

© Гурьянов М.И., 2016
УДК 636.09.619

Гурьянов М.И.

Организованная структура фибрилляции желудочков у собак с ишемией миокарда

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

Цель исследования. Выявление и изучение организованной активности фибрилляции желудочков (ФЖ) у собак с ишемией миокарда путем анализа электрокардиограммы (ЭКГ) при ФЖ. **Методика.** Проведено 4 опыта на собаках с ишемией миокарда до воспроизведения ФЖ. Регистрировали ЭКГ собаки в течение 2 мин до ФЖ и в течение первых 10 мин свободного развития ФЖ. ФЖ вызывали стимуляцией грудной клетки собаки переменным током (50 Гц; 30 В) в течение 2—3 с. Проводили частотно-амплитудный (спектральный) анализ односекундных отрезков ЭКГ при ФЖ методом быстрого преобразования Фурье (БПФ). БПФ в 5 диапазонах частот: очень низкие частоты (1—3 Гц), низкие (4—7 Гц), средние (8—12 Гц), высокие (13—17 Гц) и очень высокие частоты (18—40 Гц). Определяли спектральную мощность (мкВ) и удельный вес (%) осцилляций очень низких частот, низких, средних, высоких и очень высоких частот в пятисекундных отрезках ЭКГ при ФЖ. **Результаты.** Установлено, что на 1-й мин ФЖ у собак с ишемией миокарда до развития ФЖ доминировали осцилляции низких частот (4—7 Гц). На 2—3-й мин ФЖ доминирование осцилляций низких частот сменялось доминированием осцилляций низких и средних частот (4—12 Гц). На 4—10-й мин ФЖ доминировали осцилляции низких и средних частот. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что первые 10 мин ФЖ у собак с предшествующей ишемией миокарда характеризуются организованной активностью, на что указывает доминантная структура частот осцилляций ЭКГ. Организованная структура ФЖ устойчива к ишемии: организованная структура сохранялась в течение 10 мин воздействия ишемии на миокард при ФЖ.

Ключевые слова: фибрилляция желудочков; ишемия миокарда; организованная активность; доминантная частотная структура.

Для цитирования: Гурьянов М.И. организованная структура фибрилляции желудочков у собак с ишемией миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 58—63.

Для корреспонденции: Гурьянов Марат Ильич, доктор мед. наук, проф. каф. основ медицинских и специальных знаний медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: mgurianov@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.10.15

Gurianov M.I.

Organized structure of ventricular fibrillation in dogs with myocardial ischaemia

St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199106, Russia

The purpose of investigation. To reveal and study the organized activity of ventricular fibrillation (VF) in dogs with myocardial ischaemia before VF using the spectral analysis of electrocardiogram (ECG) in VF by the method of Fast Fourier Transform (FFT). **Methods.** Four experiments was carried on dogs with myocardial ischaemia before VF. The ECG in dogs was recorded during 2 minutes before VF and within the first 10 minutes of VF, which was caused under stimulation the chest of the dog by alternating current (50 Hz; 30 V) within 2—3 seconds. The spectral analysis of ECG in VF was carried using the method of FFT in 5 frequency bands: very low frequencies (1—3 Hz), low (4—7 Hz), medium (8—12 Hz), high (13—17 Hz) and very high frequencies (18—40 Hz). The spectral power (μV) and proportion (%) of oscillations was determined in five-second intervals of ECG during VF in the range of the very low frequencies, low, medium, high and the very high frequencies. **Results.** The low frequency oscillations of 4—7 Hz dominated during the first minute of VF in dogs with myocardial ischaemia before VF. Domination of the low frequency oscillations was replaced by domination of the low and medium frequency oscillations of 4—12 Hz during the second and third minutes of VF. The low and medium frequency oscillations dominated at 4—10-th minutes of VF. **Conclusion.** The first 10 minutes of VF in dogs with myocardial ischaemia before VF are characterized by an organized activity that confirmed by dominant frequency structure of the ECG oscillations. Organized structure of VF is resistant to ischaemia: an organized structure persisted under

the influence of 10 minutes of myocardial ischaemia during VF.

