

Интеграция уровней сердечного ритмогенеза: генератор ритма сердца в мозге

Покровский В.М.

Integration of cardiac rhythmogenesis levels: cardiac rhythm generator in the brain

Pokrovsky V.M.

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

© Покровский В.М.

Данные, полученные в последнее время, позволяют переосмыслить сложившиеся представления о механизмах генерации ритма сердца и демонстрируют существование генератора ритма в центральной нервной системе наряду с генератором сердечного ритма в самом сердце. Внутрисердечный генератор является жизнеобеспечивающим фактором, который поддерживает насосную функцию сердца тогда, когда центральная нервная система находится в состоянии глубокого торможения. Центральный генератор обеспечивает адаптивные реакции сердца в естественных условиях. Интеграция двух иерархических уровней ритмогенеза обеспечивает надежность и функциональное совершенство системы генерации ритма сердца в целостном организме.

Ключевые слова: сердечный ритм, регуляция, нервная система.

Data which were obtained last time allow to re-comprehend ideas concerning mechanisms of cardiac rhythm regeneration and demonstrate existence of rhythm generator in the central nervous system in addition to such in the heart itself. Intracardiac generator is a life-supporting factor which supports pumping function of the heart while central nervous system is in deep inhibition status. Central generator provides adaptive reactions of the heart in natural medium. Integration of the two hierarchic levels of rhythmogenesis provides reliability and functional perfection of cardiac rhythm generation system in the organism.

Key words: cardiac rhythm, regulation, nervous system.

УДК 612.172.2:612.82

Введение

Высокая надежность функционирования организма основана, по мнению Дж. Баркрофта (1934), на дублировании функций: «Дублирование встречается так часто, что едва ли является случайным; очевидно, оно составляет определенное свойство архитектуры функции и производит тем большее впечатление, что осуществляется столь различными путями, — я часто удивляюсь, почему не дублировано само сердце. Меня всегда удивляет, что в организме имеется только одно сердце!» [12].

К настоящему времени сложились следующие представления о механизмах генерации ритма сердца: ритм сердца возникает в его специализирован-

ных структурах, обладающих свойствами пейсмейкера. Автономная нервная система оказывает корригирующее влияние на генерацию внутрисердечного ритма. В частности, симпатические нервы увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС), тогда как парасимпатические — уменьшают. Эти утверждения аргументируются экспериментами с перерезкой и последующей электрической стимуляцией периферических концов экстракардиальных (парасимпатического или симпатического) нервов. Было установлено, что ритмическая стимуляция симпатических нервов увеличивает скорость спонтанной деполяризации клеток водителя ритма и, следовательно, учащает сердцебиение, а парасимпатическая активация, наоборот, замедляет деполяризацию, что приводит к

урежению сердцебиения [13, 19, 20]. Однако такие представления о механизме ритмогенеза не могут объяснить весь спектр адаптивных реакций сердца в целостном организме.

Данные, полученные в последнее время, позволяют переосмыслить сложившиеся представления о механизмах генерации ритма сердца. В частности, классический феномен, наблюдаемый при стимуляции периферического конца перерезанного блуждающего нерва, проявляющийся в урежении сердцебиения (или даже в остановке сердца), нельзя считать адекватной моделью для понимания процессов нервной регуляции ритма сердца. Прежде всего, резкое торможение деятельности сердца не наблюдается в процессе естественной регуляции. Все эфферентные волокна блуждающего нерва в естественных условиях никогда не возбуждаются одновременно, что имеет место при искусственной сверхпороговой стимуляции нерва. Более того, стимуляция нерва в эксперименте производится непрерывным потоком импульсов, в естественных же условиях эфферентные нервные импульсы группируются в залпы, поступающие к сердцу в ритме его сокращений [14, 18].

Приведенные ниже новые факты позволили сформулировать нетрадиционные представления о механизмах генерации ритма сердца в целостном организме, заключающиеся в том, что наряду с внутрисердечным генератором ритма сердца существует и генератор в центральной нервной системе, в эфферентных структурах сердечно-сосудистого центра продолговатого мозга. Возникающие там нервные сигналы в форме залпов импульсов поступают к сердцу по блуждающим нервам и взаимодействуют со структурами внутрисердечного пейсмекера, вызывая генерацию возбуждения в точном соответствии с частотой залпов [21]. Этот процесс сопровождается характерными электрофизиологическими изменениями во внутрисердечном пейсмекере.

