76

УДК 612.17

РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Крандычева В.В., ¹Цветкова А.С., ²Шумихин К.В., ¹Харин С.Н.

¹ФГБУН «Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, e-mail: s.kharin@physiol.komisc.ru;

²ФГБОУ ВПО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина»,

Сыктывкар

При развитии сердечной недостаточности реполяризация желудочков сердца нарушается. Изменения процесса реполяризации сердца лежат в основе развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Данное исследование проведено с целью оценки ремоделирования реполяризации миокарда желудочков у крыс с правожелудочковой сердечной недостаточностью, вызванной монокроталином. Клинические симптомы, значительное ухудшение насосной функции сердца и гистологические изменения в миокарде, наблюдавшиеся у крыс, которым вводили монокроталино, свидетельствовали о развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, свидетельствовали о развитии правожелудочковой сердечной недостаточности. Электрофизиологическое ремоделирование желудочков сердца при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, вызванной монокроталином, характеризуется увеличением гетерогенности реполяризации миокарда желудочков вследствие неоднородной пролонгации реполяризации, что повышает электрическую нестабильность желудочков сердца и уязвимость сердца к развитию фатальных желудочковых аритмий, потенциально связанных с внезапной сердечной смертью.

Ключевые слова: желудочки сердца, правый желудочек, сердечная недостаточность, реполяризация желудочков, крыса

REPOLARIZATION OF VENTRICULAR MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL RIGHT VENTRICULAR HEART FAILURE

¹Krandycheva V.V., ¹Tsvetkova A.S., ²Shumikhin K.V., ¹Kharin S.N.

¹Institute of Physiology of the Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, e-mail: s.kharin@physiol.komisc.ru;

²Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin», Syktyvkar

Ventricular repolarization is impaired during the development of heart failure. Altered cardiac repolarization underlie arrhythmogenesis and sudden cardiac death. The purpose of the study was to evaluate remodeling of ventricular repolarization in rats with monocrotaline-induced right ventricular heart failure. Clinical signs, impairment of the pump function of the heart, and myocardial injury in the monocrotaline-treated rats were evidence of right ventricular heart failure. Electrophysiological remodeling of the heart ventricles in the development of monocrotaline-induced right ventricular heart failure is characterized by increase in repolarization heterogeneity of ventricular myocardium due to heterogeneous prolongation of repolarization that increased electrical instability of the heart ventricles and vulnerability of the failing heart to fatal ventricular arrhythmias, potentially associated with sudden cardiac death.

Keywords: heart ventricles, right ventricle, heart failure, ventricular repolarization, rat

Сердечная недостаточность является завершающим этапом развития дисфункции сердца. Неблагоприятный для пациентов с сердечной недостаточностью прогноз связан, в частности, с повышенным риском развития летальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. В основе аритмогенеза лежат изменения реполяризации миокарда [1, 6]. Правожелудочковая сердечная недостаточность развивается при прогрессирующем течении легочной артериальной гипертензии. Имеющиеся данные об электрическом ремоделировании миокарда при легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности получены на изолированных кардиомиоцитах и изолированном сердце [2, 3, 7, 9]. Электрофизиология

сердца в условиях in situ при правожелудочковой сердечной недостаточности не изучена. Наиболее часто используемой экспериментальной моделью правожелудочковой сердечной недостаточности является монокроталиновая модель. Процессы, наблюдаемые в организме животных при введении монокроталина, аналогичны таковым у человека при развитии лёгочной артериальной гипертензии вследствие дисфункции легочных артерий с последующим развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [5, 8].

Цель исследования – изучить в условиях in situ изменения реполяризации миокарда желудочков при правожелудочковой сердечной недостаточности, вызванной монокроталином.

INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED AND FUNDAMENTAL RESEARCH №11, 2016

Материалы и методы исследования

Для моделирования правожелудочковой сердечной недостаточности самкам крыс линии Вистар (*n*=24, масса тела 206±12 г) однократно внутрибрюшинно вводили монокроталин в дозе 60 мг/кг. Электрофизиологические и гемодинамические измерения проводили через 4-6 недель после инъекции. Крыс наркотизировали золетилом (Zoletil® 100, Virbac S.A., Франция) и ксилазином (Zyla, Interchemie, Нидерланды) из расчета 1 мл/кг и 0.5 мг/кг (внутримышечно) соответственно, переводили на искусственную вентиляцию легких, вскрывали грудную клетку путем срединной торакотомии, удаляли перикард.

Униполярные эпикардиальные электрограммы желудочков регистрировали синхронно с помощью компьютеризированной электрокардиотопографической системы, используя 64-электродную матрицу (межэлектродное расстояние 0.5 мм), последовательно накладываемую в течение минуты на основание левого желудочка, верхушку левого желудочка, верхушку правого желудочка и основание правого желудочка. Интервалы активация-восстановление (ИАВ) определяли для каждой электрограммы как интервал между моментом локальной деполяризации и моментом локальной реполяризации. Дисперсию ИАВ (разность между самым длительным и самым коротким ИАВ) использовали как показатель гетерогенности реполяризации.

