

а также роль процессов перекисного окисления в развитии и поддержании такого нарушения ритма, как ФП у пациентов с ИБС.

Таким образом, в ходе нашего исследования было выявлено статистически значимое увеличение уровня АОПП и МДА у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП как на фоне ИБС, так и без ИБС, по сравнению с группой контроля. У пациентов с ИБС и без ИБС уровень АОПП был статистически значимо выше у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП. У пациентов с ИБС уровень МДА в группе больных с постоянной формой ФП был статистически значимо выше, чем в группе с пароксизмальной формой ИБС. У пациентов без ИБС уровень МДА в группах с постоянной и пароксизмальной формой ФП не имел статистически значимых различий. В результате мы пришли к выводу, что у пациентов с ФП уровень АОПП является тонким и надежным маркером окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Белковый оксидативный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 4. – С. 8-12.
2. Беднякова А. В., Воронина Л. П., Нуржанова И. В., Махлакова Н. В., Полунина Е. А. Вазорегулирующая функция эндотелия и оксидативный стресс при бронхиальной астме // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. № 6 S1. – С. 36.
3. Блохина Т. А., Назаров С. Б., Савельева И. Е. Влияние окислительного повреждения и антиоксидантов на реологические свойства эритроцитов человека // Вестник Костромского государственного университета им. Н. А. Некрасова. – 2005. – Т. 11. № 6. – С. 14-18.
4. Воронина Л. П., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Кудряшева И. А., Кагин А. В., Сердюков В. Г. Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхи-

альной астме // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8. № 4. – С. 54-57.

5. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Поротов И. Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24-26.

6. Новикова Н. Е., Кудряшева И. А., Ахминеева А. Х. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. № 3. – С. 87-90.

7. Полунина В. А., Ахминеева А. Х., Воронина Л. П., Севостьянова И. В. Уровень оксидативного стресса при бронхиальной астме // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 3. – С. 151.

8. Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Воронина Л. П., Севостьянова И. В., Полунина Е. А. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. № 2. – С. 74-80.

9. Полунина О. С., Ахминеева А. Х., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Взаимосвязь между уровнем супероксиддисмутазы и коэффициентом эндотелиальной функции при респираторно-кардиальной коморбидности // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №1 (142). – С. 135-138.

10. Чазов Е. И., Голицын С. П. Руководство по нарушениям ритма сердца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2010. – С. 414.

11. Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Харлап М. С., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Бойцов С. А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у российского населения // Кардиология. – 2015. – Т. 55. № 12. – С. 70-76.

12. Camm A. J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. – 2012. – Vol. 14, № 10. – P. 1385-413.

13. Dean R. T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R.T. Dean // Biochem. J. – 1997. – Vol. 324. – P. 1-18.

14. Guize L., Thomas F., Bean K. et al. Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up // Bull Acad Natl Med. – 2007. – Vol. 191, № 4. – P. 791-803.

15. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analyt. Biochem. – 1978. – Vol. 86. – P. 271-272.

Поступила 22.06.2016

**И. Л. ЧЕРЕДНИК¹, С. К. БОГУС¹, К. Ф. СУЗДАЛЕВ²,
П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ¹, П. Г. СТОРОЖУК¹, В. Г. АБУШКЕВИЧ¹,
А. А. КАШКАРЯН¹, В. С. БАБАЯН¹, А. И. ТРОФИМЕНКО¹**

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛА SS-68 НА ДИНАМИКУ ОЧАГА ВОЗБУЖДЕНИЯ В СИНОАТРИАЛЬНОМ УЗЛЕ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

¹ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8 (861) 262-73-75.

E-mail: ilch2009@rambler.ru

² Южный федеральный университет, Россия. 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7. Тел.: 8 (863) 218-40-00.

E-mail: konsuz@gmail.com

В опытах на наркотизированных кошках в синоатриальном узле (САУ), находящемся в наведенном высокочастотном электрическом поле, визуализируется очаг свечения (ОС), который при раздражении блуждающего нерва (БН) электрическими импульсами в периодическом режиме претерпевает значительные изменения, характеризующиеся ослаблением ОС и его миграцией, появлением разрозненных пулов пейсмекерных клеток (ППК); отмечаются брадикардия и синусовая аритмия. Внутривенное введение производного индола SS-68 (50 мкг/кг), являющегося антиаритмиком III класса и M_2 -холиноблокатором, вызывает повышение интенсивности ОС, возвращение его к первоначальной локализации, объединение ППК, уменьшение брадикардии и купирование синусовой аритмии.

