

УДК 591.481:612.17.

А. Д. Бегека

К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ НЕРВНЫХ ПУТЕЙ ПЕРЕДАЧИ ВЛИЯНИЙ С ГИПОТАЛАМУСА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА

Применение нейротропных препаратов дает возможность избирательно выключать отдельные звенья вегетативной нервной системы и позволяет провести анализ нервных путей передачи влияний с гипоталамуса на деятельность висцеральных систем. Изучение этого вопроса имеет не только теоретическое, но и практическое значение. В тех случаях, когда измененная гипоталамическая импульсация вызывает патологическое состояние, воздействие на пути передачи этих влияний — фармакологическая блокада их, может привести к нормализации функции органа.

При изучении действия нейротропных препаратов на нервные пути передачи гипоталамических влияний на сердце показано, что блокаторы β -адренорецепторов ослабляют реакцию сердца на раздражение гипоталамуса [5, 11]. Препараты из группы пропранолола (индерал, обзидан), применяемые при этом, уменьшают тахикардию во время стимуляции гипоталамуса электрическим током сверхпороговой силы. После прекращения раздражения гипоталамуса эти препараты устраняют или ослабляют синусовую тахикардию, экстрасистолию, пароксизмальную тахикардию, но они не устраняют брадикардию, усиливая ее. Для изучения возможности ликвидации или ослабления этих нарушений ритма нами изучено влияние М-холинолитика метацина, α -адреноблокатора фентоламина, β -адреноблокатора обзидана, ганглиоблокатора бензогексония и их комбинаций на изменения деятельности сердца при раздражении гипоталамуса. Проведен анализ нервных путей передачи влияний с гипоталамуса к сердцу.

Методика исследований

В хронических опытах на четырех собаках регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в трех стандартных отведениях на электрокардиографе «Элкар-4». Раздражали вентромедиальное ядро и заднелатеральный гипоталамус в течение 15—30 с импульсным электрическим током от электростимулятора ЭСЛ-1 с помощью хронически вживленных электродов по методике Богача и Косенко [2]. Нами ранее было показано [1], что при раздражении указанных структур гипоталамуса легко вызывались аритмии сердца.

Ввиду того, что раздражение гипоталамуса различной силой тока вызывало разнонаправленные эффекты [1], применяли пороговое и сверхпороговое раздражение. Это важно для анализа влияния нейротропных препаратов на передачу возбуждающих и тормозных влияний с гипоталамуса на деятельность сердца. Сверхпороговое раздражение применяли также для моделирования аритмий сердца. Пороговое раздражение гипоталамуса осуществляли током силой 25—35 мкА, частотой 50 имп/с, длительностью импульса 3 мс. При сверхпороговом раздражении силу тока увеличивали до 70—100 мкА, остальные параметры не изменялись.

Нейротропные препараты вводили подкожно в следующих дозах (мг/кг): фентоламин — 1,5—2; обзидан (ГДР) — 2,0—2,5; метацин — 0,03—0,04; бензогексоний — 0,6—0,7. В таких же количествах применяли комбинации препаратов: фентоламин и обзидан,

обзидан и метацин. Эффекты раздражения гипоталамуса изучали через 20—60 мин после введения препаратов. При исследовании влияния нейротропных препаратов и их комбинаций на реакции сердца, вызванные раздражением гипоталамуса, проводили не менее 10—12 опытов на каждой собаке. Результаты исследований обрабатывали статистически.

Результаты исследований

В опытах до введения препаратов обнаружено, что при раздражении одной и той же точки гипоталамуса направленность изменений сердечного ритма зависела от силы раздражающего тока. Стимуляция вентро-