Экспериментальные данные и их анализ

Экспериментальные данные, положенные в основу таких представлений, могут быть разделены на две группы. Первая группа состоит из фактов, полученных при электрической стимуляции периферического конца перерезанного блуждающего нерва повторяющимися залпами импульсов. Вторая группа представлена данными, демонстрирующими возможность

сердца следовать ритму залпов импульсов, сформированных в центральной нервной системе.

Воспроизведение сердцем ритма электрических стимулов, раздражающих блуждающий нерв. При стимуляции блуждающего нерва залпами импульсов, следующими с постепенно возрастающей частотой, ритм сердцебиения урежается. Когда нарастающая частота залпов и уреженная частота сердцебиения становятся равными, наступает синхронизация вагусного и сердечного ритмов в соотношении 1:1. Теперь сердце на каждый залп вагусных импульсов отвечает отдельным сокращением, наступающим после некоторой задержки [1, 6, 17, 22]. Для каждой характеристики параметров залпа (число импульсов в каждом залпе, амплитуда и т.д.) существует диапазон частот, в котором частота сердцебиения точно следует ритму, вызванному стимуляцией блуждающего нерва (рис. 1).

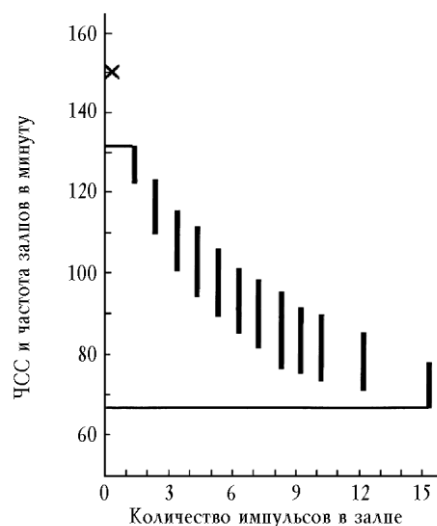


Рис. 1. Синхронизация частоты сердечных сокращений и ритма залповой стимуляции блуждающего нерва: x — исходный уровень частоты сердечных сокращений ($172,9 \pm 5,8$ сокращения в минуту). Вертикальные линии на графике — диапазон частот, в пределах которого увеличение или уменьшение частоты залпов импульсов инициирует синхронные изменения частоты сокращений сердца; горизонтальные линии на графике соединяют границы общего диапазона точно управляемой частоты сокращений сердца

Как видно из рис. 1, смежные диапазоны частично перекрываются, и увеличение числа вагусных импульсов в залпе вызывает синхронизацию при постепенно уменьшающейся ЧСС в диапазоне от 132 до 66 уд./мин. Данный феномен изучался на различных видах животных: обезьянах, кошках, кроликах, собаках, белых крысах, морских свинках, нутриях, голубях, утках, лягушках. Он наблюдался у всех исследованных животных,

что свидетельствует о его общебиологической значимости [7, 10]. Эти факты демонстрируют существование надежного общебиологического явления, при котором залпы импульсов, идущие к синоатриальному узлу по блуждающему нерву, взаимодействуя с ритмогенными структурами узла, формируют в сердце ритм, синхронный с ритмом поступающих залпов.

Электрофизиологические механизмы, лежащие в основе такого управления ритмом сердца, были выяснены в экспериментах с компьютерным картированием области синоатриального узла у кошек. В 64 точках одновременно регистрировали электрограммы, и на их основе по специальной программе компьютер строил изохронные карты возникновения и распространения возбуждения в синоатриальной области. В контроле, а также при брадикардии, вызванной традиционным (непрерывным) раздражением блуждающего нерва, очаг ранней деполяризации находился в одной точке. Однако, когда сердце следовало частоте залповой стимуляции блуждающего нерва, очаг ранней деполяризации становился шире и охватывал не одну, а 2—11 картируемых точек (рис. 2).

