

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Л.Чередник, О.Е.Осадчий

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТ-ЭНКЕФАЛИНА В УСЛОВИЯХ НЕЙРОГЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У КОШЕК

Кафедра нормальной физиологии Кубанской государственной медицинской академии, г. Краснодар, Россия.

В опытах на кошках показана антиаритмическая эффективность мет-энкефалина при нейрогенной фибрилляции предсердий. Противофибрилляторная активность опиоидного пептида обусловлена его нейротропным влиянием.

Ключевые слова: блуждающий нерв, нейрогенная фибрилляция предсердий, мет-энкефалин, антиаритмический эффект, ваголитическое действие.

In acute experiments on the cats, the antiarrhythmic effect of met-enkephaline in case of neurogenous atrial fibrillation was studied. It was founded that the antifibrillatory efficiency of met-enkephaline is connected with vagolytic activity.

Key words: vagus nerve, neurogenic atrial fibrillation, meth-enkephalin, antiarrhythmic effect, vagolytic effect.

Важным аспектом нервной регуляции сердца является участие опиоидных пептидов в модуляции вегетативного контроля деятельности сердца, как на центральном, так и на периферическом уровнях [4, 12, 16]. Кардиотропные эффекты энкефалинов реализуются через опиатные рецепторы, иммунореактивность к которым обнаружена не только в самом миокарде [10], но и в окончаниях экстракардиальных нервов [17].

Среди многочисленных эффектов опиоидных пептидов наиболее значимым является их вагоингибирующее действие [13], что может служить важным фактором в сдерживании предсердных тахиаритмий, появление которых тесно связано с уровнем активности блуждающего нерва [6]. Однако сведения по этому вопросу до сих пор весьма ограничены. В связи с этим целью работы явилось изучение эффективности мет-энкефалина в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий (ФП) [7].

МЕТОДИКА

Исследование выполнено на 9 искусственно вентилируемых кошках массой 2.5–4.5 кг, находившихся под хлоралозо-нембуталовым наркозом (75 ± 15 мг/кг внутрибрюшинно) в условиях автоматического поддержания температуры тела на уровне 37 С. У всех животных на уровне щитовидного хряща перерезали правый блуждающий нерв (БН), периферический конец которого накальвали на биполярные игольчатые электроды с межполюсным расстоянием 2.5 мм и заливали расплавленной смесью воска с вазелиновым маслом.

Через яремную и бедренную вены вводили в правое предсердие биполярные платиновые зонды, один из которых служил для регистрации внутрипредсердной ЭКГ, а другой – для стимуляции предсердия от электростимулятора ЭСУ-2 (Россия) одиночными или периодическими импульсами (5 мс, 4 порога).

Вторую бедренную вену катетеризировали для последующей инфузии пептида. Электростимуляцию БН также производили в периодическом (2 мс, 40 Гц, 6 порогов) или залповом режиме от второго стимулятора ЭСУ-2. Для регистрации кардиосигналов и синхронизации одиночных импульсов с зубцом Р ЭКГ использу-

зовали специальный кардиоинтервалометр [8], соединенный с самописцем Н3020-2 (Россия). Визуальный контроль событий осуществляли с помощью 8-канального осциллографа ИМ-789 (Литва).

В ходе опытов определяли хронотропный эффект БН при раздражении его одиночным залпом из 3 импульсов, подаваемым синхронно с зубцом Р ЭКГ. Выраженность эффекта определяли по максимальному удлинению предсердного цикла. Наряду с хронотропным эффектом в каждом случае измеряли эффективный рефрактерный период правого предсердия, длительность интервала Р-К ЭКГ, а также время синоатриального (СА) проведения возбуждения.

Для определения последнего [7,15] навязывали предсердию ритм возбуждения, на 5–10% превышающий фоновую частоту сердечных сокращений (ЧСС). Навязывание ритма прекращали через n-ное количество кардиоциклов, определяемое по формуле:

$$n = T_{\text{To}} / (T_{\text{To}} - T_{\text{St}}),$$

где То – фоновая длительность интервала Р-Р ЭКГ, а Tst – период стимуляции. При этом время СА проведения возбуждения составляет 1/2 разницы между интервалами (Stn-Pn+1) и (Pn+1-Pn+2), где Stn – последний раздражающий стимул.