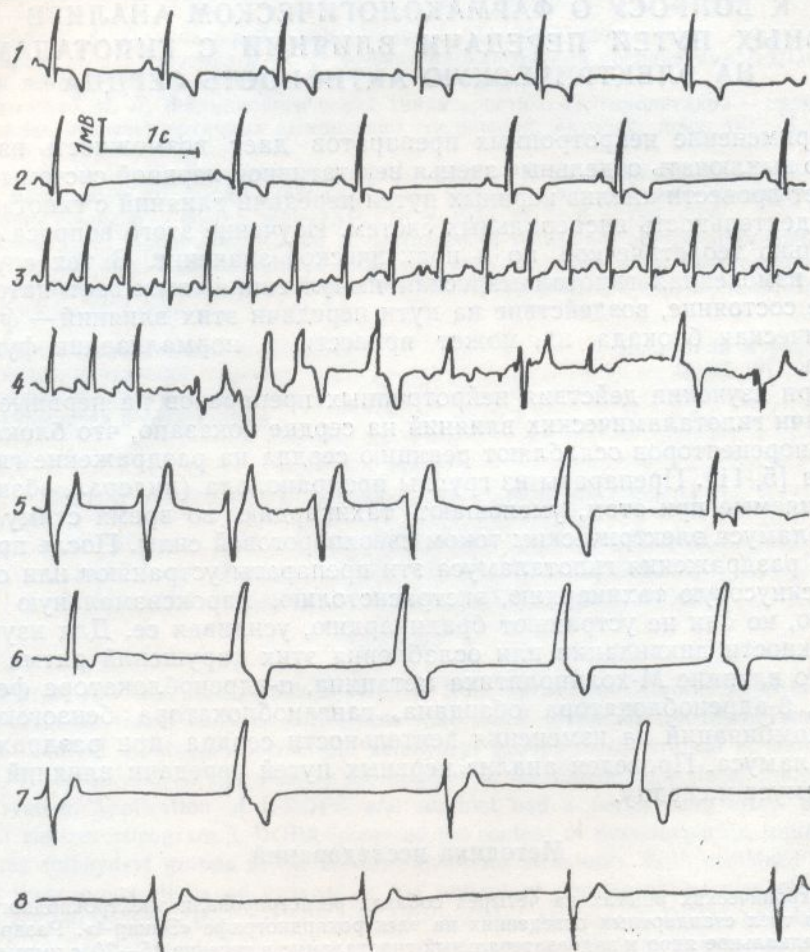


Рис. 1. Влияние сверхпорогового раздражения вентромедиального ядра гипоталамуса на электрическую активность сердца.

ЭКГ до раздражения (1), при пороговом — 25 мкА (2), сверхпороговом — 80 мкА (3) раздражении и через 4—40 с после окончания раздражения (4—8).

медиального ядра током пороговых величин сопровождалась урежением ритма сердечной деятельности (рис. 1). При раздражении током сверхпороговой силы наблюдалось учащением сердечных сокращений в 2,5—3 раза. Интервал $T-P$ при этом уменьшался в 10 и более раз вплоть до слияния T с P , амплитуда зубца R_{II} понижалась на 10—20%. После прекращения сверхпорогового раздражения синусовая тахикардия дли-

лась еще в течение змальная тахикард ритма.

Нейротропные ного ритма, вызван таламуса. В таблице после их введения и таламуса удлиняли в опытах после введения ламин удлинял инт ($p > 0,05$), метацин ($< 0,001$). После введения сверхпорогового раздражения цикл сокращения 12,8% ($p < 0,001$), а на 55,0% ($p < 0,05$).

Влияние нейротропных препаратов

Название препарата	Исходная
Фентол-амин	$0,68 \pm 0,062$
Обзидан	$0,68 \pm 0,048$
Метацин	$0,77 \pm 0,066$
Бензогексоний	$0,76 \pm 0,048$

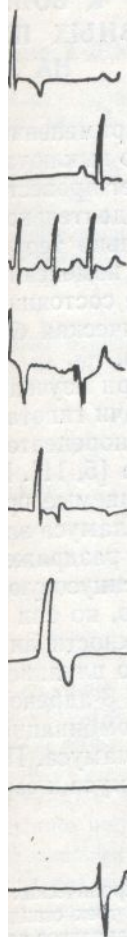
Каждый нейротропный препарат оказывал влияние на изменение ритма сердца при раздражении гипоталамуса. Фентол-амин ослаблял экстрастиоль, вызывая брадикардию, которая достигала до 2 с (устранял экстрастиоль, вызывая пароксизм). В 85% опытов он не усиливал ее.

Метацин оказывал влияние на ритм сердца, развивая брадикардию. В большинстве случаев устранял экстрастиоль, вызывая пароксизм брадикардию и в 2

Таким образом, метацин оказывает влияние на нарушение ритма сердца при раздражении гипоталамуса, эффективно устраняя

з 20—60 мин после паратов и их ком- проводили не ме- рабатывали стати-

и раздражении изменений сердеч- туляция вендро-



нального ядра да. том — 80 мкА (3) (4—8).

алась урежением нии током сверх- кращений в 2,5— более раз вплоть а 10—20%. После тахикардия дли-

лась еще в течение 2—3 с, затем отмечалась экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, брадикардия и другие изменения сердечного ритма.

