

Література

1. Бейли Н.— Статистические методы в биологии. М. ИЛ, 1962.
2. Граменецкий Е. М.— Прижизненная окраска клеток и тканей. Медгиз, 1963.
3. Иваненко Е. Ф., Дунаева В. Ф.— Биохимия, 1955, 20, 5, 636; Бюлл. exper. биол. и мед. 1956, 12, 48; Вестн. ЛГУ, сер., биол. 1963, 9, 2, 100.
4. Левин С. В.— Бюлл. exper. биол. и мед. 1956, 12, 50.
5. Мадиевский Ю. М.— Цитология, 1964, 6, 3, 358; X съезд Всесоюз. физиол. об-ва им. И. П. Павлова, 1964, II, 2, 41; Биофизика, 1965, I, 123; Радиобиология, 1965, V, в. 3, 468.
6. Насонов Д. Н.— Местная реакция протоплазмы и распространяющееся возбуждение. М.—Л., 1959.
7. Насонов Д. Н., Александров В. Я.— Реакция живого вещества на внешние воздействия. М.—Л., 1940.

Надійшла до редакції
22.IV 1966 р.

До питання про експериментальні моделі шлуночкових аритмій

Е. Й. Генденштейн і Л. О. Михайленко

Лабораторія загальної фармакології Харківського хіміко-фармацевтичного інституту

В експерименті нерідко використовують моделювання порушень ритмів серцевої діяльності, зокрема шлуночкових аритмій, з допомогою різних фізичних та хімічних факторів [2, 4, 5, 6, 13]. Спосіб відтворення аритмій, природно, позначається на характері порушень ритму та їх динаміці. Ці особливості моделей шлуночкових аритмій різного генезу необхідно враховувати при проведенні різних експериментально-терапевтичних дослідів і вивченні протиаритмічної активності лікарських засобів [1, 7, 14].

Це повідомлення присвячене аналізу та зіставленню особливостей викликаних у собак шлуночкових аритмій або порушенню кровообігу міокарда шляхом обмеження вільного кровотоку, або інтоксикацією тварин серцевим глікозидом. Досліди проведені на 133 тваринах.

Методика досліджень

Для дослідів брали собак обох статей, вагою 10—25 кг. Перед операцією перев'язки гілки вільної артерії тварині вводили під шкіру 2—3 мл 1%-ного розчину морфіну і через 30 хв внутрішньочеревинно — 30 мг/кг нембуталу. Операцію проводили в асептичних умовах. Тварину трахеотомували, переводили на кероване дихання, розтинали в IV міжребер'ї з лівого боку грудну клітку, частково видаляли IV ребро, розсікали плевру, перикард, і під передні гілки лівої вільної артерії і вени на рівні 0,5—1 см від нижнього краю вушка лівого передсердя хірургічною голкою підводили дві лігатури. Першу лігатуру зав'язували над голкою, проведеною у вузол, що забезпечувало часткове збереження кровотоку по перев'язаній артерії. Другу лігатуру туго зав'язували через 30 хв, повністю перекриваючи просвіт судини. Таке накладання лігатури у два етапи дозволяє значно зменшити кількість смертельних наслідків від фібриляції шлуночків під час операції [9]. У плевральну порожнину вводили пеніцилін (300 000 од.) і рану пошарово зашивали. З допомогою шприца Жане відсмоктували повітря з плевральної порожнини і переводили тварину на природне дихання. ЕКГ у II відведенні записували до операції, після накладання лігатури, через 18—20 та 44—46 год, коли тварину без наркозу брали в дослід.

У другій серії експериментів собакам внутрішньо (за 5 хв) вводили 70—80 мкг/кг убаїну (г-строфантину), розчиненого в 5 мл фізіологічного розчину. Попередня ін'єкція морфіну запобігала блюванню, що звичайно виникає у тварин, отруєних серцевим глікозидом.

