

УДК 612.084

ДЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА “ПРАЗДНИЧНОГО СЕРДЦА”

© 2020 г. С. Л. Смирнова², член-корреспондент РАН И. М. Рощевская^{1,*}, В. Н. Столярук¹, М. Б. Вититнова¹, И. Б. Цорин¹, С. А. Крыжановский¹

Поступило 17.07.2020 г.

После доработки 25.08.2020 г.

Принято к публикации 26.08.2020 г.

У крыс при исследовании последовательности деполяризации субэпикарда предсердий на модели кратковременного потребления алкоголя – синдрома “Праздничного сердца” – впервые выявлена локализация источников предсердных аритмий. Обнаружено рассогласование возбуждения правого и левого предсердий: правое предсердие активируется антероградно от синусно-предсердного узла, левое ретроградно – от эктопического очага, расположенного в ушке левого предсердия.

Ключевые слова: синдром “Праздничного сердца”, электрическая активность сердца, предсердия, деполяризация, последовательность возбуждения

DOI: 10.31857/S2686738920060232

Хорошо известно, что даже умеренный, но продолжительный прием алкоголя может послужить триггером для возникновения эпизодов фибрилляции предсердий не только у людей с заболеваниями сердца, но и у здоровых индивидуумов [1, 2]. В 1978 г. Филипп Эттингер [3] впервые описал синдром “Праздничного сердца” (синдром “Holiday Heart”, HHS) как заболевание здоровых людей, возникающее после систематического приема алкоголя на протяжении Рождественских или Новогодних праздников и проявляющееся нарушением ритма сердца, чаще всего фибрилляцией предсердий. В дальнейшем высокий риск возникновения фибрилляции предсердий после длительных возлияний в праздничные дни был подтвержден в многочисленных клинических исследованиях [4–6]. Так, например, показано, что в Германии в период октябрьского фестиваля пива (праздник “Октоберфест”) потребление алкоголя ассоциируется с развитием наджелудочковых тахикардий [5]. Вместе с тем, несмотря на то, что особенности клинического течения синдрома “Праздничного сердца” доста-

точно хорошо изучены, механизмы, в том числе электрофизиологические, лежащие в основе этой патологии, в настоящее время остаются до конца не выясненными [7]. В настоящем исследовании на модели синдрома “Праздничного сердца” у крыс изучили последовательность деполяризации предсердий.

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой тела 180–200 г под комбинированным наркозом золетилом (1 мг/кг, в/м) и уретаном (1300 мг/кг, в/б) на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, протокол № 4 от 28.02.2018), соответствующих правилам Европейской конвенции ETS 123. Животных рандомизировали на две группы: контрольные ($n = 10$), имевшие свободный доступ к питьевой воде; алкоголизованные ($n = 9$), получавшие в качестве единственного источника жидкости 10%-й водный раствор этанола в течение 10 дней, затем 10 дней – питьевую воду и последующие 10 дней снова 10%-й водный раствор этанола. В пересчете на чистый этанол среднее потребление алкоголя крысами опытной группы в течение эксперимента колебалось в пределах 5.0–6.5 г/кг в сутки.

Методом синхронной многоканальной кардиоэлектрохронопографии исследована последовательность деполяризации субэпикарда предсердий у контрольных и алкоголизованных животных. На предсердия накладывали многока-

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр “Комплексный научный центр Уральского отделения Российской академии наук”, Сыктывкар, Россия

*e-mail: compcard@mail.ru

Таблица 1. Временные характеристики деполяризации субэпикарда предсердий крыс при экспериментальной модели “Праздничного сердца”

Показатели	“Праздничное сердце” $n = 9$	Контрольная группа $n = 10$	p -уровень
Начало деполяризации субэпикарда предсердий	-65.1 ± 2.6	-67.5 ± 3.8	$p = 0.124$
Время формирования очага возбуждения на субэпикарде ушка левого предсердия	-62.2 ± 4.1	нет	$p < 0.001$
Время формирования очага возбуждения в области лакун легочных вен в левом предсердии	-59.3 ± 1.6	нет	$p < 0.001$
Момент перехода волны возбуждения с правого на левое предсердие	нет	-62.3 ± 3.5	$p = 0.045$
Конец деполяризации субэпикарда предсердий	-55.0 ± 3.0	-55.9 ± 5.8	$p = 0.705$
Наличие ранних зон деполяризации в области лакун легочных вен	7/9	0/10	$p < 0.001$
Наличие ранних зон деполяризации в области левого ушка	9/9	0/10	$p < 0.001$

Время указано в мс, относительно пика R_{II} (до пика имеет отрицательное значение). Данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное квадратическое отклонение. В числителе – число крыс, у которых выявлены зоны ранней активации, в знаменателе – объем выборки.