Таким образом, выраженное расширение очага ранней деполяризации в синоатриальном узле явилось электрофизиологическим маркером воспроизведения сердцем ритма сигналов (залпов импульсов), поступающих к нему по блуждающему нерву [4].

Воспроизведение сердцем ритма сигналов, генерируемых в центральной нервной системе. Хорошо известна связь между мозговыми структурами, отвечающими за ритмогенез дыхания и сердца. Общность

механизмов ритмогенеза этих двух функций столь значима, что данные структуры считаются функционально едиными [15]. Эту характерную особенность использовали в целях создания модели для изучения формирования сердечного ритма в организме посредством сигналов, генерируемых в центральной нервной системе (продолговатом мозге) и идущих к сердцу по блуждающим нервам. В исследованиях было показано, что один и тот же интернейрон в эфферентном ядре блуждающего нерва может производить импульсную активность, синхронную то с ритмом дыхания, то с ритмом сокращения сердца. Во время вдоха активность интернейрона синхронизируется с сокращениями диафрагмы, а во время выдоха — с сокращениями сердца [5].

Обычно человек и животные дышат реже, нежели сокращается сердце. В то же время дыхание среди всех вегетативных функций обладает уникальной особенностью — возможностью произвольного управления. В целях создания заданного уровня учащения ритма сердца добровольцам предлагали дышать синхронно с миганиями лампочки фотостимулятора, частота которых на 5—10% превышала исходную частоту сердцебиения. Спустя переходный период в 20—30 сердечных циклов дыхательный и сердечный ритмы синхронизировались [2]. Синхронизация частоты сердечных сокращений и дыхания осуществлялась в диапазоне 10—20 синхронных кардиореспираторных циклов в минуту.

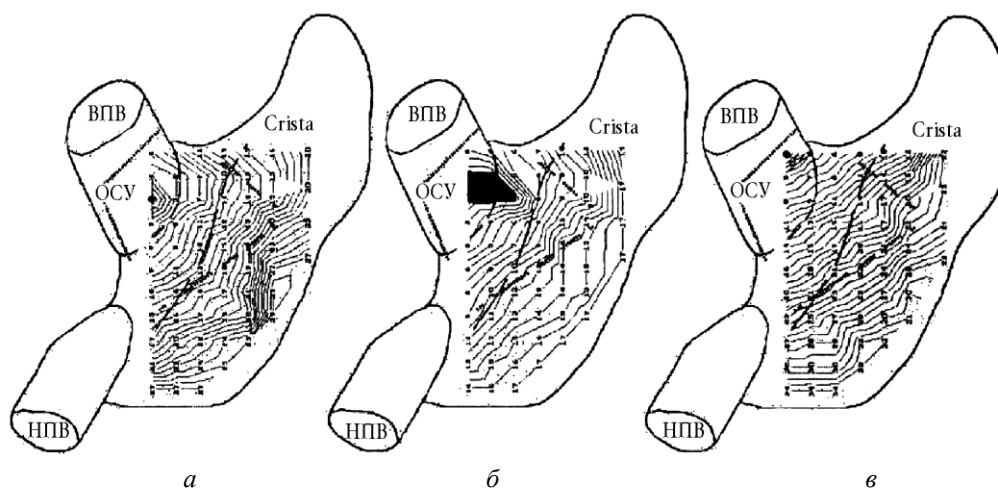


Рис. 2. Изохронные карты возникновения и распространения деполяризации в синоатриальном узле в остром эксперименте на кошке: *a* — до раздражения нерва; *b* — во время синхронизации вагусного и сердечного ритмов; *в* — после перерезки блуждающих нервов. Черным цветом показано место области ранней деполяризации. *Crista* — *crista terminalis*; ОСУ — область синоатриального узла; НПВ — нижняя полая вена; ВПВ — верхняя полая вена

Сердечно-дыхательная синхронизация определялась по записи на полиграфе равенством интервалов: 1) между отметками фотостимулятора; 2) между зубцами R ЭКГ (интервал R—R); 3) между идентичными элементами пневмограммы (рис. 3).