Результати досліджень

Перев'язка вільних судин проведена у 83 собак (результати дослідів наведені в таблиці). 12 тварин загинули під час операції (14%), переважно від фібриляції шлуночків; дві собаки загинули через кілька годин. У всіх тварин перед операцією був синусовий ритм. Привертає увагу досить висока частота серцевої діяльності у

Характер порушень ритму у собак з експериментальними шлуночковими аритміями

Час спостережень	Особливість груп дослідів	Кількість тварин	Середня частота ритму за хв	% тварин		
				З синусовим ритмом	З частотою ритму за хв	
					до 150	понад 200
Перев'язка коронарної артерії						
Морфінно-нембуталовий наркоз		69	136±4	100	71±5	3±2
Через 30 хв після перев'язки коронарної артерії		69	174±4	92±3	24±5	12±4
Перший післяопераційний день		69	199±4	4±3	11±4	48±6
	повна аритмія	45	212±5	—	4±3	69±7
	неповна аритмія	21	174±6	—	24±9	5±5
Другий післяопераційний день		36	178±5	8±4	28±7	19±6
	повна аритмія	18	183±8	—	22±10	28±11
	неповна аритмія	15	177±6	—	20±11	13±9
Інтоксикація убаїном						
Вихідний стан		50	89±3	100	100	—
Після введення убаїну		50	205±5	—	8±4	66±7
	повна аритмія	42	213±55	—	5±3	76±7
	неповна аритмія	8	163±15	—	25±15	12±11

собак, що перебували під морфінно-нембуталовим наркозом (у середньому 136 ± 4 за хвилину).

Накладання першої лігатури викликало помітне прискорення серцевої діяльності, підвищення сегмента $S-T$ та збільшення зубця T . Через 30 хв після повної перев'язки коронарної артерії частота ритму досягала 174 ± 4 скорочень за хвилину. Безпосередньо після перев'язки коронарної артерії шлуночкові екстрасистולי з'явилися лише у 8% тварин, що становить у цих випадках $42\pm4\%$ щодо загальної кількості скорочень. У решти собак ритм зберігав синусовий характер.

Через 18–22 год після накладання лігатури у всіх собак спостерігалася виразна тахікардія — у середньому 199 ± 4 скорочень за хвилину. Характер ритму за перший післяопераційний день був неоднорідним. У більшості собак (69%) на ЕКГ були відсутні зубці P та було видно суцільні поліморфні шлуночкові екстрасистולי. У тварин з суцільною аритмією відзначалась найбільш часта шлуночкова імпульсація — 212 ± 5 за хвилину, причому у 69% тварин ритм перевищував 200 за хвилину, а у $11\pm5\%$ тахісистоія досягла 240–270 скорочень за хвилину.

У меншій частині (30%) тварин у перший післяопераційний день політопні шлуночкові екстрасистולי чергувалися на ЕКГ з синусовими імпульсами, причому перші становили $77\pm3\%$ щодо загальної кількості скорочень. Частота серцевої діяльності у собак цієї групи була помітно нижча — в 97% випадків вона не перевищувала 200 за хвилину. У трьох тварин через добу після накладання лігатури зберігався синусовий ритм з частотою 175 ± 3 за хвилину.

На другий день після перев'язки вінцевої артерії у 36 собак, які були під наглядом, частота серцевої діяльності становила 178 ± 5 за хвилину, тобто явно уповільнювалась, однак суцільна шлуночкова екстрасистоія траплялась у $50\pm8\%$ випадків, що не виходить за межі випадкових коливань першого дня спостереження ($p>0,1$). Частота імпульсації у собак з суцільною аритмією знизилась до 183 ± 8 за хвилину, причому лише у 28% випадків вона була понад 200.

У 42% тварин водночас із більшою кількістю екстрасистол ($75\pm3\%$) на ЕКГ виявлені імпульси синусового походження. Частота серцевої діяльності у цих тварин становила 177 ± 6 за хвилину; і тільки у 13% — понад 200. У трьох собак на другий день відновився правильний синусовий ритм.

Порівнюючи результати досліджень, проведених у перший і другий післяопераційні дні, вдалося виявити деякі характерні особливості динаміки порушень ритму у тварин з експериментальним інфарктом міокарда. У перший день частота гетеротопної імпульсації в середньому на 11% вища, ніж у другий ($p<0,05$), причому у половини тварин вона становила понад 200 за хвилину. Поділивши тварин на дві групи — з

суцільною екстрасистолією та із змішаним ритмом, можна виявити наявність істотних відмінностей між ними. Перша група за кількістю тварин вдвоє більша другої, і частота імпульсації у неї на 18% вища ($p < 0,05$). У перший день виявився помітний зв'язок між вираженістю шлуночкової гетеротопної автоматії, викликаній наявністю патологічного процесу в міокарді, та частотою тахісistolії (коефіцієнт кореляції $r = 0,58 \pm 0,08$). Ця залежність виражається в тому, що при суцільній аритмії 69% тварин мали частоту імпульсації, що перевищувала 200 за хвилину, тоді як у собак із змішаним ритмом така частота траплялась тільки у 5% випадків.