нальные электроды для синхронной регистрации 40 эпикардиальных электрограмм. Синхронно с униполярными электрограммами регистрировали биполярные ЭКГ в отведениях от конечностей. Данные обрабатывали при помощи системы “Кардиоинформ” [8]. Момент прихода волны возбуждения в каждую точку отведения определяли по минимуму первой производной потенциала по времени и строили хронотопографические карты последовательности деполяризации. Время указано в мс относительно пика R на ЭКГ во II отведении от конечностей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения определяли с помощью W -критерия Шапиро–Уилка, различия между группами с помощью t -критерия Стьюдента при $p < 0.05$. Данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

У контрольных животных по субэпикарду предсердий волна возбуждения распространяется последовательно от области синоатриального узла в правое и левое предсердия. Последней деполяризуется дорсальная сторона левого предсердия.

У всех алкоголизованных по модели “Праздничного сердца” животных на субэпикарде предсердий спустя 5.6 ± 0.9 мс после деполяризации области синоатриального узла (в области верхней полой вены в правом предсердии) на субэпикарде ушка левого предсердия формируется зона ранней деполяризации (локализация зоны варьирует у разных животных) (табл. 1, рис. 1). У большей части опытных животных на субэпикар-

де левого предсердия в области лакун легочных вен выявляется локальная зона раннего возбуждения, от которой волна возбуждения далее по предсердиям не распространяется.

По субэпикарду правого предсердия волна возбуждения распространяется от области верхней полой вены, левого – от дополнительного очага ранней активации. Фронты волн возбуждения распространяются равномерно в правом и левом предсердиях независимо друг от друга по направлению к межпредсердной перегородке и дорсальной стороне. Последней на субэпикарде предсердий деполяризуется дорсальная сторона левого предсердия.

Ранее на разработанной нами трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии, которая формируется через 24 недели принудительной алкоголизации [9], было показано, что на эпикарде предсердий в области лакун легочных вен в левом предсердии формируется дополнительный аномальный очаг возбуждения [10]. Известно, что в зоне лакун легочных вен расположены клетки, способные генерировать самостоятельную пейсмекерно-подобную активность [11], что может приводить к возникновению эктопических очагов возбуждения и фибрилляции предсердий [12]. У крыс с воспроизведенным синдромом “Праздничного сердца” в области лакун легочных вен в левом предсердии также формируется дополнительный очаг ранней деполяризации, но, в отличие от крыс с алкогольной кардиомиопатией, волна возбуждения от него не распространяется.

Участки спонтанной деполяризации в предсердиях могут выявляться не только в устье верх-

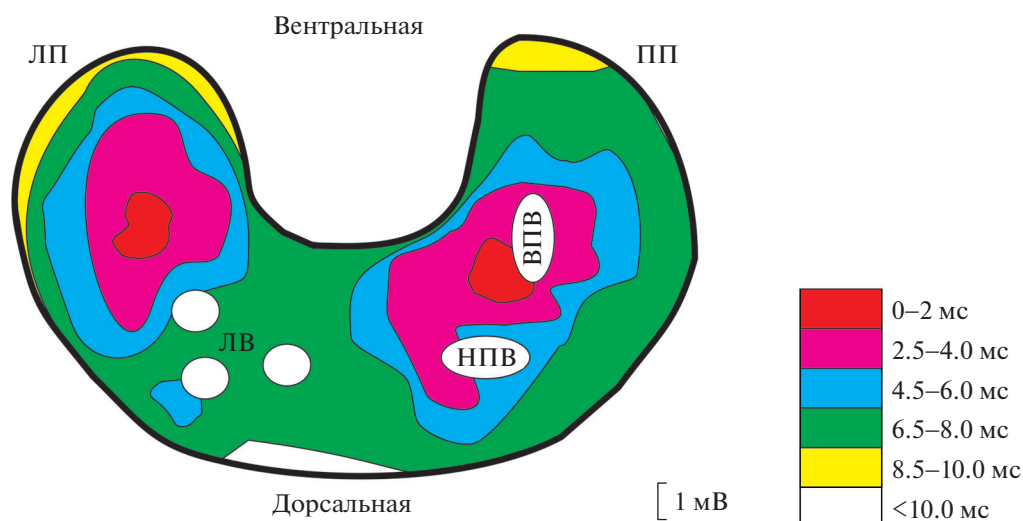


Рис. 1. Деполяризация эпикарда предсердий у крыс с синдромом “Праздничного сердца”. ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие, ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, ЛВ – легочные вены.

ней полый вены или области лакун легочных вен [13], но и в области задней стенки левого предсердия [14], и других. Ушко левого предсердия играет существенную роль в аритмогенезе предсердий [15].

Впервые на экспериментальной модели “Праздничного сердца” у животных прямыми экспериментальными электрофизиологическими исследованиями выявлена локализация источника предсердных аритмий, показано, что потребление алкоголя в течение сравнительно недолгого времени приводит к значимым изменениям электрической активности предсердий, заключающимся в формировании очагов эктопического возбуждения в левом предсердии. Правое предсердие деполяризуется от области синусно-предсердного узла, левое – от эктопического очага, формирующегося в ушке.