Keywords: ventricular fibrillation; myocardial ischaemia; organized activity; dominant frequency structure.

For citation: Gurianov M.I. Organized structure of ventricular fibrillation in dogs with myocardial ischaemia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(4): 58—63. (In Russian).

For correspondence: Marat I. Gurianov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199106, Russian Federation, e-mail: mgurianov@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors: Gurianov M.I., <http://orcid.org/0000-0002-4666-8220>

Received 11.10.15

Введение

Фибрилляция желудочков (ФЖ) является основной причиной внезапной сердечной смерти [1]. Частота внезапной сердечной смерти в России составляет 450—600 тыс. случаев в год [2], во всем мире — от 3 до 7 млн в год [3, 4], поэтому ФЖ продолжает оставаться актуальной проблемой, определяющей безопасность жизнедеятельности и качество жизни населения.

Картирование миокарда показало, что электрическая активность является организованной в первые 2 мин ФЖ, но становится дезорганизованной после 2-й мин [5—7]. Однако организованная активность выявлена при развитии ФЖ в нормальном миокарде, при этом отсутствовали точные количественные критерии организованной ФЖ, а картирование охватывало не более 20% эпикардиальной поверхности желудочков, тогда как ФЖ охватывает весь миокард желудочков. Следует отметить, что только в 10—20% случаев ФЖ развивается в нормальном миокарде [2, 8]. В 80—90% случаев ФЖ развивается на фоне кардиальной патологии, чаще всего ишемической болезни сердца [1, 2, 9]. Сведений о выявлении и количественной характеристике организованной активности при развитии ФЖ на фоне предшествующей ишемии миокарда в литературе нет. Поэтому выявление и изучение организованной активности при ФЖ, развивающейся на фоне ишемии миокарда — наиболее частой причине ФЖ чрезвычайно актуально. Существует предположение, что параметры электрической дефибрилляции могут быть разными при организованной и неорганизованной ФЖ [10].

Цель работы — выявление и изучение организованной активности ФЖ у собак с предшествующей ишемией миокарда.

Методика

ЭКГ характеризует интегральную электрическую активность сердца, а БПФ позволяет количественно определять частотно-амплитудный состав осциллирующей ЭКГ при ФЖ [6, 11, 12]. Всего было проведено

24 опыта на сердце собаки *in situ*, из которых в представленную работу вошла группа из 4 собак с признаками ишемии миокарда до воспроизведения ФЖ. Опыты проводились в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и Приказом Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Каждому животному проводили общую анестезию внутримышечным введением золетила (20 мг/кг; «Virbac Sante Animale»). Через 5 мин после анестезии в конечности собаки вкалывали 4 электрода для регистрации ЭКГ. В грудную клетку в области сердца вкалывали 2 электрода для электростимуляции.

У всех собак регистрировали ЭКГ в течение 1—2 мин в III стандартном отведении на электрокардиографическом канале регистратора «NeuroS-4U» («Нейроботикс») при частоте оцифровки 500 Гц. Затем стимулировали грудную клетку переменным током (50 Гц; 30 В) в течение 2—3 с, что приводило к ФЖ у всех собак. Известно, что стимуляция грудной клетки собаки переменным током частотой 50 Гц и напряжением 30 В всегда приводит к ФЖ у собак [13].

У 20 собак — эти собаки не вошли в работу — не определялись патологические изменения на ЭКГ до ФЖ. У 4 собак — эти собаки вошли в работу — определялись электрокардиографические признаки ишемии миокарда до ФЖ как показано на рис. 1.

На ЭКГ выявляется смещение сегмента ST ниже изолинии на 0,2—0,4 мВ (рис. 1), что указывает на ишемию миокарда до ФЖ. Известно, что смещение сегмента ST электрокардиограммы ниже изолинии на 1 мм (это соответствует смещению сегмента ST ниже изолинии на 1 мВ при стандартной в практике электрокардиографии калибровке ЭКГ: 1 мВ равен 10 мм) является электрокардиографическим признаком ишемии миокарда [14].