Для получения НФП включали периодическое раздражение БН и на фоне остановки сердца наносили 2 одиночных раздражения на правое предсердие с интервалом 40 мс. Продолжая вагусную стимуляцию, определяли длительность пароксизма фибрилляции, по окончании которого прекращали раздражение БН.

Мет-энкефалин («Sigma», США) вводили в/в струйно в дозе 30 мкг/кг. Полученные результаты обрабатывали статистически с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m) и показателя достоверности различий (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные параметры деятельности сердца, а также динамика ваго- и кардиотропного влияния мет-энкефалина представлены в табл. Так, через 5 мин. после введения пептида наступало незначительное увеличение длительности кардиоцикла, сохранявшееся в тече-

ние 30 мин. При этом остальные параметры деятельности сердца (порог возбуждения и эффективный рефрактерный период – ЭРП предсердия, время СА и атриовентрикулярного (АВ) проведения оставались неизменными на протяжении всего эксперимента).

В тоже время опиоидный пептид проявлял ваголитическую активность (рис. 1), сохранявшуюся в течение всего периода наблюдения. Последнее являлось причиной резкого сокращения времени НФП, четко коррелировавшего с вагонгибирующим действием энкефалина.

Таким образом, в условиях НФП мет-энкефалин проявляет антиаритмическое влияние, наиболее выраженное в первые минуты после в/в введения. При анализе временной динамики противофибрилляторного эффекта мет-энкефалина обращает внимание продолжительность его действия, поскольку даже через час после инфузии пептида длительность НФП оставалась сниженной по сравнению с исходным уровнем.

Учитывая короткий период жизни опиоидных пептидов, исчисляемый в минутах [3], можно думать, что наблюдаемый антиаритмический эффект носит опосредованный характер. Последнее вполне согласуется с данными литературы, объясняющими физиологические эффекты короткоживущих пептидов формированием сложного каскадного процесса с последующим высвобождением других эндогенных регуляторов [1].

Как показывают наши данные (см. табл.), противофибрилляторная активность мет-энкефалина обусловлена только его нейротропным влиянием, так как оно развивается параллельно с блокадой вагусных эффектов на сердце при неизменном функциональном состоянии самого миокарда.

Влияние мет-энкефалина ($M \pm m$) на функциональное состояние сердца и длительность фибрилляции предсердий у кошек ($n=9$) при стимуляции блуждающего нерва

Изучаемые показатели	Исходные значения	Динамика показателей пептида после (мин) введения			
		5	15	30	60
Фоновая длительность интервала РР ЭКГ, мс	366±8 (100)	393±12* (107)	386±9* (105)	378±9* (103)	366±8 (100)
Порог возбуждения предсердия, мВ	330±30 (100)	320±20 (97)	330±30 (100)	340±40 (103)	330±30 (100)
Эффективный рефрактерный период миокарда, мс	152±4 (100)	156±6 (103)	158±6 (104)	156±5 (103)	149±5 (98)
Время синоатриального проведения возбуждения, мс	20±2 (100)	19±2 (95)	19±2 (95)	20±2 (100)	19±2 (95)
Интервал PQ ЭКГ, мс	71±4 (100)	71±4 (100)	70±4 (99)	71±3 (100)	70±4 (99)
Порог возбуждения блуждающего нерва, мВ	390±30 (100)	490±30* (126)	470±40* (121)	440±40* (113)	430±30* (110)
Хронотропный эффект блуждающего нерва, мс	287±22* (100)	98±14* (34)	170±36* (59)	203±27* (71)	218±25* (76)
Длительность фибрилляции предсердий, с	225±30 (100)	59±17* (26)	112±30* (50)	161±27* (72)	189±33* (84)

Примечание: в скобках – значения в %; * – $p \leq 0.05$.