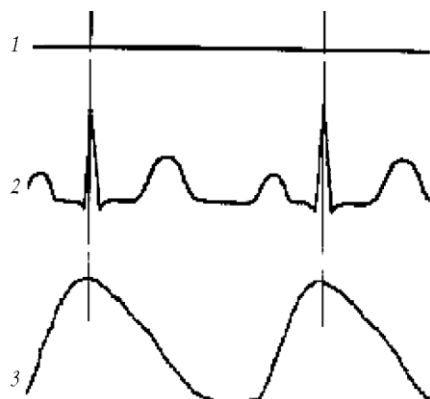


Рис. 3. Установление факта наличия сердечно-дыхательного синхронизма (схема): 1 — отметка мигания лампы фотостимулятора; 2 — электрокардиограмма; 3 — пневмограмма. Вертикальные линии показывают принцип установления факта синхронизации ритма сердца и дыхания

Синхронизация сердечного и дыхательного ритмов получена у всех практически здоровых людей. Границы и ширина диапазонов синхронизации у лиц различных возрастных групп представлены на рис. 4.

Дальнейший анализ механизмов синхронизации сердечного и дыхательного ритмов был выполнен в экспериментах на собаках. Так как животные не могут произвольно учащать дыхание, использовалось перегревание для вызывания учащенного дыхания (тахипноэ). С этой целью животных помещали в термокамеру при температуре 38 °С. Через 1,0—1,5 ч частота дыхания достигала частоты сердцебиения, и вскоре ритмы дыхания и сердцебиения синхронизировались при частоте около 180 в минуту. Далее в ходе опытов частота дыхания могла увеличиваться или уменьшаться, приводя к синхронному изменению частоты сердцебиения. Диапазон синхронизации частот дыхания и сердцебиения составил 50 синхронных кардиореспираторных циклов в минуту. Перерезка блуждающих нервов приводила к исчезновению синхронизации. Аналогичный эффект наблюдался при введении животному атропина, который нарушает передачу воз-

буждения с окончаний блуждающего нерва на сердце. Таким образом, синхронные с дыханием сокращения сердца явились результатом сигналов, пришедших к сердцу по блуждающим нервам [1].

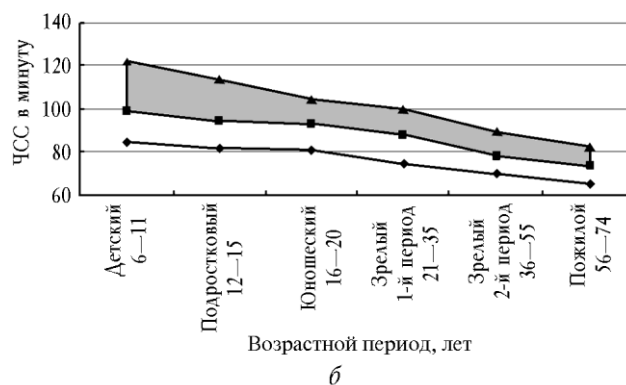
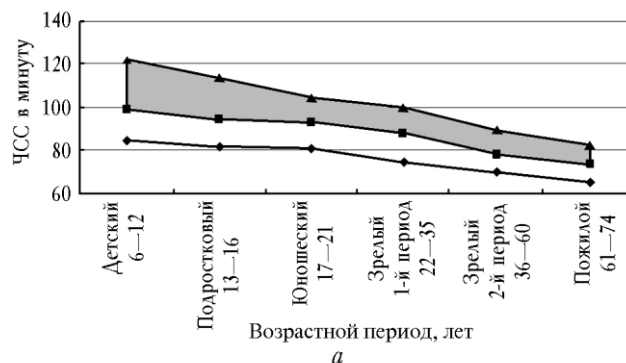


Рис. 4. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у людей: *a* — мужчины; *b* — женщины. Заштрихованная часть — ширина диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов. —♦— исходная ЧСС; —■— минимальная граница сердечно-дыхательного синхронизма; —▲— максимальная граница сердечно-дыхательного синхронизма

Эксперименты на животных [8] и наблюдения на людях [3, 9] показали, что при высокой частоте ритма возбуждения дыхательного центра сердечные эфферентные нейроны в продолговатом мозге вовлекаются в эту ритмику. Сигналы, представляющие собой залпы импульсов, поступают к сердцу по блуждающим нервам и, взаимодействуя со структурами внутрисердечного пейсмекера, вызывают возбуждение в нем в точном соответствии с частотой залпов.

