф. Действие кардиотоксинов на ионные каналы мембраны. Физиология и патофизиология сердца: в 2 т. Т.1: пер. с англ. / под ред. Н.Сперелакиса. 2-е изд., испр. Москва: Медицина, 1990. С. 593–617.

11. Дзасохов А.С. Перспективы применения Гипербарической оксигенации при лечении рака эндометрия // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4512.pdf>

12. Дзасохов А.С. Сравнительная характеристика эффективности методов оксигенотерапии при комбинированном лечении рака яичников // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4467.pdf>

13. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии //I Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека» (Санкт-Петербург, 8–9 апреля 2010 г.). СПб., 2010. С. 393–395.

References

1. Gayvoronskaya VV, Okovityy SV. Klinicheskaya farmakologiya sredstv lecheniya ishemicheskoy bolezni serdtsa. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2003;2(4):45-70. Russian.

2. Zukhovitskaya EV. Etiologiya, patogenez i metody profilaktiki vnezapnoy aritmicheskoy smerti u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdtsa. Zhurn. Grodnenskogo gos. med. un-ta. 2007;1:44-8. Russian.

3. Leonov AN. Giperoksiya: adaptatsiya, sanogenez. Voronezh; 2006. Russian.

4. Leshchinskiy LA, Mul'tanovskiy BV, Petrov AG. Vliyaniye arterial'noy gipertonii na stress-indutsirovannyye aritmii u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdtsa. Ros. kardiolog. zhurn. 2005;53(3):11-5. Russian.

5. Mamaev AN. Osnovy meditsinskoy statistiki. Moskva: Prakticheskaya meditsina; 2011. Russian.

6. Ilyushkina IA, Berchatova AN, D'yachenko IA, Rzhavskiy DI, Slashcheva GA, Rodionov AN, Murashev AN, Korshunov VA. Modeli otsenki novykh protivoaritmicheskikh preparatov. Biomeditsina. 2012;2:6-13. Russian.

7. Moroz VM, Lipnitskiy TN. Disfunktsiya ionnykh kanalov sarkolemy kardiomiotsitov i aritmii serdtsa. Byul. eksperim. biologii i meditsiny. 2006;141(4):379-81. Russian.

8. Rukovodstvo po narusheniyam ritma serdtsa / pod red. E.I.Chazova, S.P.Golitsyna. Moskva: GEO-TAR-Media; 2008. Russian.

9. Tumanovskiy YuM, Vornovskiy VA, Leonov AN et al. Tipovyye mekhanizmy adaptatsii organizma pri gipoksii i giperoksii. Patogenez. 2006;4(4):64-9. Russian.

10. Lazdunskiy M, Reno DzhF. Deystvie kardiotoxinov na ionnye kanaly membrany. Fiziologiya i patofiziologiya serdtsa: v 2 t. T.1: per. s angl. / pod red. N.Sperelakisa. 2-e izd., ispr. Moskva: Meditsina; 1990. Russian.

11. Dzasokhov AS. Perspektivy primeneniya Giperbaricheskoy oksigenatsii pri lechenii raka endometriya [Prospects of the use of hyperbaric oxygen in the treatment of endometrial cancer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2013 [cited 2013 Oct 15];1:[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4512.pdf>

12. Dzasokhov AS. Sravnitel'naya kharakteristika effektivnosti metodov oksigenoterapii pri kombinirovannom lechenii raka yaichnikov [Comparative characteristics of efficiency of oxygenotherapy methods at combined treatment of ovarian cancer]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2013 [cited 2013 Jul 30];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4467.pdf>

13. Khadartsev AA, Gerashchenko MA, Savkova RF, Yudina LF, Dzasokhov AS. Obosnovaniye primeneniya giperbaricheskoy i normobaricheskoy oksigenatsii v onkoginekologii. I Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Innovatsionnyye tekhnologii upravleniya zdorov'em i dolgoletiem cheloveka»; 2010 Apr 8-9;Sankt-Peterburg, RU. Russian.