

## ИЗМЕНЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЦА К ФИБРИЛЛЯЦИИ И СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ЕГО ГИПЕРТРОФИИ

*Е.Г. Филипченко* – аспирант,  
*Г.А. Захаров* – докт. мед. наук,  
*Г.И. Горохова* – канд. биол. наук

Показано, что гипертрофия миокарда снижает электрическую стабильность сердца и активирует процессы свободнорадикального окисления.

*Ключевые слова:* гипертрофия миокарда; фибрилляция; свободнорадикальное окисление.

Гипертрофия миокарда является одной из основных реакций на возникшую нагрузку, при которой происходит увеличение массы кардиомиоцитов без увеличения их числа. Этот компенсаторный механизм, позволяющий удовлетворять повышенные требования организма к сердцу, как к насосу, захватывает все уровни функционирования миокарда, в том числе обеспечивающие состояние электрической стабильности сердца (ЭСС) [1]. Это подтверждается многочисленными исследованиями, свидетельствующими о высоком риске внезапной смерти и возникновении нарушений ритма при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся гипертрофией миокарда. Причём, в ряде исследований указывается на наличие корреляционной связи между степенью гипертрофии, нарушениями ритма и риском внезапной смерти [2–4], что наводит на мысль о наличии определённой связи между выраженностью гипертрофии миокарда и нарушениями его электрофизиологических параметров. Однако, уровень знаний о механизмах нарушения состояния электрической стабильности гипертрофированного сердца остаётся недостаточным. По данным литературы, раз-

витие компенсаторной гипертрофии миокарда приводит к нарушению ЭСС, проявляющейся снижением порога желудочковой фибрилляции (ПЖФ), увеличением длительности уязвимого периода (ДУП) и замедлением проведения возбуждения [4]. Получить интересующие нас данные об ЭСС при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в клинических условиях не представляется возможным.

На современном этапе ведущую роль в развитии различной патологии миокарда, в том числе и при его гипертрофии, отводят микроциркуляции, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой системам, перекисному окислению липидов (ПОЛ) [3, 5].

Целью данного исследования явилось изучение сердечно-соматического индекса (ССИ) как объективного показателя гипертрофии миокарда, динамики ЭСС и состояния свободнорадикального окисления при развитии ГЛЖ.

**Материалы и методы исследований.** Исследования проводились в низкоросле (г. Бишкек, 760 м над ур.м.) на лабораторных растущих беспородных крысах обоего пола. ГЛЖ моделировали дозированной (в 2,5–2,7 раза) констрик-

цией брюшной аорты. Животные были разделены на 3 опытные группы: I – с четырехмесячной, II группа – с восьмимесячной и III группа – с четырнадцатимесячной ГЛЖ. Контролем служили здоровые животные низкогогорья.

Состояние ЭСС оценивали по ДУП и ПЖФ. С увеличением ДУП возрастает риск возникновения спонтанной и экспериментальной фибрилляции, так как увеличивается вероятность попадания в этот период как внутреннего, так и внешнего стимула. Этот параметр более объективно, чем ПЖФ, отражает склонность желудочков сердца к фибрилляции. Исследования ДУП и ПЖФ проводили под эфирным наркозом путём трансторакального пропускания через сердце одиночных прямоугольных импульсов постоянного тока длительностью 2,5 мс в уязвимую фазу кардиоцикла. В качестве электродов служили инъекционные иглы диаметром 1,2 мм и длиной 40 мм. Более детально этот метод изложен в работе И.К. Мищенко с соавторами [6]. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали по электрокардиограмме (ЭКГ), регистрируемой на электрокардиографе ЭК1Т-03М в трех стандартных отведениях под эфирным наркозом у животных, фиксированных на животе. Скорость протяжки ленты была 50 мм/сек, величина стандартного м/вольта составляла 10 мм. После проведения электрофизиологических исследований у животного извлекали сердце для морфометрии [7]. Для анализа гипертрофии миокарда нами предпринято изучение сердечно-соматического индекса (ССИ), вычисляемого по формуле  $ССИ = \frac{\text{Вес сердца}}{\text{Вес тела}}$ . Для исследования содержания продуктов ПОЛ в сердце – диеновых конъюгатов (ДК), шиффовых оснований (ШО), ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, малонового диальдегида (МДА) в крови использовали широко применяемые методы, подробно изложенные в наших методических рекомендациях [8].