При вагусно-сердечной синхронизации (ВСС), вызванной стимуляцией БН залпами электрических импульсов, в САУ ОС усиливается и становится большим по площади, ППК объединяются; появляется брадикардия. Внутривенное инъекционное введение SS-68 (50 мкг/кг) не вызывает видимых изменений в отмеченном функциональном состоянии САУ. Высказано предположение, что отсутствие действия SS-68 в принятых условиях эксперимента маскируется теми процессами, которые возникают в САУ при ВСС, что требует проведения дополнительных специальных исследований.

Ключевые слова: соединение SS-68, синоатриальный узел, очаг свечения, блуждающий нерв, брадикардия, синусовая аритмия.

**I. L. CHEREDNIK¹, S. K. BOGUS¹, K. F. SUZDALEV², P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY¹,
P. G. STOROZHUK¹, V. G. ABUSHKEVICH¹, A. A. KASHKARYAN¹, B. S. BABAYAN¹, A. I. TROFIMENKO¹**
THE INFLUENCE OF INDOLE SS-68 DERIVATIVE ON THE EXCITATION CENTER DYNAMICS
IN THE SINOATRIAL NODE UNDER THE VAGUS NERVE STIMULATION

¹The Kuban State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation. Russia, 350063, Krasnodar, Sedin Str., 4. Phone 8(861)262-73-75. E-mail: ilch2009@rambler.ru ²South Federal University, Russia, 344006, Rostov-on-Don, Zorge Str., 7. Phone 8(863)218-40-00. E-mail: konsuz@gmail.com

In experiments on anaesthetized cats in the sinoatrial node (SAN), located in induced high-frequency electric field, focus glow (FG) is visualized, which upon stimulation of the vagus nerve (VN) by periodic electrical impulses undergoes significant changes, characterized by FG weakening and its migration, the emergence of pacemaker cells odd pools (PCP); bradycardia and sinus arrhythmia are also observed. Intravenous indole SS-68 derivative (50 mkg/kg) injection which is included in III antiarrhythmic class and is M_2 holinoblocator, causes the increase in the FG intensity, its returning to the original location, PCP combination, bradycardia relief and sinus arrhythmia arrest.

Under vagal-cardiac synchronization (VCS), caused by VN volleys of electrical impulses stimulation, FG in SAN is intensified and increases its square. PCP are combining thus causing bradycardia. SS-68 (50 mkg/kg) intravenous injection does not cause visible changes in the SAN functional state. It is suggested that the lack of SS-68 activity under the experimental conditions is masked by the processes that occur in the SAN under VCS, that requires additional specific investigations.

Key words: compound SS-68, sinoatrial node, focus glow, vagus nerve, bradycardia, sinus arrhythmia.

В настоящее время все больше внимания уделяется вопросам регуляции сердечного ритма (СР), что связано с возрастающим клиническим значением аритмий сердца, обусловленных изменениями функционирования синоатриального узла (САУ). Традиционная теория ритмогенеза сердца заключается в возникновении генерации СР в самом сердце, в его специализированных структурах, обладающих автоматией, в САУ, и корригирующего влияния на него со стороны центральной нервной системы [2], которое может проявляться двумя путями: изменением под влиянием медиатора блуждающего нерва (БН) ацетилхолина (АХ) максимального диастолического потенциала и крутизны медленной диастолической деполяризации в клетках САУ и передачей функции ведущего водителя ритма между центрами автоматии внутри САУ (миграцией водителя ритма). Последний путь обеспечивает изменения СР в более широком ди-

апазоне, чем вариация крутизны диастолической деполяризации [1].

Наряду с традиционной точкой зрения о генерации СР в самом сердце существует альтернативный взгляд, изложенный в концепции В. М. Покровского об иерархической системе ритмогенеза [6]. Согласно этой концепции в естественных условиях СР инициируется в головном мозге в форме залпов нервных импульсов, которые по БН поступают к пейсмекеру САУ и воспринимаются им.

Маркером восприятия сердцем ритма БН является увеличение площади очага свечения (ОС) в САУ [7]. Одной из моделей восприятия сердцем ритма БН является вагусно-сердечная синхронизация (ВСС), в условиях которой площадь ОС в САУ увеличивается [6].

Возможность воспроизведения сердцем ритма БН, по-видимому, обусловлена двумя обстоятельствами: во-первых, тем, что АХ является «first

messengers» и действует непосредственно, без аденилциклазной системы, на ацетилхолинзависимые K^+ -каналы в пейсмекерных клетках САУ. Во-вторых, САУ содержит много ацетилхолинэстеразы, что обеспечивает быстрое разрушение АХ. Благодаря его быстрому разрушению, воздействия, вызываемые стимуляцией БН, прекращаются после окончания стимуляции [4].