Сердечный выброс измеряли как объемный кровоток в восходящей аорте с помощью флоуметрического датчика (2PSB2252; Transonic Systems, CIIIA), подсоединенного к модулю (Туре 700; Hugo Sachs Elektronik, Германия; Transonic Systems) регистрирующей системы (Hugo Sachs Elektronik–Harvard Аррагаtus, Германия). Для измерения внутрижелудочкового давления, dP/dt_{max} (сократимость миокарда) и dP/dt_{min} (лузитропные свойства миокарда) катетеры с внутренним диаметром 0,6 мм вводили в полость желудочков сердца через их свободную стенку и соединяли с датчиками давления (SP844; MEMSCAP, Франция). Внутрижелудочковое давление регистрировали с помощью системы Prucka Mac-Lab 2000 (GE Medical System GmbH, Германия).

Предрасположенность к желудочковым аритмиям оценивали по дозе аконитина, необходимой для возникновения устойчивой (≥3 с) желудочковой тахикардии. Аконитин (10 мкг/мл) непрерывно вводили (0,2 мл/мин) в кровоток с помощью программируемого насоса (SN-50C6; Sino Medical-Device Technology Co., Ltd, Китай), одновременно регистрируя ЭКГ в отведениях от конечностей. Дозу аконитина (мкг/кг) рассчитывали по формуле: 10 мкг/мл × 0.2 мл/мин × время, необходимое для возникновения аритмии (мин) / масса тела (кг).

По окончании эксперимента сердце вырезали и фиксировали в формалине для последующего изготовления гистологических препаратов желудочков сердца с окраской гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Данные обрабатывали статистически с использованием теста Манна–Уитни (сравнение групп животных) и критерия Вилкоксона (сравнение желудочков сердца). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

Девять из 24 крыс, которым ввели монокроталин, умерли в период 3-6 недель после инъекции и были исключены из анализа. Через 4-6 недель после инъекции монокроталина у крыс наблюдались следующие клинические симптомы: снижение массы тела на 45±30 г (по сравнению с приростом массы тела у контрольных животных на 23±13 г при исходной массе тела 206±22 г, n=27), бледность, цианоз, слабость, одышка. Отношение массы правого желудочка к массе левого желудочка, являющееся индексом гипертрофии правого желудочка, у крыс после инъекции монокроталина (n=15) было в два раза больше по сравнению с контролем (n=27): 0,56±0,08 и 0,27±0,02 соответственно (р<0,05).

Введение монокроталина привело к развитию у крыс систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков сердца (табл. 1).

Таблица 1

Параметр	Контроль (<i>n</i> =19)	Монокроталин (<i>n</i> =8)
Сердечный выброс (мл/мин)	36 ± 10	12 ± 2 *
Максимальное систолическое давление в левом желудочке (мм рт. ст.)	106 ± 16	51 ± 11 *
<i>dP/dt</i> _{тах} левого желудочка	3251 ± 1109	1222 ± 249 *
<i>dP/dt</i> _{min} левого желудочка	2670 ± 982	807 ± 302 *
Максимальное систолическое давление в правом желудочке (мм рт. ст.)	27 ± 4	26 ± 4
<i>dP/dt</i> так правого желудочка	852 ± 247	585 ± 140 *
<i>dP/dt</i> _{min} правого желудочка	623 ± 141	478± 43 *

Гемодинамические параметры у крыс после введения монокроталина

* *p*<0.05 по сравнению с контролем.

У крыс, которым вводили монокроталин, ИАВ были трёхкратно увеличены по сравнению с контролем (табл. 2). При этом пролонгация ИАВ в правом желудочке была существенно больше, чем в левом – в 3.8 и 2.3 раза соответственно (*p*<0.05). Дисперсия ИАВ у крыс, которым вводили монокроталин, была увеличена, а межжелудочковые различия в длительности и дисперсии ИАВ отсутствовали (табл. 2).

Устойчивая желудочковая тахикардия у крыс, которым был введён монокроталин, вызывалась меньшей дозой аконитина по сравнению с контрольными животными (табл. 3). витие сердечной недостаточности у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией вследствие дисфункции легочных артерий [5, 8]. Гистологические изменения в миокарде, клинические симптомы и значительные нарушения гемодинамики, наблюдавшиеся в нашей работе у крыс, которым вводили монокроталин, свидетельствовали о развитии правожелудочковой сердечной недостаточности на фоне гипертрофии правого желудочка.

Пролонгация реполяризации, выявленная у крыс с сердечной недостаточностью в нашем исследовании, согласуется с пролонгацией потенциалов действия [2, 3, 7],

Область желудочков	Контроль (<i>n</i> =19)	Монокроталин (<i>n</i> =8)
	ИАВ (мс)	
Оба желудочка	12.7 ± 3.1	36.5±15.3 *
Правый желудочек	10.4 ± 2.2 [†]	40.0±30.4 *
Левый желудочек	14.8 ± 4.3	33.6±18.1 *
	Дисперсия ИАВ (мс)	
Оба желудочка	15.6±4.2	48.0±28.0 *
Правый желудочек	9.1 ± 3.8 [†]	19.3±4.8 *
Левый желудочек	12.1 ± 4.4	26.9±11.2 *

Ллительность и лиспе	рсия ИАВ у к	тыс после	ввеления м	монокроталина
	penninin in in jin		выеденны і	nononporasinina

* p < 0.05 по сравнению с контролем, † p < 0.05 по сравнению с левым желудочком.