Полученные данные обрабатывали вариационно-статическим методом с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У животных с ГЛЖ во II и III группах практически не отмечается отставания в массе тела, по сравнению с контрольной (табл. 1). Так, в контрольной группе масса тела составила  $214 \pm 9$ , во II –  $221 \pm 3,5$  и в III –  $222 \pm 5$  г ( $P < 0,2$ ). Существенное отставание по массе тела отмечается у животных I группы ( $163 \pm 6$  г) по сравнению с контролем и двумя другими опытными группами. Можно отметить, что масса сердца по срав-

нению с контролем возрастала с увеличением срока развития ГЛЖ ( $P < 0,001$ ).

Увеличение во всех опытных группах ССИ ( $P < 0,001$ ) свидетельствует о формировании гипертрофии миокарда.

Таким образом, проведённый морфометрический анализ отчётливо выявил гипертрофию миокарда, проявляющуюся увеличением отношения веса сердца к весу тела, а не только повышением веса сердца.

Из табл. 1 видно, что с увеличением степени гипертрофии миокарда достоверно увеличилась ЧСС по сравнению с контролем: в I группе на 59, во II – на 97, в III – на 93 уд./мин ( $P < 0,001$ ). Причём, в III группе снижение ЧСС стабилизировалось на уровне показателей II группы, что свидетельствует о стабилизации ГЛЖ к 14 месяцам.

Во всех опытных группах ПЖФ достоверно уменьшился по сравнению с контролем. В I группе на 48, во II – 81, в III – на 86 мА ( $P < 0,001$ ). Причём, в III группе ПЖФ существенно не отличался от показателей во II группе.

Исследования показали (табл. 1), что границы УП по сравнению с контролем во всех опытных группах изменились. В I группе внутренняя граница УП сместилась на 10,4 мс от начала сердечного цикла, во II – 14,2 и в III – 11,1 мс ( $P < 0,001$ ). Причём, во всех опытных группах показатели сдвига внутренней границы УП были близки.

Изучение внешней границы УП показало, что в I группе она сдвинулась вправо от зубца R на 14,2, во II – 22,6, в III – 19,8 мс ( $P < 0,001$ ). Причём, в III группе она была смещена почти на столько же, как и во II группе (стабилизация ГЛЖ).

В I группе имелась тенденция к увеличению ДУП, а во II и III она возросла на 8,4 и 8,7 мс соответственно ( $P < 0,001$ ). Как видно, эти показатели близки по значению, что может свидетельствовать о стабилизации процесса развития гипертрофии миокарда с 8 по 14 месяцы ее развития.

Исследование продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ в сердце показало (табл. 2), что у контрольных животных уровень ДК в сердце составлял  $0,3 \pm 0,03$  нмоль/мг липидов, ШО  $0,4 \pm 0,04$  усл. ед., активность СОД была равна  $624 \pm 27$  усл. ед., а каталазы  $41,2 \pm 1,9$  усл. ед. В I группе уровень ДК повысился на 26 ( $P < 0,05$ ), а в III группе – на 33% ( $P < 0,05$ ). Уровень ШО в I группе повысился по сравнению с контролем в 3 раза ( $P < 0,02$ ), а в III группе – в 5,5 раз ( $P < 0,001$ ). В этой опытной группе его уровень на

Таблица 1

Динамика параметров электрической стабильности сердца в процессе развития компенсаторной гипертрофии левого желудочка (M±m)

	Контроль К	ГЛЖ, месяцы, после констрикции аорты		
		4 I	8 II	14 III
Число опытов	10	10	7	9
Масса тела, г	214±9	163±6*	221±3,5	222±5
Масса сердца, г	0,66±0,04	0,8±0,05*	0,9±0,1*	1,07±0,05*
ССИ X 10 <sup>-3</sup> усл. ед.	3,1±0,2	5,2±0,3*	4,5±0,3*	4,8±0,2*
ЧСС, уд/мин	300±14	359±14*	397±20*	393±7*
ПЖФ, мА	178±10	130±11*	91±12*	92±6,9*
Границы УП, мс от R:				
внутренняя	27,0±1,7	37,4±2,9*	41,2±3,1*	38,1±1,8*
внешняя	31,0±3,3	45,2±2,8*	53,6±3,1*	50,8±2,2*
ДУП, мс	4,0±0,8	7,8±2,4	12,4±1,9*	12,7±0,84*

Примечание: \* – изменения достоверны по сравнению с контролем.