Целью работы явилось исследование влияния антиаритмика III класса SS-68, обладающего M_2 -холиноблокирующим действием, на динамику ОС в САУ при стимуляции БН.

Материалы и методы исследования

Синтез и наработка SS-68 осуществлены на кафедре химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета Южного федерального университета по методике, разработанной и модифицированной в рамках выполнения государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № 4.129.2014/К.

Эксперименты проведены на 10 наркотизированных (уретан 1,2 г/кг внутривенно – в/вр) кошках обоего пола массой 2,8-3,2 кг. Отпрепаровывали БН на шее, брали его на лигатуры и пересекали. Животных переводили на искусственное дыхание, вскрывали грудную клетку и перикард. Затем к синоатриальной области подводили сканер КЭЛСИ с микроскопом и телекамерой (фирма «ЭЛСИС», г. Санкт-Петербург) для визуализации ОС в высокочастотном электрическом поле (1024 Гц). С помощью электромиографа Нейро-МВП-4 (фирма «Нейрософт», г. Иваново) записывали ЭКГ в первом стандартном отведении, регистрировали ОС в синоатриальной области, периферический конец БН раздражали электрическими импульсами в периодическом и залповом режимах (4 импульса, 2 мс, 20 Гц) от электростимулятора ЭСУ-1.

Регистрацию ОС осуществляли до и при раздражении БН, до получения ВСС и при наличии брадикардии. Определяли локализацию, площадь и яркость пулов ОС, а также диапазон длин волн свечения.

На фоне раздражения БН животным внутривенно (в препарированную подкожную вену бедра) вводили воду для инъекций в объеме, эквивалентном объему раствора SS-68 (контроль), и SS-68 в дозе 50 мкг/кг.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием непараметрического метода для малых выборок – U-критерия Манна-Уитни при $p = 0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение

У наркотизированных кошек со вскрытой грудной клеткой и перикардом, находящихся на искусственной вентиляции легких, исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла $172,3 \pm 1,2$ уд/мин. В высокочастотном электрическом поле визуализировался один ОС площадью $0,04 \pm 0,003$ мм², локализованный в устье краниальной вены. Под микроскопом ОС не был однороден и выглядел в виде светящихся пулов (рис. 1, таблица).

Раздражение периферического конца перерезанного БН электрическими импульсами в периодическом режиме вызывало урежение СР на 18,5%, различную длительность сердечных циклов и смещение ОС в сторону каудальной вены на $2,4 \pm 0,3$ и $0,7 \pm 0,1$ мм в сторону гребешка по отношению к исходной локализации. ОС мигрировал из глубины узла к поверхности на $0,03 \pm 0,005$ мм (рис. 2). ППК ОС распадались на меньшие по площади, уменьшались их яркость и диапазон длин волн свечения (рис. 1, таблица). При внутривенном введении на этом фоне 1 мл воды для инъекций достоверных различий в отмеченных показателях не выявлено. Инъекционное введение SS-68 в дозе 50 мкг/кг вызывало объединение ППК и повышение ЧСС. Через 45 минут от момента введения SS-68 ЧСС достигала $164,7 \pm 1,2$ уд/мин. Сердечные циклы становились одинаковыми по длительности, ППК объединялись, восстанавливалась яркость и диапазон длин волн свечения. В течение последующих 2 часов действие SS-68 сохранялось.

При ВСС, обусловленной стимуляцией периферического конца перерезанного БН залпами электрических импульсов, ОС был широким, монолитным как до, так и после введения SS-68, при этом урежение ЧСС составляло 19,2% (рис. 1).

Известно, что повышение тонуса БН влечет за собой уменьшение длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердий вследствие активизируемого АХ выходящего K^+ -тока (I_{KAch}) [9, 11]. Недавно показано, что SS-68 в опытах на кардиомиоцитах млекопитающих (в режиме whole cell с применением метода patch clamp [3, 5]) обладает высокой избирательной блокирующей активностью в отношении I_{KAch} , а также M_2 -холинорецепторов, которые при стимуляции способны активировать I_{KAch} [8].

Исходя из приведенных данных, способность SS-68 в условиях раздражения БН электрическими импульсами в периодическом режиме у кошек уменьшать брадикардию, усиливать ОС и возвращать его

к первоначальной локализации, объединять ППК и устранять синусовую аритмию может быть обусловлено холиноблокирующей активностью этого вещества.