На другий день після накладання лігатури порушення ритму у собак повністю зберігалось, але на відміну від першого дня характеризувалося значно більшою однотипністю — різниця в частоті імпульсації у тварин з суцільною екстрасистолією та змішаним ритмом статистично недостовірна. На другий день також не вдається виявити залежності між вираженістю екстрасистолії та частотою імпульсації.

Очевидно, ці зміни зумовлюються включенням компенсаторних механізмів, що обмежують надмірний ступінь шлуночкової тахісistolії, незважаючи на наявність інфаркту міокарда, що обумовлює виключне або переважне гетеротопне імпульсоутворення. Отже, аналіз порушень серцевого ритму, що спостерігався у собак на протязі перших двох днів після перев'язки вінцевої артерії, підтверджує, що цим відомим експериментальним прийомом удається відтворити надійну модель стійкої шлуночкової тахіаритмії. Крім того, проведений аналіз дозволяє встановити, що другий післяопераційний день, мабуть, є кращим для проведення порівняльних дослідів протиаритмічної активності ліків. Ця точка зору ґрунтується на тому, що через дві доби після відтворення інфаркту міокарда шлуночкове ектопічне імпульсоутворення лишається домінуючим, проте частота імпульсації не так різко виражена, тварини за характером порушень ритму становлять одноманітну групу і, отже, найбільш придатні для проведення на них фармакологічної оцінки протиаритмічної активності лікарських засобів.

На третій день кількість шлуночкових екстрасистол на ЕКГ швидко зменшувалась — гетеротопне імпульсоутворення поступово пригнічувалося номотопним, і на четвертий день майже у всіх тварин спонтанно відновлювався правильний синусовий ритм. У ці дні тварини без додаткового впливу на них хімічними засобами (адреналін, серцеві глікозиди тощо), як правило, вже не можуть бути використані для визначення протиаритмічної активності лікарських препаратів.

У другій серії дослідів шлуночкову аритмію у 50 собак викликали інтоксикацією убаїном (результати наведені в таблиці). До введення серцевого глікозиду у тварин, яким заздалегідь вводили морфін, був зареєстрований правильний синусовий ритм з частотою 89 ± 3 скорочень за хвилину.

На протязі перших кількох хвилин після ін'єкції убаїну спостерігалася синусова брадикардія, уповільнення атріовентрикулярної провідності, і на третій — п'ятій хвилинах після завершення інфузії глікозиду з'явилися ектопічні імпульси — переважно шлуночкові екстрасистолі, кількість яких швидко зростала. Через 19 ± 4 хв у тварин розвивалася шлуночкова тахісistolія (205 ± 5 скорочень за хвилину), яка відрізнялась поліморфізмом шлуночкових комплексів, що свідчило про їх політопне походження. Лише у 16% собак поряд з превалюючою ектопічною імпульсацією на ЕКГ траплялась деяка кількість синусових скорочень.

У тварин з суцільною аритмією тахісistolія була найбільш виражена і досягала 213 ± 5 за хвилину, причому у 76% собак частота ритму становила понад 200, а у 33% перевищувала 240 імпульсів за хвилину. В нечисленній групі собак, у яких розвивалася неповна аритмія (ектопічні скорочення становлять $80 \pm 3\%$), середня частота ритму становила 163 ± 15 скорочень за хвилину, причому лише в 12% випадків ритм перевищував 200.

Водночас із виникненням шлуночкової тахісistolії різко погіршувався стан отруєних убаїном собак — виникала задишка, сильне слиновиділення, потяг до блювання, збудження, іноді аж до клонічних судорог, потім різке пригнічення (тварини приймали бокове положення).

Характер ритму у тварин, отруєних убаїном, виразно нагадує картину шлуночкової аритмії у собак на перший день після перев'язки коронарної артерії. В обох випадках у більшості тварин спостерігалася різка шлуночкова тахісistolія з частотою імпульсації, що перевищувала 200 за хвилину, а у деяких собак досягала 240—270 імпульсів за хвилину. В обох випадках можна було відзначити наявність двох відокремлених груп тварин — з суцільною аритмією та із змішаним ритмом, які істотно відрізнялись за частотою серцевої діяльності.