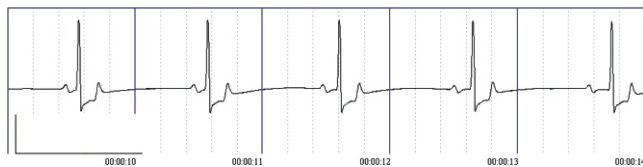


Рис. 1. ЭКГ собаки с ишемией миокарда до стимуляции грудной клетки собаки переменным током 50 Гц и 30 В и развития ФЖ. 10–14-я секунды регистрации ЭКГ собаки. Калибровка ЭКГ: 1 мВ, 1 с.

Следует отметить, что ишемия миокарда до ФЖ не связана с применявшейся анестезией. Золетил не вызывает ишемию миокарда собаки [15]. Ишемия миокарда до ФЖ была случайной находкой.

Регистрировали ЭКГ при ФЖ в течение первых 10 мин свободного развития ФЖ. Проводили частотно-амплитудный (спектральный) анализ односекундных отрезков ЭКГ при ФЖ методом БПФ с использованием программы «Неокортекс» («Нейроботикс»). Спектральный анализ проводили в 5 диапазонах частот: очень низкие частоты (1–3 Гц), низкие частоты (4–7 Гц), средние частоты (8–12 Гц), высокие частоты (13–17 Гц) и очень высокие частоты (18–40 Гц).

Определяли спектральную мощность (амплитуду) (в мкВ) и удельный вес (в %) осцилляций очень низких частот, низких частот, средних частот, высоких частот и очень высоких частот в односекундных отрезках ЭКГ; при этом суммарную амплитуду осцилляций частотой 1–40 Гц принимали за 100%, как показано в таблице. Затем определяли амплитуду и удельный вес осцилляций очень низких частот, низких частот, средних частот, высоких частот и очень высоких частот в пятисекундных отрезках ЭКГ у всех собак ($M \pm m, n = 20$).

Статистическую обработку проводили с использованием программы «SPSS 11.5» непараметрическими методами: сравнение по критериям Манна–Уитни и Вилкоксона, определение корреляционной связи по Спирмену.

Результаты и обсуждение

На 1-й мин ФЖ на ЭКГ доминировали осцилляции низких частот (4–7 Гц); доминирование осцилляций низких частот отражают спектрограммы (рис. 2).

На 136–140-й с на ЭКГ регистрировались полиморфные осцилляции частотой от 1 до 25 Гц, но спектрограмма показывает доминирование осцилляций низких и средних частот (4–12 Гц). Доминантная структура ФЖ статистически значима для всех собак с ишемией миокарда. Осцилляции низких частот, на долю которых приходится только 4/40 в диапазоне от 1 до 40 Гц, содержали от 34 до 44% спектральной мощности и доминировали в структуре частот осцилляций на 1-й — 2-й мин ФЖ, а осцилляции низких и средних частот, занимающие 9/40 частотного диапазона, содержали от 48 до 63% спектральной мощности и доминировали на 3-й–10-й мин (рис. 3).

Первая минута ФЖ характеризовалась доминированием осцилляций низких частот, при этом практически не снижалась амплитуда осцилляций всех пяти частотных диапазонов (рис. 4). Вторая и третья минуты характеризовались движением от доминирования осцилляций низких частот к доминированию осцилляций низких и средних частот. Такая динамика частотной структуры связана со статистически значимым снижением от 42 до 30% удельного веса осцилляций низких частот и возрастанием от 18 до 26% удельного веса осцилляций средних частот на 2-й — 3-й мин ФЖ (рис. 3). В свою очередь, динамика удельного веса осцилляций низких и средних частот связана с динамикой амплитуды осцилляций этих частот. Амплитуда осцилляций низких частот статистически значимо снижалась от 588 до 347 мкВ, а средних частот значимо возрастала от 252 до 301 мкВ (рис. 4). Имеется высокая статистически значимая корреляционная связь между амплитудой и удельным весом осцилляций низких частот ($r_s = 1$) и средних частот ($r_s = 0,94$) на 2-й — 3-й мин ФЖ. На 4-й — 10-й мин монотонно значимо снижалась амплитуда осцилляций всех 5 частотных диапазонов; имеется высокая корреляционная связь между длительностью ФЖ и амплитудой осцилляций разных частот (рис. 4). Снижение амплитуды осцилляций всех частотных диапазонов сопровождалось сохранением структуры с доминированием осцилляций низких и средних частот на 4-й — 10-й мин ФЖ.