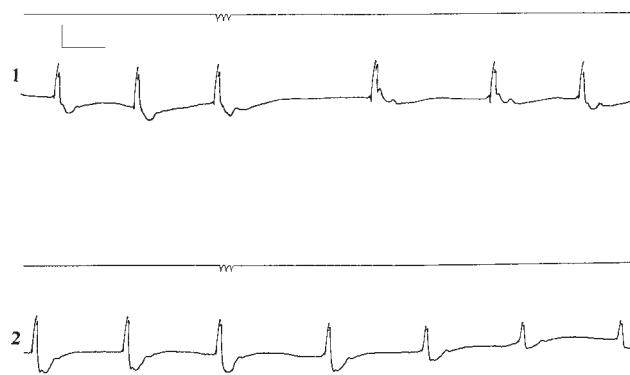


Рис. 1. Влияние мет-энкефалина на хронотропный эффект блуждающего нерва, где: 1 – исходный хронотропный эффект, 2 – то же через 5 мин после введения мет-энкефалина. На каждом фрагменте сверху вниз показаны отметка раздражения блуждающего нерва залпом из 3-х импульсов и внутрипредсердная ЭКГ (максимальный зубец – Р). Калибровка – 1 мВ, 0,2 с.

Интересно отметить, что ваголитическое звено в антиаритмическом эффекте наблюдается не только у мет-энкефалина, но и у большинства известных антиаритмиков [2, 5, 9]. Однако изучение последних традиционно продолжается в рамках их миотропного воздействия, отводящего нейрогенным влияния лишь второстепенную роль в качестве факторов, модулирующих способность к самовозбуждению патологически измененного миокарда.

Между тем, полученные нами факты позволяют предполагать, что основным объектом действия антиаритмических средств должен быть не сам миокард, а его нервный аппарат, стойкая дисфункция которого

Таблица

может служить основной причиной самовозбуждения вполне нормальных кардиомиоцитов.

Не исключено, что антиаритмический эффект мет-энкефалина обусловлен не только его ваголитической активностью. Так, вполне вероятно, что определенный вклад в антифибрillяторное действие энкефалина вносит и его симпатоингибирующее влияние, проявляющееся на пре- и постсинаптическом уровнях [11, 14].

Последнее хорошо согласуется с концепцией [2, 7], согласно которой причиной спонтанных нарушений сердечного ритма в естественных условиях является сочетанное увеличение активности симпатических и парасимпатических нервов. При этом катехоламины пролонгируют потенциалзависимые деполяризующие ионные токи, а ацетилхолин ускоряет динамику реполяризующих токов.

В результате возможна ситуация, когда мембрана кардиомиоцита реполяризуется до критического уровня при неполной инактивации входящих токов, что приводит к их реактивации и преждевременному самовозбуждению миокарда (экстрасистола). А так как экстрасистола тоже способствует досрочной реполяризации миоцитов [2], то это самовозбуждение приобретает пароксизмальный характер в виде тахиаритмии сердца.

Таким образом, полученные факты подтверждают принципиальную значимость нейротропного компонента в механизме действия антиаритмических средств. В соответствии с этим утверждением, угнетение нейрогенных влияний на сердце может стать клю-

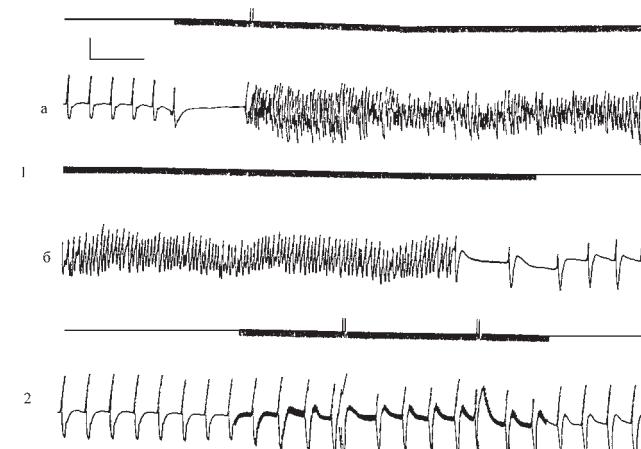


Рис. 2. Антиаритмическое влияние мет-энкефалина на сердце кошки, где: 1 – исходная фибрилляция предсердий (а и б – соответственно начало и конец пароксизма фибрилляции, длительность которого составила 150 с); 2 – невозможность получения фибрилляции предсердий через 5 мин после введения мет-энкефалина. На каждом фрагменте сверху вниз показаны отметка раздражения правого предсердия (отклонение пера вверх) и/или блуждающего нерва (отклонение пера вниз), а также внутривипредсердная ЭКГ. Калибровка – 1 мВ, 1с.