Подібність електрокардіографічних проявів аритмій, що виникають внаслідок інфаркту міокарда та інтоксикації серцевим глікозидом, очевидно, обумовлена певною подібністю порушень метаболізму міокарда, зокрема електролітного обміну, які спостерігаються при цих патологічних станах. Як відомо, при інфаркті міокарда різко зменшується кількість калію в зоні наркозу [3, 10, 11]. Токсичні дози серцевих глікозидів також викликають втрату міокардом калію [8, 12]. Крім того, механізм різкого підвищення ектопічного шлуночкового автоматизму в обох випадках — при інфаркті

міокарда і отруєні серцевим глікозидом, тісно пов'язані з впливом на серце симпатичних нервів [5].

Обговорюючи позитивні якості кожної з цих моделей шлуночкових аритмій в плані використання їх для вивчення протиаритмічної активності ліків, слід відзначити, що інтоксикація серцевим глікозидом це простий та доступний експериментальний метод, проте модель що викликається таким чином, має істотні недоліки. По-перше, уабаїнова аритмія відносно короткочасна (тварина гине, або через кілька годин відновлюється синусовий ритм). Ця обставина деякою мірою ускладнює судження про тривалість протиаритмічного ефекту випробуваного препарату та викликає необхідність проведення серії контрольних дослідів. По-друге, порушення ритму при інтоксикації уабаїном супроводжується різкою зміною загального стану тварини, що часом маскує характер загальної дії випробуваних препаратів. При цьому тварина піддається впливу двох хімічних агентів з усіма можливими в таких випадках варіантами особливостей комбінованої дії (антагонізм, синергізм, потенціювання тощо).

Модель шлуночкової аритмії, викликана порушенням кровопостачання міокарда, позбавлена багатьох згаданих недоліків. За своїм генезом вона значно більш адекватна порушенням ритму, які спостерігаються в клініці, і дані, одержані на ній, добре корелюють з результатами клінічних дослідів [7, 14].

Шлуночкова тахісистолія, що виникає після перев'язки вінцевої артерії, стійко зберігається не менше двох днів, на протязі яких ця модель може служити надійним тест-об'єктом для фармакологічних дослідів кількох препаратів та суджень про тривалість їх ефектів, не вимагаючи постановки паралельних контрольних дослідів. Істотно також, що в дослід беруть ненаркотизованих тварин і, отже, є можливість судити про характер загальної дії (токсичності) препарату, що випробується.

Таким чином, якщо зіставити обидві ці моделі шлуночкової аритмії з точки зору їх придатності для використання як тест-об'єкта при вивченні протиаритмічної активності лікарських засобів, то, очевидно, перевагу слід віддати моделі аритмії, яка відтворюється перев'язкою коронарної артерії.

Література

1. Генденштейн Э. И., Карская Л. А.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1962, 4, 72.
2. Мясников А. Л., Чазов Е. И., Шхвацабая И. К., Кипшидзе Н. Н.—Экспериментальные некрозы миокарда, М., 1963.
3. Сальманович В. С.—В сб.: Атеросклероз и инфаркт миокарда, М., 1959, 266.
4. Смирнов А. И., Толова С. В., Ульяновский Л. С.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 12, 33.
5. Федоров Б. М.—Влияние нервной системы на аритмии сердца, М., 1963.
6. Фролькис В. В., Кульчицкий К. И., Милько В. И., Кузьминская У. А.—Коронарное кровообращение и экспериментальный инфаркт миокарда, К., 1962.
7. Clark B. B., Gummings J. R.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 64, 543.
8. Greeff K., Meng K., Moog E.—Arch. exptl. Pathol. und Pharmacol., 1962, 244, 3, 270.
9. Harris S.—Circulation, 1950, 1, 1318.
10. Jennings R. B., Sommers H. M., Kaltenbach J. P., West J. J.—Circulat. Res., 1964, 14, 3, 260.
11. Prinzmetal M., Toyoshima H., Ekmekci A., Nagaya T.—Clin. Sci., 1962, 23, 3, 489.
12. Ротлин Е. и Тэшлер М.—В кн.: Достижения кардиологии, М., 1959, 185.
13. Vassalle M., Greenspan K., Hoffman B. F.—Circulat. Res., 1963, 13, 2, 132.
14. Winbury M. M.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1956, 64, 4, 564.

Надійшла до редакції
25.I 1966 р.

Зміни фаз серцевого циклу при зворотному портокавальному анастомозі

В. С. Перлін

Кафедра госпітальної хірургії Вітебського медичного інституту

Дослідження зворотного портокавального анастомозу в експерименті, за літературними даними, охоплювало, переважно, артеріальний і венозний тиск [1, 4], регенерацію печінки [9].