В нашей работе впервые показано, что ФЖ у собак с ишемией миокарда характеризуется доминантной структурой частот осцилляций, что свидетельствует об организованной (синхронизированной) активности миокарда. Если бы кардиомиоциты генерировали

Таблица

Амплитуда и удельный вес осцилляций разных частот односекундного отрезка ЭКГ собаки на 9-й секунде ФЖ

Частота осцилляций	1–3 Гц	4–7 Гц	8–12 Гц	13–17 Гц	18–40 Гц	1–40 Гц
Амплитуда, мкВ	392	810	266	146	162	1776
Удельный вес, %	22	46	15	8	9	100

потенциалы действия в случайном порядке, то потенциалы, случайно суммируясь, давали бы случайный суммарный процесс на ЭКГ с равномерно распределенной спектральной плотностью в диапазоне от 1 до 40 Гц. Доминирование осцилляций низких частот отражает, по-видимому, синхронизованную активность кардиомиоцитов, генерирующих потенциалы действия частотой от 4 до 7 Гц. При развитии ФЖ при ишемии миокарда кардиомиоциты генерировали потенциалы действия частотой 4–6 Гц [12, 16]. Организованная активность практически не снижалась на 1-й мин ФЖ (рис. 3). Это подтверждается также тем, что амплитуда осцилляций всех частот статистически значимо не изменялась на 1-й мин (рис. 4). Извест-

но, что дезорганизованная активность характеризуется противопоставлением локальных электрических векторов друг другу, приводящим к снижению амплитуды [17].

Ишемия приводит к повышению внеклеточной концентрации калия вследствие утечки ионов калия из внутриклеточной жидкости, что в свою очередь приводит к снижению проводимости и электрическому разобщению нексусов [18]. Нарастание ишемии должно приводить к прогрессирующему угнетению проводимости и разобщению нексусов и, исходя из теоретических предпосылок, к дезорганизованной активности. В наших опытах проводимость миокарда несомненно снижалась под влиянием ишемии, но не