Рассмотренные выше модели синхронизации сердечного и дыхательного ритмов являются лишь способом демонстрации потенциальной возможности

формирования сердечного ритма за счет сигналов (залпов импульсов), возникающих в мозге и идущих к сердцу по блуждающим нервам. В естественных условиях сердечные медуллярные центры имеют свою собственную периодику. Как было продемонстрировано в лаборатории [11], даже после полной деафферентации можно наблюдать генерацию сигналов в центре блуждающего нерва продолговатого мозга в ритме сердечных сокращений. Для этого вызывалась остановка сердца интракоронарным введением хлорида калия. Во время остановки сердца активность нейронов в эфферентных ядрах блуждающего нерва в продолговатом мозге продолжалась еще некоторое время в ритме сокращений сердца до его полной остановки. Так как в этом случае афферентная передача сигналов прекращалась, следует заключить, что активность нейронов отражала собственную автоматию сердечного центра продолговатого мозга. Данные факты служат достойной альтернативой взгляду, согласно которому залпы импульсов, синхронные с сердечным ритмом, регистрируемые в блуждающих нервах, возникают по механизму обратной связи с барорецепторов [16].

Электрофизиологические процессы в синоатриальном узле при воспроизведении сердцем сигналов, поступающих по блуждающим нервам. Синтез описанных выше двух групп фактов, а именно: выраженное расширение области ранней деполяризации в синоатриальном узле при воспроизведении сердцем ритма сигналов, идущих к нему по блуждающему нерву при его искусственной стимуляции, и воспроизведение сердцем ритма сигналов, возникающих в эфферентных структурах продолговатого мозга и поступающих к сердцу по блуждающему нерву (серечно-дыхательный синхронизм у человека и животных), — позволил построить логику последующих экспериментов. В хронических опытах на собаках изучались электрофизиологические процессы в синоатриальном узле. Картирование области синоатриального узла во время хирургического этапа эксперимента (при анестезии) показало, что область ранней деполяризации определяется в одной точке. После выхода животного из наркоза и при его свободном поведении (общение с персоналом, прием пищи и т.д.) область ранней деполяризации расширилась. Принимая во внимание предыдущие наблюдения, было предположено, что эти факты обусловлены выключением (при наркозе) и

включением (при выходе из наркоза) центрального пейсмекера. В целях контроля высказанного предположения животным во время их адаптивного поведения вводили атропин или перерезали предварительно выведенные под кожу блуждающие нервы. Это приводило к уменьшению широкой области ранней деполяризации до одной точки. Выраженное уменьшение области ранней деполяризации в синоатриальном узле у животных было вызвано прекращением проведения сигналов по блуждающим нервам. Аналогичные результаты получены в условиях сердечно-дыхательного синхронизма, вызванного термотахипноэ. Во время синхронизма область ранней деполяризации в синоатриальном узле резко увеличивалась, а когда блуждающие нервы перерезались (или вводился атропин), уменьшалась до одной точки.

Картирование области синоатриального узла при становлении центрального ритмовождения у человека полностью воспроизводит явления, которые были получены в хронических экспериментах на животных. На рис. 5 представлены результаты картирования области синоатриального узла у человека, перенесшего кардиохирургическую операцию. Картирование, выполненное непосредственно во время операции, выявило, что область ранней деполяризации ограничивается единичным фокусом (рис. 5,а). Через сутки после операции область ранней деполяризации охватывала площадь между двумя электродами (рис. 5,б), спустя двое суток утром — тремя (рис. 5,в), днем — пятью (рис. 5,г) и вечером — шестью электродами (рис. 5,д). Эти факты демонстрировали включение центрального ритмовождения. Описанная динамика области ранней деполяризации коррелировала с улучшением общего состояния пациента и восстановлением возможности установления сердечно-дыхательного синхронизма при дыхании в такт миганию лампочки фотостимулятора.