Нейротропные препараты своеобразно влияли на изменение сердечного ритма, вызванные пороговым и сверхпороговым раздражением гипоталамуса. В таблице показано, что исследуемые вещества через 20—60 мин после их введения при пороговом раздражении заднелатерального гипоталамуса удлиняли сердечный цикл в сравнении с его длительностью в опытах после введения препаратов до раздражения. При этом фентоламин удлинял интервал R—R на 10,2% ($p < 0,02$), обзидан на 12,4% ($p > 0,05$), метацин на 34,7% ($p < 0,001$), бензогексоний на 58,5% ($p < 0,001$). После введения фентоламина, метацина и бензогексония при сверхпороговом раздражении заднелатерального гипоталамуса сердечный цикл сокращался соответственно на 21,9% ($p < 0,001$), 15,1% ($p < 0,05$), 12,8% ($p < 0,001$), а после инъекции обзидана, наоборот, он удлинялся на 55,0% ($p < 0,05$).

Влияние нейротропных веществ на длительность сердечного цикла при раздражении заднелатерального гипоталамуса током различной силы

Название препарата	Величина R—R в с					
	Исходная	При пороговом раздражении до введения препарата	До раздражения через 20—60 мин после введения препарата	При пороговом раздражении через 20—60 мин после введения препарата	При сверхпороговом раздражении до введения препарата	При сверхпороговом раздражении через 20—60 мин после введения препарата
Фентоламин	$0,68 \pm 0,062$	$0,89 \pm 0,023$	$0,26 \pm 0,006$	$0,28 \pm 0,007$	$0,27 \pm 0,011$	$0,21 \pm 0,002$
Обзидан	$0,68 \pm 0,048$	$0,71 \pm 0,028$	$0,71 \pm 0,031$	$0,80 \pm 0,053$	$0,20 \pm 0,002$	$0,31 \pm 0,004$
Метацин	$0,77 \pm 0,066$	$0,84 \pm 0,035$	$0,30 \pm 0,004$	$0,40 \pm 0,006$	$0,25 \pm 0,017$	$0,21 \pm 0,002$
Бензогексоний	$0,76 \pm 0,048$	$0,89 \pm 0,075$	$0,37 \pm 0,016$	$0,59 \pm 0,018$	$0,23 \pm 0,005$	$0,20 \pm 0,003$

Каждый нейротропный препарат оказывал специфическое воздействие на изменения сердечного ритма, возникавшие после прекращения раздражения гипоталамуса. Так, обзидан во всех случаях устранял или ослаблял экстрасистолию, устранял пароксизмальную тахикардию и усиливал брадикардию. В отдельных сердечных циклах интервал R—R увеличивался до 2 с (против 0,7 с в опытах до раздражения). Фентоламин устранял экстрасистолию лишь в 10% опытов. Более эффективно он влиял на пароксизмальную тахикардию, ослабляя ее в 90% случаев. В 85% опытов он устранял брадикардию, в 15% уменьшал и ни разу не усиливал ее.

Метацин оказывал эффективное антиаритмическое воздействие на аритмии, развивавшиеся после окончания сверхпорогового раздражения. В большинстве случаев он предотвращал возникновение в эти сроки экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии, брадикардии. Бензогексоний в 50% опытов устранял или ослаблял экстрасистолию, в 85% устранял пароксизмальную тахикардию, в 80% ослаблял, но не устранял брадикардию и в 20% не изменял ее.

Таким образом, каждый препарат влиял с характерными особенностями на нарушения ритма сердечной деятельности, возникавшие после прекращения сверхпорогового раздражения. Все препараты наиболее эффективно устраняли пароксизмальную тахикардию. Метацин, фенто-

ламин и бензогексоний ослабляли или полностью устраняли брадикардию и экстрасистолию. Обзидан кроме пароксизмальной тахикардии полностью или частично устранял экстрасистолию и усиливал брадикардию.

Для исследования влияния фармакологического выключения нескольких звеньев вегетативной нервной системы на реакции сердца при раздражении гипоталамуса применяли комбинации нейротропных препаратов.

Одновременное введение обзидана и фентоламина более эффективно устраняло аритмии, вызванные раздражением гипоталамуса. Так, если

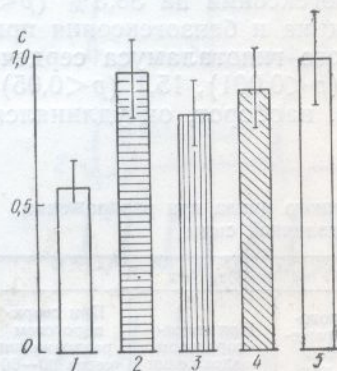


Рис. 2. Влияние нейротропных веществ на латентный период реакций сердечного ритма при сверхпороговом раздражении заднелатерального гипоталамуса.