Таблица 2

Динамика продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ в процессе развития ГЛЖ (M±m)

Продукт, фермент	Контроль n=10	Сердце, ГЛЖ, месяцы, после констрикции аорты		Контроль n=10	Эритроциты	
		4 I n=10	14 III n=9		4 I n=10	14 III n=10
ДК, нмоль/мг л	0,3±0,03	0,38±0,005*	0,4±0,01*++	–	–	–
ШО, усл. ед.	0,4±0,04	1,2±0,2*	2,2±0,1** ++	–	–	–
МДА, мкмоль/мл	–	–	–	43,0±1,2	81±2,6**	123,9±14,8** +
СОД, усл. ед.	624±27	713±32**	850±26** +	–	–	–
Каталаза, усл. ед.	41,2±1,9	31±0,8*	52±2,6* +	–	–	–

Примечание: \* – изменения достоверны по сравнению с контролем; + – изменения достоверны по сравнению с I группой.

46% превышал уровень показателей в I группе (P<0,001).

Активность ферментов АОЗ в обеих опытных группах повысилась по сравнению с контролем: СОД в I группе на 13 (P<0,02), а в III – на 27% (P<0,001), что превышало её же активность у животных I группы на 27% (P<0,01). Активность каталазы была ниже исходной у животных I группы на 25% (P<0,02), в то время как в III группе превышала её на 21% (P<0,05), и была выше тех же показателей у животных I группы на 41% (P<0,01).

Изучение состояния ПОЛ в крови у животных контрольной группы показало (табл. 2), что уровень МДА у животных I группы по сравнению с контролем повысился на 88%, в III группе – на 188% (P<0,001). Сравнивая опытные группы между собой, отмечаем, что в III группе уровень МДА был выше на 53% показателей I группы (P<0,05).

Проведённые нами морфометрические исследования показали наличие динамики роста гипертрофии миокарда. При сформировавшейся гипертрофии рядом авторов отмечены нарушения ритма и ЭСС [1, 2, 4]. Наши данные подтвер-

дили значительное нарастание электрической нестабильности сердца через 4 месяца после коарктации аорты. Каковы же патофизиологические механизмы изменения электрофизиологических параметров? Гипертрофия миокарда носит фазный характер. Как известно, в аварийную фазу, которая соответствует 4 месяцам ГЛЖ в наших исследованиях, происходит сочетание повреждения структур клеток и их быстрого роста – формирование новых мембран, митохондрий, миофибрилл, увеличение синтеза РНК и белка, увеличение функционирования структур миокарда и возникновение дефицита энергии [9]. Соотношения структур кардиомиоцитов в этот период меняются таким образом, что функциональные возможности мембранных систем ионного транспорта оказываются сниженными при высокой мощности систем энергообеспечения сократительного аппарата [9, 10]. Это снижение может проявляться в разной мере в разных участках миокарда в силу неравномерного увеличения кардиомиоцитов [10]. Неравномерность выраженности гипертрофии миокарда, возможно, могла стать причиной увеличения рефрактерности в нём, что привело к снижению ПЖФ и увеличению ДУП. Прогрессивное повышение ЧСС с 4 по 8 месяцы развития ГЛЖ связано с тем, что на этом этапе развития ГЛЖ имело место увеличение массы тела растущих крыс, приводящее к нарастанию нагрузки на сердце – как компенсаторная реакция, направленная на поддержание адекватного сердечного выброса. Вероятно, в первые месяцы формирования ГЛЖ развились и дизадаптационные процессы как результат уменьшения внутриорганной перфузии, ведущей к конфликту между потребностями организма в кислородном и пластическом снабжении и ограниченными возможностями их реализации. Позже, к 14 месяцу наступала стабилизация процессов, хотя и на более низком уровне, устойчивости сердца к желудочковой фибрилляции. Этот период соответствует фазе завершающейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции. В этот период развития ГЛЖ стабилизировалась масса тела животных, ССИ, ЧСС, ПЖФ и ДУП по сравнению с первыми 4 месяцами.