Таким образом, у крыс в условиях экспериментальной модели “Праздничного сердца” в правом и левом предсердиях выявлено формирование нескольких независимых очагов начального возбуждения, рассогласованность деполяризации левого и правого предсердий, что является значимым аритмогенным фактором, потенциально приводящим к фибрилляции предсердий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

У авторов нет потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с рукописью.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

На проведение исследования с участием животных получено разрешение от Комиссии по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова” (протокол №4 от 28.02.2018 г.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Liang Y., Mente A., Yusuf S., et al.* Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease // *C.M.A.J.* 2012. V. 184. № 16. P. E857–E866. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120412>
2. *Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H., et al.* Alcohol and atrial fibrillation: A sobering review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. V. 68. № 23. P. 2567–2576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.074>
3. *Ettinger P.O., Wu C.F., De La Cruz C. Jr., et al.* Arrhythmias and the “Holiday Heart”: Alcohol-associated cardiac rhythm disorders // *Am. Heart J.* 1978. V. 95. № 5. P. 555–562. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(78\)90296-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90296-X)
4. *Tonelo D., Providência R., Gonçalves L.* Holiday heart syndrome revisited after 34 years // *Arq. Bras. Cardiol.* 2013. V. 101. № 2. P. 183–9. <https://doi.org/10.5935/abc.20130153>
5. *Brunner S., Herbel R., Drobesh C., et al.* Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup study (MunichBREW) // *Eur. Heart J.* 2017 V. 38 №. 27. P. 2100–2106. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx156>
6. *Carey M.G., Al-Zaiti S.S., Kozik T.M., et al.* Holiday heart syndrome // *Am. J. Crit. Care.* 2014. V. 23. № 2. P. 171–172. <https://doi.org/10.4037/ajcc2014800>

7. *Rosenberg M.A., Mukamal K.J.* The estimated risk of atrial fibrillation related to alcohol consumption // *J. Atr. Fibrillation*. 2012. V. 5. № 1. P. 424. <https://doi.org/10.4022/jafib.424>
8. *Рощевский М.П., Артеева Н.В., Коломеец Н.Л. и др.* Система “КАРДИОИНФОРМ” для визуализации и анализа электрического поля сердца // *Мед. акад. журн.* 2005. № 5. С. 74–79.
9. *Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б. и др.* К возможности использования эхокардиографии для оценки этапов формирования алкогольной кардиомиопатии // *Физиология человека*. 2014. Т. 40, № 1. С. 122–128. <http://dx.doi.org/10.7868/S013116461401010X>
10. *Смирнова С.Л., Рощевская И.М., Рощевский М.П., и др.* Деполяризация предсердий у крыс с алкогольной кардиомиопатией // *ДАН*. 2018. Т. 479. № 1. С. 96–98. <https://doi.org/10.7868/S086956521807023X>
11. *Cheung, D.W.* Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig // *J. Physiol.* 1980. V. 314. P. 445–456. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1981.sp013718>
12. *Chen, Y.J. Chen S.A.* Electrophysiology of pulmonary veins // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006. V. 17. P. 220–224. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00317.x>
13. *Scheinman M.M., Morady F.* Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation // *Circulation*. 2001. V. 103. P. 2120–2125. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2120>
14. *Баталов П.Е., Антонченко И.В., Попов С.В.* Патологические предпосылки катетерного лечения фибрилляции предсердий // *Вестн. Аритмол.* 2010. № 60. С. 70–74.
15. *Murtaza G., Yarlagadda B., Akella K., et al.* // *Role of the Left Atrial Appendage in Systemic Homeostasis* // *Card. Electrophysiol. Clin.* V. 12 2020 P. 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.jcep.2019.11.004>

DEPOLARIZATION OF THE RATS’ ATRIA IN EXPERIMENTAL SIMULATION OF THE HOLIDAY HEART SYNDROME

**S. L. Smirnova^b, Corresponding Member of the RAS I. M. Roshchevskaya^{a,#}, V. N. Stolyaruk^a,
M. B. Vititnova^a, I. B. Tsorin^a, and S. A. Kryzhanovsky^a**

^a *Federal State Budgetary Institution “Research Zakusov Institute of Pharmacology”
(FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”), Moscow, Russian Federation*

^b *Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Science”,
Syktyvkar, Russian Federation*

[#]*e-mail: compcard@mail.ru*

The studies of rats’ sequence of depolarization of the atrial subepicardium on the short-term alcohol consumption model – the “Holiday heart” syndrome – for the first time the localization of the sources of atrial arrhythmias was revealed. A difference between the right and left atria excitation has been observed: the right atrium is activated anterograde from the sinoatrial node, the left atrium is retrograde from the ectopic focus located in the left auricular appendage.

Keywords: Holiday heart syndrome, cardiac electrical activity, atria, depolarization, excitation sequence