По вертикали — латентный период в с. По горизонтали — до введения препаратов (1), после введения обзидана (2), фентоламина (3), метацина (4) и бензогексония (5).

при сверхпороговом раздражении вентромедиального ядра в опытах до применения препаратов частота сердечных сокращений увеличивалась в сравнении с исходной в 2,3 раза, интервал $T-P$ сократился на 92,8%, то при раздражении этих же структур гипоталамуса через 20—60 мин после введения препаратов эти показатели изменялись менее существенно, соответственно, в 1,3 раза и на 46,4%. После прекращения стимуляции гипоталамуса, осуществленной на фоне действия обзидана и фентоламина, на ЭКГ отсутствовала пароксизмальная тахикардия, экстрасистолия и брадикардия.

Совместное введение обзидана и метацина также оказывало хороший противоритмический эффект. Применение этого комплекса ослабляло тахикардию, которая возникала во время сверхпорогового раздражения, а после прекращения раздражения устраняло пароксизмальную тахикардию, экстрасистолию, брадикардию и другие изменения в ЭКГ.

Нейротропные вещества влияли на латентный период реакции сердечного ритма при стимуляции гипоталамуса током различной интенсивности. На рис. 2 приведены данные о величине латентного периода у одной из собак при сверхпороговом раздражении заднелатерального гипоталамуса после введения обзидана, фентоламина, метацина и бензогексония. Каждый препарат удлинял латентный период реакций ритма сердечной деятельности на сверхпороговое раздражение. При пороговом раздражении гипоталамуса латентный период реакции превышал латентный период реакции на сверхпороговое раздражение. Так, если при сверхпороговом раздражении заднелатерального гипоталамуса латентный период реакции составлял $0,55 \pm 0,09$ с, то при пороговой стимуляции он был больше в 2,76 раза ($1,52 \pm 0,27$ с). Под влиянием нейротропных препаратов и их комбинаций латентный период реакции увеличивался.

Полученные на возбуждающий таламуса ток парат. Эффект у гипоталамуса уси тацином и бензо кращений при с и усиливался фе влияние нейротр сердечного ритма различные нейрот

Совместное г мина также полн вызванных возбу гипоталамуса. Э и сверхпорогово введения обзидан в формировании ской области бол ным гуморальны таламических вл лина имеют отно

Фармако-физ чении структур в таламических в реакций сердца и ры [5, 11], значе туре [4, 6, 8, 9, 14-

Нейротропны сердечной деятел После окончания блюдалось незна влиянием обзидана, бензогексония уже упоминалось сверхпорогового на тахикардия, ности. Нейротроп наиболее эффект участия α - и β -адренезе. Экстраси 95—100% случаев. Очевидно, β -адреную роль в разви го раздражения. случаев устранял шом значении М нии брадикардии гипоталамуса, ос мнение о потен ци [10].

Комбинации нии с отдельным

Обсуждение результатов исследований

Полученные данные свидетельствуют о том, что реакцию сердца на возбуждающие и тормозные влияния, вызванные раздражением гипоталамуса током различной силы, полностью не устранял ни один препарат. Эффект урежения сердечного ритма на пороговое раздражение гипоталамуса усиливался обзиданом и не устранялся фентоламином, метацином и бензогексонием. Наоборот, эффект учащения сердечных сокращений при сверхпороговом раздражении ослаблялся обзиданом и усиливался фентоламином, метацином и бензогексонием. Различное влияние нейротропных препаратов на разнонаправленные изменения сердечного ритма указывает на то, что в основе этих изменений лежат различные нейрохимические механизмы [3].

Совместное применение обзидана и метацина, обзидана и фентоламина также полностью не устраняло изменений сердечной деятельности, вызванных возбуждающими и тормозными влияниями при раздражении гипоталамуса. Эти изменения имели место также во время порогового и сверхпорогового раздражения гипоталамуса даже после совместного введения обзидана, фентоламина, метацина и бензогексония. Очевидно, в формировании реакций сердца в ответ на раздражение гипоталамической области большая роль принадлежит гуморальной системе и различным гуморальным факторам. Известно, что к механизму передачи гипоталамических влияний, кроме норадреналина, адреналина и ацетилхолина имеют отношение гистамин, серотонин, дофамин [18].