Что касается функционального состояния САУ при ВСС, вызванной стимуляцией БН залпами электрических импульсов, противоположного тому, которое наблюдалось в условиях раздражения БН электрическими импульсами в периодическом режиме, и отсутствия видимых изменений со стороны САУ при применении SS-68, то для их аргументации необходимы дополнительные специальные исследования в двух направлениях: первое – установить механизм отмеченных изменений со стороны САУ; второе – определить механизм действия SS-68 на фоне ВСС. Не исключено, что механизм действия SS-68 в последней серии опытов такой же, как и в предыдущей, однако он маскируется теми процессами, которые имеют место в САУ при ВСС.

Таким образом, в экспериментах на наркотизированных кошках в САУ, находящемся в наведенном высокочастотном электрическом поле, визуализируется ОС (первичного возбуждения), который при раздражении БН электрическими импульсами в периодическом режиме претерпевает значительные изменения, характеризующиеся ослаблением ОС и его

миграцией, появлением разрозненных ППК. Кроме того, в принятых условиях эксперимента отмечается брадикардия и синусовая аритмия. Внутривенное введение SS-68 вызывает повышение интенсивности ОС, возвращение его к первоначальной локализации, объединение ППК, уменьшение брадикардии и купирование синусовой аритмии.

При ВСС, вызванной стимуляцией БН залпами электрических импульсов, в САУ ОС усиливается и становится большим по площади, ППК объединяются; появляется брадикардия. Внутривенное введение SS-68 не вызывает видимых изменений в отмеченном функциональном состоянии САУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамочкин Д. В., Сухова Г. С. М₃-холинорецепторы в сердце млекопитающих // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. – № 1. – С. 16-27.
2. Абрамочкин Д. В., Сухова Г. С., Розенштраух Л. В. Механизмы функционирования и регуляции синоатриального узла млекопитающих // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. – № 4. – С. 21-41.
3. Абрамочкин Д. В., Кузьмин В. С., Розенштраух Л. В. Ионные каналы и токи сердечного волокна – основы современной электрофизиологии сердца // Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 1: Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. акад. Е.И. Чазова. – М.: Практика, – 2014. – С. 39-83.

Влияние SS-68 на функциональное состояние САУ кошки

Параметры	Исходное	Брадикардия	После SS-68
	1	2	3
ЧСС, мин	172,3 ± 1,2	140,4 ± 1,8 P ₁ = 0,01	164,7 ± 1,2 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01
Площадь ОС, мм ²	0,040 ± 0,003	0,042 ± 0,002 P ₁ > 0,05	0,042 ± 0,004 P ₂ > 0,05 P ₃ > 0,05
Локализация ОС по вертикали от устья поллой вены, мм	3,2 ± 0,3	5,7 ± 0,4 P ₁ = 0,01	4,3 ± 0,1 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01
Локализация ОС по горизонтали от края поллой вены, мм	1,0 ± 0,2	1,8 ± 0,1 P ₁ = 0,01	1,0 ± 0,2 P ₂ > 0,05 P ₃ = 0,01
Локализация ОС по глубине от края узла, мм	0,43 ± 0,02	0,46 ± 0,01 P ₁ > 0,05	0,44 ± 0,01 P ₂ > 0,05 P ₃ > 0,05
Гистограмма яркости ОС, бит	150,0 ± 1,4	108 ± 1,0 P ₁ = 0,01	148,0 ± 1,2 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01
Минимальная граница длины волн, нм	410 ± 2,8	468 ± 3,4 P ₁ = 0,01	465,0 ± 4,5 P ₂ = 0,01 P ₃ > 0,05
Максимальная граница длины волн, нм	642,7 ± 4,1	568 ± 4,2 P ₁ = 0,01	610,0 ± 3,8 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01
Диапазон, нм	232,7 ± 3,2	100,0 ± 1,5 P ₁ = 0,01	145,7 ± 1,8 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01
Медиана длины волн, нм	550,4 ± 2,7	475,2 ± 2,2 P ₁ = 0,01	480,0 ± 3,0 P ₂ = 0,01 P ₃ = 0,01

Примечание: P₁ - показатель достоверности между данными столбцов 1 и 2, P₂ - 1 и 3, P₃ - 2 и 3.

4. Камкин А. Г. Каменский А. А. Фундаментальная и клиническая физиология. – М., 2004. – С. 172.
 5. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – С. 293.
 6. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар, – 2007. – С. 143.
 7. Покровский В. М. Электрофизиологический маркер управляемой брадикардии / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич, Л. В. Федунова // ДАН СССР. – 1996. – Т. 349, № 3. – С.418-420.
 8. Dhein S., Van Koppen C. J., Brodde O. Muscarinic receptors in the mammalian heart // Pharmacol. Res. – 2001. – Vol. 44. № 3. – P. 161- 182.