Повышение уровня ПОЛ и активности ферментов АОЗ является, с одной стороны, отражением степени и глубины метаболических расстройств в исследуемых тканях, вызванных гипоксией, а с другой, накопление липоперекисей вызывает ряд серьезных вторичных патологических феноменов (например, аритмогенный эффект, отрицательное инотропное действие и

др.) [11]. В первые 4 месяца формирования ГЛЖ миокард подвержен стрессорным факторам, в том числе воздействию катехоламинов, которые, повышая потребление кислорода сердечной мышцей, могут оказывать повреждающее действие, вызывая образование активных форм кислорода при сниженной активности дыхательной цепи. Высокоактивное соединение супероксид аниона кислорода из-за своей высокой растворимости накапливается в клетках, что приводит к образованию окислителей. Поврежденные клетки и сами начинают вызывать образование пероксидов, накопление которых приводит к гибели этих клеток, отличающихся высоким аэробным обменом веществ [5, 12]. В наших исследованиях это подтверждается повышением в миокарде содержания продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ, вследствие чего изменяется проницаемость мембран кардиомиоцитов, что, очевидно, и отразилось на ЭСС.

Рост содержания вторичных продуктов ПОЛ в сердце с ГЛЖ к 14 месяцам наблюдения может свидетельствовать об усилении обменных процессов в клетках и повышении проницаемости мембран, вследствие активации пентозофосфатного пути окисления, обусловленного гипоксией и способствующего интенсивному синтезу стромальных белков и гипертрофии миокарда. Эти изменения, очевидно, носят компенсаторный характер, улучшая работу сердечной мышцы и способствуя развитию гиперпластических процессов.

#### Выводы

Морфометрический анализ подтвердил наличие гипертрофии миокарда.

Установлено снижение электрической стабильности сердца в период с 4 до 8 месяцев развития ГЛЖ, со стабилизацией её к 14 месяцам.

Увеличение концентрации продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ при ГЛЖ свидетельствует об усилении обменных процессов в миокарде и их участии в развитии гипертрофии миокарда.

#### Литература

1. Мищенко И.К., Усенбаева И.А., Гальцева Н.А. и др. Состояние электрической стабильности сердца в процессе регрессии гипертрофии миокарда // Известия АН Респ. Кыргызстан. – 1991. – №4. – С. 67–73.
2. Абдурасулов К.Д. Нарушение ритма сердца при различных степенях гипертрофии правого желудочка и медикаментозная их коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Фрунзе, 1986. – 26 с.

3. *Захаров Г.А.* Генез экспериментального инфаркта миокарда в условиях среднегорья. – Бишкек: КРСУ, 2005. – 216 с.
4. *Миррахимов М.М., Мищенко И.К., Гальцева Н.А. и др.* Влияние компенсаторной гипертрофии миокарда на электрическую стабильность сердца // Кардиология. – 1988. – №12. – С. 44–47.
5. *Зенков Н.К.* Окислительный стресс. Биохимия и патофизиологические аспекты. – М., 2001. – 134 с.
6. *Мищенко И.К., Гальцева Н.А., Захаров Г.А.* Оценка электрической активности сердца по порогу желудочковой фибрилляции и длительности уязвимого периода // Центральноазиатский медицинский журнал. – 1996. – Т. 2. – №1. – С. 138–142.
7. *Ильин Г.И.* Морфометрия миокарда// Арх. патол. – 1956. – №8. – С. 97–101.
8. *Захаров Г.А., Бектуров Ж.Т., Горохова Г.И. и др.* Процессы свободнорадикального окисления липидов при травмах органов груди и живота: Метод. рекоменд. – Бишкек, 2003. – 14 с.
9. *Меерсон Ф.З.* Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. – М.: Медицина, 1965. – 318 с.
10. *Саркисов Д.С., Арутюнов В.Д., Крымский Л.Д. и др.* Гипертрофия миокарда и её обратимость. – Л., 1966., – 380 с.
11. *Пчелинцев В.П., Симагина И.В.* Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Успехи современного естествознания. – 2008. – №5. – С. 48 – 51.
12. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах. – М., 1991. – С. 100–215.