Фармако-физиологический анализ свидетельствует о различном значении структур вегетативной нервной системы в механизме передачи гипоталамических влияний на сердце [13]. Ведущую роль в осуществлении реакций сердца на раздражение гипоталамуса играют β -адренорецепторы [5, 11], значение которых в деятельности сердца освещено в литературе [4, 6, 8, 9, 14—17].

Нейротропные препараты различно влияли на изменения ритма сердечной деятельности после прекращения стимуляции гипоталамуса. После окончания раздражения гипоталамуса током пороговой силы наблюдалось незначительное удлинение сердечного цикла, которое под влиянием обзидана еще больше увеличивалось, а при действии метацина, бензогексония и фентоламина устранялось или уменьшалось. Как уже упоминалось, в опытах до введения препаратов после окончания сверхпорогового раздражения отмечались экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, брадикардия и другие изменения сердечной деятельности. Нейротропные вещества устраняли пароксизмальную тахикардию наиболее эффективно, что позволяет думать о большой роли совместного участия α - и β -адренорецепторов, М- и Н-холинорецепторов сердца в ее генезе. Экстрасистолию эффективно устраняли обзидан и метацин (в 95—100% случаев); фентоламин и бензогексоний — значительно слабее. Очевидно, β -адренорецепторы и М-холинорецепторы сердца играют важную роль в развитии экстрасистолии после прекращения сверхпорогового раздражения. Тот факт, что метацин и фентоламин в большинстве случаев устраняли или ослабляли брадикардию, свидетельствует о большом значении М-холинорецепторов и α -адренорецепторов в возникновении брадикардии. Усиление брадикардии после окончания стимуляции гипоталамуса, осуществленной после введения обзидана, подтверждает мнение о потенцировании пропранололом хронотропных реакций сердца [10].

Комбинации нейротропных препаратов более эффективно в сравнении с отдельным применением их устраняли аритмии сердца после пре-

кращения стимуляции гипоталамуса. Применение таких комплексов в клинике может быть перспективным в лечении больных аритмиями сердца.

Нейротропные препараты влияли на длительность латентного периода реакций сердца при раздражении гипоталамуса. От интенсивности раздражения, очевидно, зависела скорость накопления медиатора [12]. При пороговом раздражении латентный период был больше, чем при сверхпороговом. Введение адrenoблокаторов, которые, как принято считать, конкурируют с катехоламинами за адренорецепторы [4], увеличивало латентный период реакции сердца на раздражение гипоталамуса. Удлинялся латентный период также при применении М-холинолитика метацина и ганглиоблокатора бензогексония. Эти данные указывают на тесную связь адренергических и холинергических механизмов в формировании реакции сердца на раздражение гипоталамуса.

Таким образом, изменения деятельности сердца при раздражении гипоталамуса возникали вследствие нарушения взаимодействия симпатических, парасимпатических и гуморальных механизмов. Наибольшее значение в осуществлении этих механизмов принадлежит β -адренорецепторам во время раздражения, М-холинорецепторами и β -адренорецепторам после раздражения гипоталамуса.

Выводы

1. Раздельное и совместное выключение α - и β -адренорецепторов, М- и Н-холинорецепторов с помощью фентоламина, обзидана, метацина и бензогексония полностью не устраняло реакцию урежения и реакцию учащения сердечного ритма на раздражение вентромедиального ядра и заднелатерального гипоталамуса.

2. Комбинация обзидана и метацина, обзидана и фентоламина эффективно устраняли аритмии сердца гипоталамического происхождения и могут быть перспективными при лечении аритмий сердца у человека и животных.