Таблица 3

Таблица 2

Доза аконитина, вызывающая устойчивую желудочковую тахикардию у крыс после введения монокроталина.

Группа	Доза аконитина (мкг/кг)
Контроль (<i>n</i> =8)	74 ± 9
Монокроталин (<i>n</i> =7)	50 ± 14 *

* *p*<0.05 по сравнению с контролем.

При гистологическом исследовании в миокарде желудочков крыс, которым вводили монокроталин, выявлены фиброз, гипертрофия и извитость кардиомиоцитов, паретическое расширение сосудов, кровоизлияния, интерстициальный отёк, воспаление.

Экспериментальное исследование было проведено с целью оценки в условиях in situ ремоделирования реполяризации миокарда желудочков при правожелудочковой сердечной недостаточности, смоделированной у крыс посредством однократной инъекции монокроталина. Данная экспериментальная модель правожелудочковой сердечной недостаточности адекватно отражает разизменениями в трансмембранном транспорте кальция [7] и ремоделированием калиевых каналов [2, 7] при гипертрофии правого желудочка, вызванной монокроталином. Пролонгация реполяризации была неоднородной и более выражена в правом желудочке, что не противоречит неоднородному удлинению потенциалов действия у крыс с гипертрофией правого желудочка, вызванной монокроталином [2], и согласуется с региональными различиями в изменении ионных токов в кардиомиоцитах желудочков при развитии гипертрофии миокарда [4, 10]. Следствием неоднородной пролонгации реполяризации было увеличение гетерогенности реполяризации миокарда желудочков,

INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED AND FUNDAMENTAL RESEARCH №11, 2016

78

что согласуется с увеличением дисперсии потенциалов действия у крыс с легочной гипертензией и сердечной недостаточностью, вызванными монокроталином [2, 3, 9], а также уменьшение межжелудочковых различий в длительности и гетерогенности реполяризации. Обнаруженные нами электрофизиологические изменения в миокарде желудочков крыс с сердечной недостаточностью сопровождались снижением устойчивости сердца к аритмогенезу в отношении развития фатальных желудочковых аритмий, потенциально связанных с внезапной сердечной смертью.

Заключение

Электрофизиологическое ремоделирование желудочков сердца при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, вызванной монокроталином, характеризуется увеличением гетерогенности реполяризации миокарда желудочков вследствие неоднородной пролонгации реполяризации, что повышает электрическую нестабильность желудочков сердца и уязвимость сердца к развитию фатальных желудочковых аритмий, потенциально связанных с внезапной сердечной смертью.

Список литературы

1. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007. Vol. 293. № 4. P. H2024–H2038.

2. Benoist D., Stones R., Drinkhill M., Bernus O., White E. Arrhythmogenic substrate in hearts of rats with monocrotalineinduced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. Vol. 300. № 6. P. H2230–H2237.

3. Benoist D., Stones R., Drinkhill M.J., Benson A.P., Yang Z., Cassan C., Gilbert S.H., Saint D.A., Cazorla O., Steele D.S., Bernus O., White E. Cardiac arrhythmia mechanisms in rats with heart failure induced by pulmonary hypertension // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. Vol. 302. N 11. P. H2381–H2395.

4. Bryant S.M., Shipsey S.J., Hart G. Normal regional distribution of membrane current density in rat left ventricle is altered in catecholamine-induced hypertrophy // Cardiovasc. Res. 1999. Vol. 42. № 2. P. 391–401.

5. Campiani M.E., Hardziyenka M., Michel M.C., Tan H.L. How valid are animal models to evaluate treatments for pulmonary hypertension? // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2006. Vol. 373. № 6. P. 391–400.

6. Killeen M.J., Sabir I.N., Grace A.A., Huang C.L. Dispersions of repolarization and ventricular arrhythmogenesis: Lessons from animal models // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2008. Vol. 98. № 2-3. P. 219–229.

7. Lee J.K., Kodama I., Honjo H., Anno T., Kamiya K., Toyama J. Stage-dependent changes in membrane currents in rats with monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 272. № 6. P. H2833–H2842.

8. Stenmark K.R., Meyrick B., Galie N., Mooi W.J., McMurtry I.F. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2009. Vol. 297. № 6. P. L1013–L1032.

9. Tanaka Y., Takase B., Yao T., Ishihara M. Right ventricular electrical remodeling and arrhythmogenic substrate in rat pulmonary hypertension // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2013. Vol. 49. № 3. P. 426–436.

10. Volk T., Noble P.J., Wagner M., Noble D., Ehmke H. Ascending aortic stenosis selectively increases action potentialinduced Ca2+ influx in epicardial myocytes of the rat left ventricle // Exp. Physiol. 2004. Vol. 90. № 1. P. 111–121.