чевым звеном в определении терапевтической тактики при нарушениях сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Кулаичев А.П., Чепурнов С.А. Каскадные односторонние регуляторные процессы, осуществляемые короткоживущими пептидами // Физiol. ж. СССР. – 1989. – Т.75. – № 5. – С. 627–632.
2. Леонидов Н.Б., Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р. и др. Сравнительная оценка антиаритмического действия КЛН-93, дикаина и лидокаина в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1997. – Т. 124. – № 7. – С. 77–80.
3. Майзелис М.Я., Заблудовский А.Л., Шихов С.Н. Об участии циклических нуклеотидов в механизме действия энкефалинов // Там же. – 1982. – Т. 93. – № 3. – С. 33–35.
4. Соколова Н.А. Регуляторные пептиды и вегетативная регуляция сердца // Патол. физiol. и экспер. тер. – 1988. – № 6. – С. 74–79.
5. Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р., Галенко-Ярошевский П.А. Анализ антиаритмического действия аллапинина при нейрогенной фибрилляции предсердий // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 127. – № 2. – С. 174–176.
6. Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. и др. Изучение хронотопографии возбуждения на начальной стадии холинергического мерцания предсердий в интактном сердце собаки // Кардиология. – 1997. – Т.37. – № 4. – С. 43–71.
7. Шейх-Заде Ю.Р. Анализ деятельности сердца при усвоении им ритма раздражения блуждающего нерва: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.17 – нормальная физиология. – Киев, 1990. – 46 с.
8. Шейх-Заде Ю.Р., Воверейт В.В. Помехоустойчивый интервалометр // Физiol. ж. СССР. – 1982. – Т.68. – № 6. – С. 824–826.
9. Шейх-Заде Ю.Р., Чередник И.Л., Галенко-Ярошевский П.А. Значение нейротропного компонента в терапевтическом действии антиаритмических средств // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 127. – № 3. – С. 353–356.
10. Barron B.A., Oxford L.X., Gaugl J.F., Caffrey J.L. Methionine-enkephalin-Arg-Phe immunoreactivity in heart tissue // Peptides. – 1995. – V.16. – a 7. – P.1221–1227.
11. Hughes J. Peripheral opiate receptor mechanisms // Trends Pharmacol. Sci. – 1981. – a 1. – P. 21–24.
12. Laurent S., Schmitt H. Central cardiovascular effects of K+agonists dynorphin-(1-13) and ethylketocyclazokine in the anaesthetized rat // Eur. J. Pharmacol. – 1983. – V.96. – a 1–2. – P. 165–169.
13. Musha T., Satoh E., Koyanagawa H. et al. Effects of opioid agonists on sympathetic and parasympathetic transmission to the dog heart // J. Pharm. Exp. Ther. – 1989. – V.250. – a 3. – D.1087–1091.
14. Ruth J.A., Eiden L.E. Leucine-enkephalin modulation of catecholamine positive chronotropy in rat atria is receptor-specific and calcium dependent // Neuropeptides. – 1984. – V.4. – P.101–108.
15. Strauss H.C., Bigger J.T., Saroff A.L., Giardina E.-G.V. Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction // Circulation. – 1976. – V.53. – a 5. – P.763–776.

16. Weihe E., McKnight A.T., Corbett A.D., Kosterlitz H.W. Proenkephalin – and prodynorphin – derived opioid peptides in guinea-pig heart // *Neuropeptides*. – 1985. – V.5. – P. 453–456.
 17. Zarbin M.A., Wamsley J.K., Kuhar M.J. Anterograde transport of opioid receptors in rat vagus nerve and dorsal roots of spinal nerves: pharmacology and sensitivity to sodium and guanine nucleotides // *Exp. Brain Res.* – 1990. – V. 81. – a 2. – P.267–278.