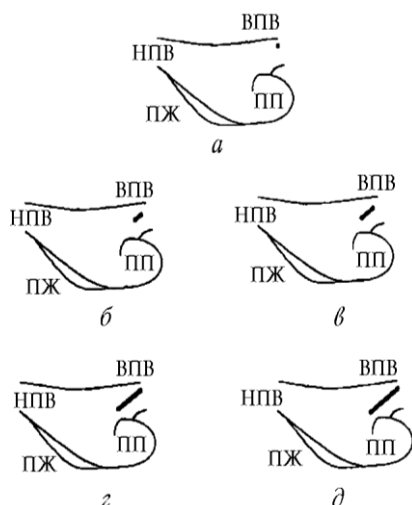


Рис. 5. Динамика очага ранней деполаризации в синоатриальном узле у человека: *a* — во время операции (при наркозе); *б* — через сутки после операции; *в* — вторые сутки (утро); *г* — вторые сутки (день); *д* — вторые сутки (вечер). ПП — правое предсердие; НПВ — нижняя полая вена; ВПВ — верхняя полая вена; ПЖ — правый желудочек

Заключение

Совокупность представленных фактов демонстрирует существование генератора ритма в центральной нервной системе наряду с генератором сердечного ритма в самом сердце. Внутрисердечный генератор является жизнеобеспечивающим фактором, который поддерживает насосную функцию сердца тогда, когда центральная нервная система находится в состоянии глубокого торможения. Центральный генератор обеспечивает адаптивные реакции сердца в естественных условиях. Возможность сердца воспроизводить центральный ритм основывается на специфичности электрофизиологических процессов во внутрисердечном пейсмекере. Интеграция двух иерархических уровней ритмогенеза обеспечивает надежность и функциональное совершенство системы генерации ритма сердца в целостном организме.

Литература

1. Зубков А.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1936. № 1. С. 73.
2. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Дашковский А.И., Шапиро С.В. // Докл. Акад. наук СССР. 1985. № 283. С. 738.
3. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Потягайло Е.Г., Похотько А.Г. // Успехи физиол. наук. 2003. № 34. С. 89.
4. Покровский В.М., Абушкевич В.Г., Федунова Л.В. // Докл. Акад. наук. 1996. № 349. С. 418.
5. Покровский В.М., Боброва М.А. // Физиол. журн. (Украина). 1986. № 32. С. 98.
6. Покровский В.М., Шейх-Заде Ю.Р. // Физиол. журн. СССР. 1980. № 66. Р. 721.
7. Покровский В.М., Шейх-Заде Ю.Р., Кручинин М.В., Урманчеева Т.Г. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1987. № 104. С. 266.
8. Покровский В.М. и др. // Докл. Акад. наук. СССР. 1986. № 287. С. 479.
9. Покровский В.М. и др. // Физиология человека. 2002. № 28. С. 728.
10. Покровский В.М. и др. // Физиол. журн. СССР. 1987. № 73. 1325.
11. Трэмбач А.Б. Нервная регуляция сердечной деятельности / Под ред. В.М. Покровского. Краснодар, 1981. С. 33—42.
12. Barcroft J. Features in the Architecture of Physiological Function. Cambridge: University Press, 1934.
13. Goto K. // J. Phys. Soc. Jpn. 1979. 41. 8.
14. Katona P.G., Paitras J.W., Barnett G.O., Terry B.S. // Am. J. Physiol. 1970. № 218. Р. 1030.
15. Koepchen H.P. // Central Neuron Environment / M.E. Schlafke, H.P. Koepchen, W.R. See Eds. Berlin: Springer-Verlag, 1983. P. 221—237.
16. Kollai M., Koizumi K. // Pflugers Arch. 1989. V. 413. P. 365.
17. Levy M.N., Iano T., Zieske H. // Circ. Res. 1972. № 30. P. 186.
18. Levy M.N., Martin P.J. // Handbook of Physiology / Ed. R.M. Bethesda. Amer. Physiol. Soc., 1979. Sec. 2. P. 581—620.
19. Neural Regulation of the Heart / Ed. W.C. Randall. New York: Oxford University Press, 1977.
20. Noble D. The Initiation of the Heartbeat. 2th ed. Oxford: Clarendon Press, 1979.
21. Pokrovskii V.M. // Heart Lung Circ. 2003. № 12. P. 18.
22. Reid J.V. // Am. Heart. J. 1969. № 78.

Поступила в редакцию 30.08.2005 г.