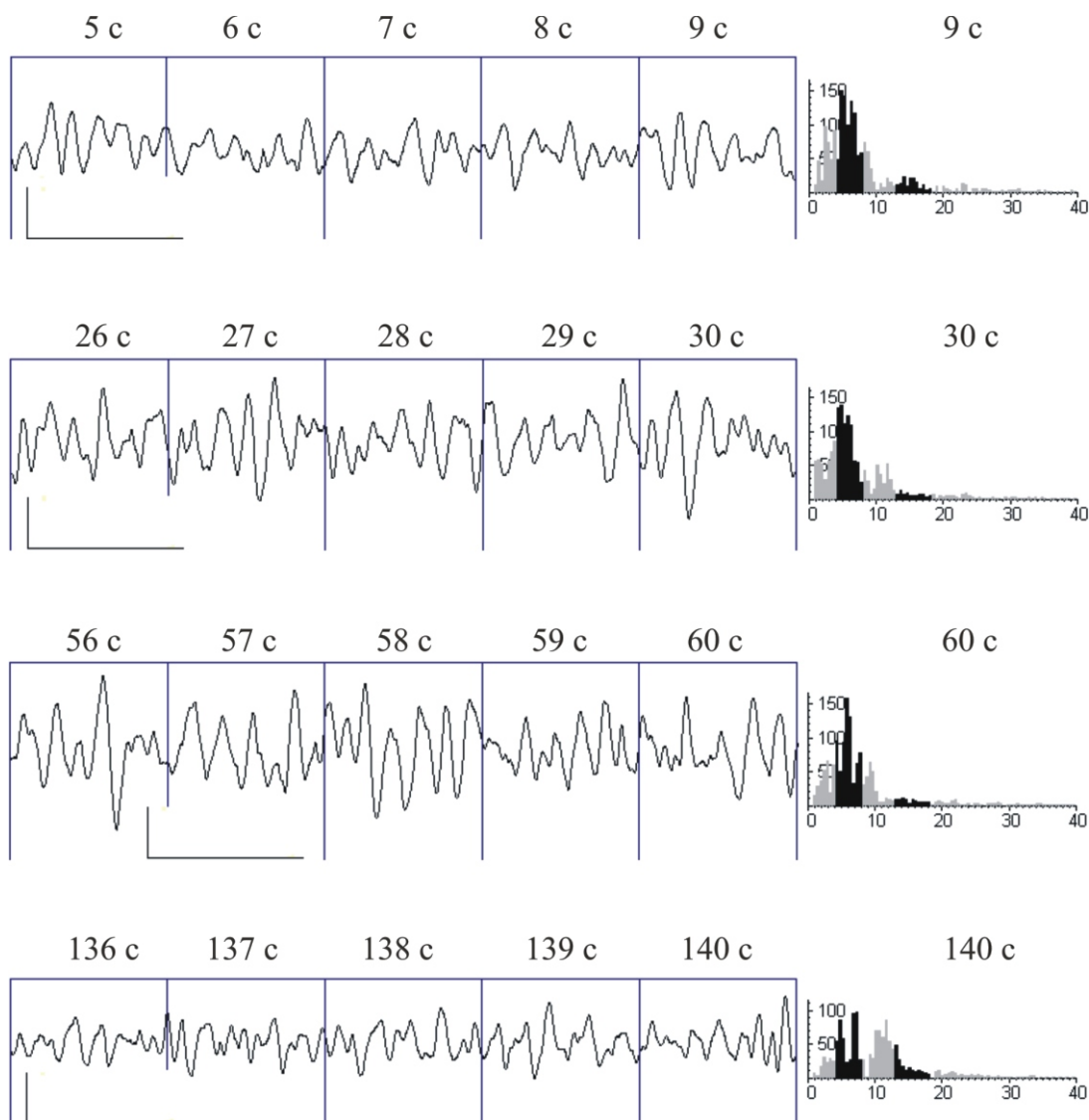


Рис. 2. Пятисекундные отрезки ЭКГ и спектрограммы односекундных отрезков ЭКГ собаки с ишемией миокарда на 1–3-й мин ФЖ. Калибровка ЭКГ: 0,7 мВ, 1 с. На спектрограммах: по оси абсцисс — частота осцилляций, Гц; по оси ординат — амплитуда осцилляций, мкВ; серым цветом выделены частоты 1–3, 8–12 и 18–40 Гц, черным цветом — частоты 4–7 и 13–17 Гц.

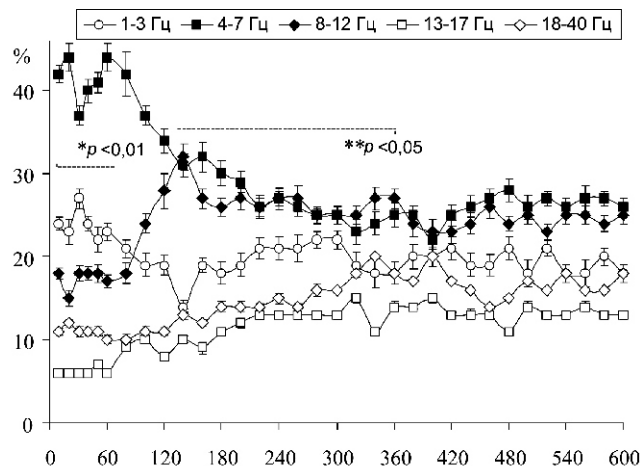


Рис. 3. Удельный вес осцилляций разных частот на 1–10-й мин ФЖ у собак с ишемией миокарда. По оси абсцисс – интервал, с; по оси ординат – удельный вес, %. М ± m; n = 20; * – сравнение 4–7 Гц с другими частотами; ** – сравнение 4–7 и 8–12 Гц с другими частотами. Суммарная амплитуда осцилляций частотой 1–40 Гц составляет 100%.