Литература

1. Бегека А. Д., Косенко А. Ф. Влияние раздражения гипоталамуса на электрическую активность сердца.— В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса. Вып. 2, Киев, 1977, с. 61—69.
2. Богач П. Г., Косенко А. Ф. Наложение многополюсных электродов на гипоталамическую область у собак для хронических экспериментов.— Физиол. журн. СССР, 1956, 42, с. 988—991.
3. Георгиева М. И. Сравнительная нейрофизиологическая характеристика прессорных и депрессорных сосудистых гипоталамических реакций. Автореф. канд. дис. М., 1975. 25 с.
4. Комиссаров И. В. Лекарственная регуляция адренергических процессов. Киев, «Здоров'я», 1976. 112 с.
5. Косенко А. Ф., Бегека А. Д. К вопросу об участии симпатической нервной системы в передаче гипоталамических влияний на деятельность сердца.— Материалы IV Всесоюз. конференции по физиологии вегетативной нервной системы. Ереван, 1976. 162 с.
6. Манухин Б. Н., Волина Е. В., Мелентьева А. А. Захват норадреналина — H^3 изолированными органами крыс при блокаде и активации адренорецепторов.— Физиол. журн. СССР, 1977, 63, с. 79—85.
7. Овсянников В. И. Влияние катехоламинов и веществ, блокирующих α - и β -адренорецепторы на венечные сосуды сердца.— В кн.: Венозное кровообращение и лимфообращение. Материалы Всесоюз. симпозиума. Алма-Ата, «Наука», 1976, 2, с. 99—104.
8. Теплов С. И., Балуева Т. В. О расширении коронарных сосудов при общем рефлексоторможении сосудистого тонуса.— Физиол. журн. СССР, 1972, 58, с. 231—239.

9. Теплов С. И., Бал депрессорных ре регуляция гемоди
10. Трубецкой А. В. (ванных раздраже
11. Ульянинский Л. С. ческого раздраже таламуса на возн 82, с. 1288—1291.
12. Хаютин В. М., Лу ции сердечно-сосу
13. Цибенко В. О. Вп АН УРСР, 1961, 7,
14. Ahlquist R. P. A p. 586—601.
15. Black I. W., Prich cardiac disorders.—
16. Finucane J. F., Gi heart block.— Brit.
17. Jenkinson D. H. C Med. Bull., 1973, 29
18. Г. Лабори. Метаб дицина», 1974. 168

Институт физиологии
Киевского университе

ON I
PATHWAYS
C

In chronic experi off α - and β -adrenorec dane, metacyn and b rhythm depletion on posterior lateral hypottolamine removed effe promising when treat that the inhibitory and different neurochemical

9. Теплов С. И., Балуева Т. В. Изменение инотропии сердечной мышцы при системных депрессорных рефлексах и периферической вазодилатации.— В кн.: Центральная регуляция гемодинамики. Киев, 1973, с. 201—204.
10. Трубецкой А. В. О потенцировании индералом хронотропных реакций сердца, вызванных раздражением блуждающего нерва.— Кардиология, 1967, с. 99—104.
11. Ульянинский Л. С., Балашов А. Н., Грицак А. В., Каштанов С. И. Влияние хронического раздражения отрицательных и положительных эмоциогенных центров гипоталамуса на возникновение сердечных аритмий.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1976, 82, с. 1288—1291.
12. Хаютин В. М., Лукашова Е. В., Гайланс Ю. Б. Как мозг организует быстрые реакции сердечно-сосудистой системы.— Физиол. журн. СССР, 1977, с. 277—285.
13. Цибенко В. О. Вплив подразнення гіпоталамуса на діяльність серця.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1961, 7, с. 178—186.
14. Ahlquist R. P. A study of the adrenotropic receptors.— Amer. J. Physiol., 1948, 153, p. 586—601.
15. Black I. W., Prichard B. N. C. Activation of blockade of β -adrenoceptors in common cardiac disorders.— Brit. Med. Bull., 1973, 2, p. 163—167.
16. Finucane J. F., Gialafos John. Role of autonomic nervous system in chronic complete heart block.— Brit. Heart J., 1974, 36, p. 1028—1030.
17. Jenkinson D. H. Classification and properties of peripheral adrenergic receptor.— Brit. Med. Bull., 1973, 29, p. 142—147.
18. Г. Лабори. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии. М., «Медицина», 1974. 168 с.

Институт физиологии
Киевского университета

Поступила в редакцию
5.VII 1977 г.

A. D. Begeka

ON PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF NERVOUS PATHWAYS OF HYPOTHALAMIC INFLUENCES TRANSFORMATION ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF HEART

Summary

In chronic experiments on dogs it is shown that separate and combined switching off α - and β -adrenoreceptors, M- and N-cholinoreceptors by means of phentolamine, obzidane, metacine and benzohexonium did not eliminate completely the reaction of cardiac rhythm depletion on the threshold and superthreshold stimulation of ventromedial and posterior lateral hypothalamus. Combination of obzidane and metacine, obzidane and phentolamine removed effectively the cardiac arrhythmia of hypothalamic origin and may be promising when treating human and animal cardiac arrhythmia. A conclusion is drawn that the inhibitory and excitatory cardiac effects with hypothalamus stimulation are due to different neurochemical mechanisms.