9. Kurachi Y. G. Protein regulation cardiac muscarinic potassium channel // Amer. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269 (Cell. Physiol. 38). – P. C821-C830.
 10. Opthof T., de Jonge B., Masson-Pevet M., Jongsma H.J., Bouman L.N. Functional and morphological organization of the cat sinoatrial node // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1986. – Vol. 18, № 10. – P. 1015-1031.
 11. Yatani A., Codina J., Brown A.M., Birnbaumer L. Direct activation of mammalian atrial muscarinic potassium channels by GTP regulatory protein // Gk. Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 207-211.

Поступила 05.10.2016

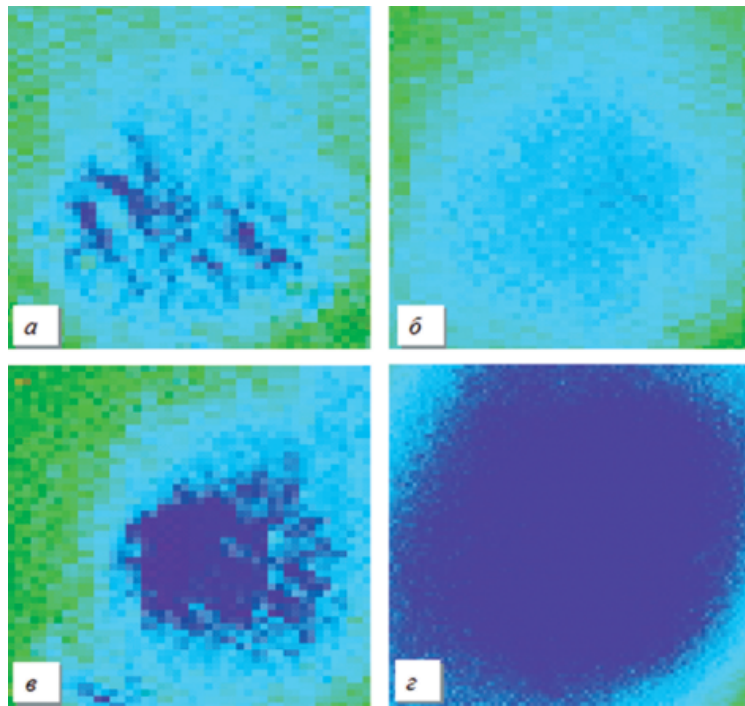


Рис.1. Влияние SS-68 на ОС (представлен синим цветом) в САУ кошки.

Обозначения: а – исходное состояние, б – при раздражении БН, в – через 45 минут после введения SS-68; з – через 45 минут при ВСС.

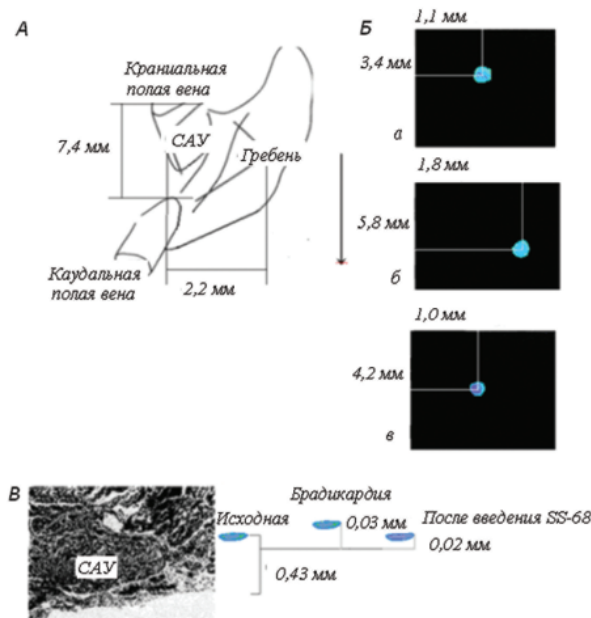


Рис.2. Миграция ОС (представлена синим цветом на черном фоне) САУ кошки.

Обозначения: А – схема локализации САУ кошки. Б – локализация ОС в САУ: а – исходная локализация ОС; б – локализация ОС при брадикардии, вызванной стимуляцией БН электрическими импульсами в периодическом режиме; в – локализация ОС через 45 минут после введения SS-68. В – морфологическая структура САУ кошки по Т. Opthof et al. [10] (слева) и локализация ОС в глубине САУ (справа).