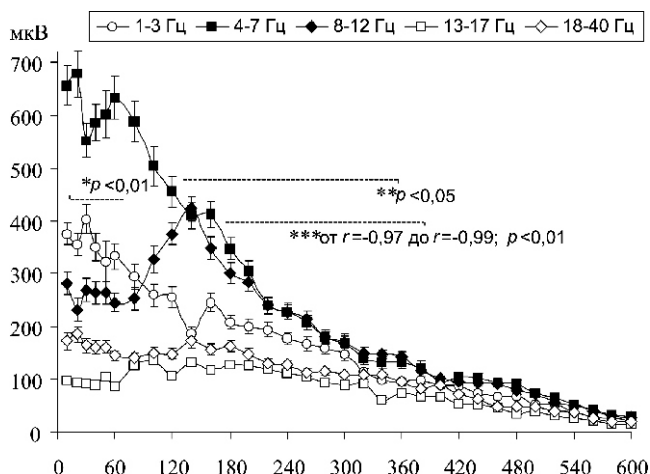


Рис. 4. Амплитуда осцилляций разных частот на 1–10-й мин ФЖ у собак с ишемией миокарда. По оси абсцисс – интервал, с; по оси ординат – амплитуда, мВ. М ± m; n = 20; * – сравнение 4–7 Гц с другими частотами; ** – сравнение 4–7 и 8–12 Гц с другими частотами; *** – корреляционная связь между длительностью ФЖ и амплитудой осцилляций разных частот.

приводила к полной электрической дезорганизации. В противном случае доминантная структура ФЖ была бы невозможна. Расширение диапазона доминирующих осцилляций от 4–7 до 4–12 Гц характеризует снижение организованной активности на 2-й — 3-й мин ФЖ. Но сохранение доминирования осцилляций низких и средних частот при одновременном монотонном снижении амплитуды осцилляций всех 5 частотных диапазонов свидетельствует, по-видимому, о том, что угнетение электрической активности миокарда под влиянием ишемии происходит можно сказать «в организованном порядке» на 4-й — 10-й мин ФЖ. Снижение амплитуды осцилляций следует, по-видимому, объяснить частичной деполяризацией кардиомиоцитов, развивающейся после 2–3 мин ишемии миокарда. Известно, что деполяризация клеток вызывает инактивацию быстрых натриевых каналов и приводит к угнетению скорости нарастания потенциала действия и снижению его амплитуды [18].

Таким образом, в нашей работе впервые показано, что организованная структура ФЖ у собак с ишемией миокарда сохранялась в 10-минутном интервале ФЖ, несмотря на воздействие ишемии на миокард при ФЖ. По-видимому, стадия ФЖ с доминированием осцилляций низких частот (эта стадия определялась нами на 1-й — 2-й мин ФЖ у собак с ишемией миокарда) может иметь важное практическое значение. Известно, что у больных с ишемической болезнью сердца на первых секундах ФЖ, спонтанной или вызванной стимуляцией сердца переменным током 50 Гц, в частотной структуре ЭКГ доминировали осцилляции частотой 4–5 Гц [19, 20]. У больных

с ишемической кардиопатией на начальной стадии ФЖ в частотной структуре ЭКГ доминировали осцилляции частотой 4–6 Гц [21]. При проведении кардиохирургической операции у больных с ишемической болезнью сердца на 20-й — 40-й секундах ФЖ, вызванной стимуляцией сердца стимулами частотой 50 Гц, в частотной структуре ЭКГ доминировали осцилляции 5 Гц [22]. Поэтому результаты нашей работы могут быть использованы для создания алгоритмов автоматической диагностики ФЖ, что будет способствовать сохранению жизни и здоровья людей при жизнеугрожающей ФЖ.