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТ-ЭНКЕФАЛИНА В УСЛОВИЯХ НЕЙРОГЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У КОШЕК
I.L.Чередник, О.Е.Осадчий

В острых опытах на 9 кошках изучали антиаритмическую эффективность мет-энкефалина в условиях нейрогенной фибрillation предсердий. Показано, что противофибрillаторная активность опиоидного пептида обусловлена его нейротропным влиянием, так как она развивается параллельно с блокадой вагусных эффектов на сердце при неизменном функциональном состоянии самого миокарда.

ANTIARRHYTHMIC EFFICIENCY OF METH-ENKEPHALIN IN NEUROGENIC ATRIAL FIBRILLATION IN CATS
I.L.Cherednik, O.E.Osadchii

In acute experiments on the cats, the antiarrhythmic effect of met-enkephaline was studied in case of neurogenous atrial fibrillation. It was founded that the antifibrillatory efficiency of met-enkephaline is connected with vagolytic activity, as the functional condition of myocardium did not change over all periods of the experiment.

**Ю.В.Шубик
 НЕИНВАЗИВНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
 ПРИ АНОМАЛИЯХ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА
 (АТЛАС)**

В руководстве, написанном ведущим научным сотрудником лаборатории сложных нарушений ритма Санкт-Петербургского научно-исследовательского института кардиологии МЗ РФ доктором медицинских наук Ю.В.Шубиком, изложены краткие сведения о патогенезе пароксизмальных наджелудочных тахиаритмий при синдроме WPW и других аномалиях проводящей системы сердца, описана клиническая картина заболевания. Особое внимание удалено неинвазивным методам обследования больных, которыми в совершенстве владеет автор. Большое количество иллюстраций позволяет подробно ознакомиться со всеми особенностями чреспищеводной электрографии и программированной чреспищеводной электростимуляции предсердий.

Руководство объемом 84 страницы, содержащее 67 цветных иллюстраций, адресовано студентам медицинских ВУЗ'ов, врачам-терапевтам, кардиологам, электрофизиологам.

Цена руководства 30 рублей (без стоимости почтовых услуг).

Для получения руководства **наложенным платежом** необходимо прислать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ") или по электронной почте incart@incart.spb.ru. Справки по телефону (812) 327-43-82.

**Л.В.Чирейкин, Ю.В.Шубик, М.М.Медведев, Б.А.Татарский
 ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ И ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ
 ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ.**

Монография, написанная руководителем и сотрудниками лаборатории сложных нарушений ритма НИИ кардиологии МЗ РФ, посвящена использованию чреспищеводной электрокардиографии и электрокардиостимуляции в современной аритмологии. Представлены показания и противопоказания к применению чреспищеводной электрокардиографии и электрокардиостимуляции, подробно изложена методика проведения исследований, алгоритмы действий врача в той или иной клинической ситуации, их изменения в зависимости от получаемых данных. Освещены основные аспекты проведения чреспищеводных электрофизиологических исследований с целью оценки функции синусового узла, диагностики фиксированной коронарной обструкции, подбора и оценки эффективности антиаритмической терапии у больных с пароксизмальными реципрокными атриовентрикулярными тахикардиями. В книге представлены многочисленные клинические наблюдения, отражающие особенности проведения чреспищеводных электрофизиологических исследований у пациентов со сложными нарушениями ритма сердца, такими как синдром тахикардии-брадикардии, множественные дополнительные пути проведения и полифасцикулярное строение атриовентрикулярного узла.

Монография объемом 160 страниц формата А4, содержащая 108 ЭКГ-иллюстраций, представленных в натуральную величину, рассчитана на врачей кардиологов и кардиоревматологов, врачей функциональной диагностики, врачебно-физкультурных диспансеров, хирургов-аритмологов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов, других специалистов, интересующихся проблемами аритмий.

Цена монографии 50 рублей (без стоимости почтовых услуг).

Для получения монографии **наложенным платежом** необходимо прислать заявку по почте (адрес: РОССИЯ 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко 15, АОЗТ "ИНКАРТ") или по электронной почте incart@incart.spb.ru. Справки по телефону (812) 327-43-82.