References

1. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Kisliitsina O.N. Randomized clinical trials for prevention of sudden cardiac death: principles and total score. *Annaly aritmologii*. 2010; 2: 5-14. (in Russian)
2. Vostrikov V.A. Prehospital electrical defibrillation in sudden cardiac arrest. *Obshchaya reanimatologiya*. 2005; 3: 41-5. (in Russian)
3. Myerburg R.J., Castellanos A. *Cardiac arrest and sudden cardiac death. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Ed. E. Braunwald. 7-th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 742-960.
4. Abhilash S.P., Narayanan N. Sudden cardiac death. Historical perspectives. *Ind. Heart J*. 2014; 66: S4-9.
5. Huang J., Rogers J.M., Killingsworth C.R., Singh K.P., Smith W.M., Ideker R.E. Evolution of activation patterns during long duration ventricular fibrillation in dogs. *Am. J. Physiol*. 2004; 286: H1193-1200.
6. Huizar J.F., Warren M.D., Shvedko A.G., Kalifa J., Moreno J., Mironov S. et al. Three distinct phases of VF during global ischemia in the isolated blood-perfused pig heart. *Am. J. Physiol*. 2007; 293: H1617-1628.

7. Cheng K.A., Dossdall D.J., Li L., Rogers J.M., Ideker R.E., Huang J. Evolution of activation patterns during long-duration ventricular fibrillation in pigs. *Am. J. Physiol.* 2012; 302: H992-1002.
8. Sawhney N., Narayan S.M. Sudden cardiac arrest in patients with preserved left ventricular systolic function: a clinical dilemma. *Heart Rhythm.* 2009; 6 (Suppl. 3): S15-21.
9. Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012; 125: 1043-52.
10. Li L., Jin Q., Dossdall D.J., Huang J., Pogwizd S.M., Ideker R.E. Activation becomes highly organized during long-duration ventricular fibrillation in canine hearts. *Am. J. Physiol.* 2010; 298: H2046-53.
11. Amann A., Tratnig R., Unterkofler K. Reliability of old and new ventricular fibrillation detection algorithms for automated external defibrillators. *BioMedical Engineering OnLine.* 2005. www.biomedical-engineering-online.com/content/4/1/60.
12. Zaitsev A.V., Guha P.K., Sarmast F., Kolli A., Berenfeld O., Pertsov A.M. et al. Wavebreak formation during ventricular fibrillation in the isolated, regionally ischemic pig heart. *Circ. Res.* 2003; 92: 546-53.
13. Gurvich N.L. *The main principles of cardiac defibrillation. [Osnovnye principy defibrilljatsii serdtsa].* Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)
14. Orlov V.N. *Manual of electrocardiography. [Rukovodstvo po elektrokardiografii].* 7-th ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. (in Russian)
15. Hellyer P., Muir W.W., Hubbell J.A., Sally J. Cardio-respiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. *Vet. Surg.* 1989; 18: 160-5.
16. Akiyama T. Intracellular recording of in situ ventricular cells during ventricular fibrillation. *Am. J. Physiol.* 1981; 240: H465-71.
17. Caldwell J.C., Burton F.L., Cobbe S.M., Smith G.L. Amplitude changes during ventricular fibrillation: a mechanistic insight. *Front. Physiol.* 2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00147.
18. Kleber A.G., Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 431-88.
19. Munoz S.J.J., Alvarez R.J.L., Alberola G.A. Everss E., Alonso-Atienza F., Ortiz M. et al. Spectral analysis of intracardiac electrograms during induced and spontaneous ventricular fibrillation in humans. *Europace.* 2009; 11: 328-31.
20. Panfilov I., Lever N.A., Smaill B.H., Larsen P.D. Ventricular fibrillation frequency from implanted cardioverter defibrillator devices. *Europace.* 2009; 11: 1052-56.
21. Masse S., Farid T., Dorian P., Umaphy K., Nair K., Asta J. et al. Effect of global ischemia and reperfusion during ventricular fibrillation in myopathic human hearts. *Am. J. Physiol.* 2009; 297: H1984-91.
22. Nash M.P., Mourad A., Clayton R.H., Sutton P.M., Bradley C.P., Hayward M. et al. Evidence for multiple mechanisms in human ventricular fibrillation. *Circulation.* 2006; 114: 536-42.