

УДК 591.112.1

ФИЗИОЛОГИЯ

Академик АН УССР Е. Б. БАБСКИЙ, С. К. САИДКАРИМОВ

ВЛИЯНИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И ОУАБАИНА НА ПОДАВЛЕНИЕ АВТОМАТИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ВОДИТЕЛЕЙ РИТМА СЕРДЦА ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ ВОЗБУЖДЕНИЙ

Как показано в ряде экспериментальных исследований (1-4), электрическая стимуляция желудочков сердца, более частая, чем спонтанная частота сокращений, вызывает подавление автоматии желудочковых водителей ритма. Такое действие электрическая стимуляция оказывает на потенциальные водители ритма и не вызывает полного подавления автоматии синоатриального узла. Поэтому в условиях нормального проведения импульсов в сердце при прекращении электрической стимуляции желудочков последние сразу начинают возбуждаться и сокращаться под влиянием импульсов, генерируемых в синоатриальном узле. При полной же атрио-вентрикулярной блокаде, когда возбуждение миокарда желудочков вызывается импульсами, генерируемыми потенциальными водителями ритма — атриовентрикулярным узлом и волокнами Пуркине, прекращение частой электрической стимуляции желудочков сопровождается временной асистолией. Последняя является результатом того, что электрическая стимуляция приводит к подавлению автоматии желудочковых водителей ритма и требуется некоторое время для восстановления их способности генерировать возбуждения.

Асистолия, наступающая при прекращении электрической стимуляции, аналогична преавтоматической паузе, наблюдаемой при внезапном возникновении полной атриовентрикулярной блокады. Электрическая стимуляция желудочков моделирует то, что происходит в сердце в нормальных условиях их работы при поступлении к ним относительно частых импульсов из синоатриального узла.

Феномен подавления автоматии потенциальных водителей ритма имеет существенно важное физиологическое значение. Он обуславливает то, что при нормальной работе сердца возбуждающие импульсы генерируются только синоатриальным узлом и нет непрерывной парасистолии и политопной экстрасистолии.

В ранее опубликованной работе (5) мы описали действие ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} на интересующий нас феномен подавления автоматии. Увеличение концентрации K^+ или уменьшение Na^+ и Ca^{2+} в растворе, перфузирующем изолированное сердце, приводит к укорочению периода асистолии при прекращении частой электрической стимуляции вследствие подавления автоматии желудочковых водителей ритма (рис. 1, I—III). Напротив, уменьшение концентрации K^+ или увеличение Na^+ и Ca^{2+} вызывает удлинение периода асистолии в результате усиления подавления автоматии водителей ритма желудочков высокой частотой возбуждений. Такое действие ионов K^+ и Na^+ заставило нас предположить, что оно связано с изменениями активного ионного транспорта, с влиянием этих ионов на транспортную, мембранную $K - Na$ -аденозинтрифосфатазу. В связи с этим мы предприняли исследование действия АТФ и ингибитора $K - Na$ -АТФазы — оуабаина.

Методика. Объектом исследования было изолированное по способу Лангендорфа сердце кролика. Перфузия производилась раствором Тирода следующего состава (ммоль/л): $NaCl$ 137, KCl 2,6, $CaCl_2$ 1,8, $NaHCO_3$ 11,9

MgCl₂ 1,0, NaH₂PO₄ 0,4, глюкоза 5,5. Оксигенированный раствор поступал к сердцу под постоянным давлением при температуре 37°. рН всех растворов 7,3.

Регистрировали электрограмму желудочков сердца. Отведение электрических потенциалов производилось посредством фитильковых электродов.

В начале каждого опыта наложением лигатуры на область атриовентрикулярного узла создавали полную атриовентрикулярную блокаду. В течение опыта 3—4 раза производили трехминутную электрическую стиму-

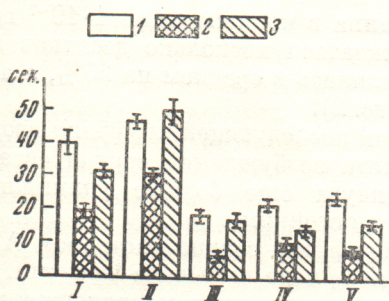


Рис. 1. Влияние на длительность преавтоматической паузы изменения концентрации ионов и АТФ. 1 — длительность асистолии при перфузии сердца раствором Тироде, 2 — то же при действии растворов с измененным ионным составом или АТФ, 3 — то же при последующей перфузии раствором Тироде. I — увеличение вдвое [K⁺]; II — уменьшение вдвое [Na⁺]; III — отсутствие [Ca²⁺]; IV, V — АТФ в концентрации 1·10⁻⁹ (IV) и 1·10⁻³ (V) мол/л

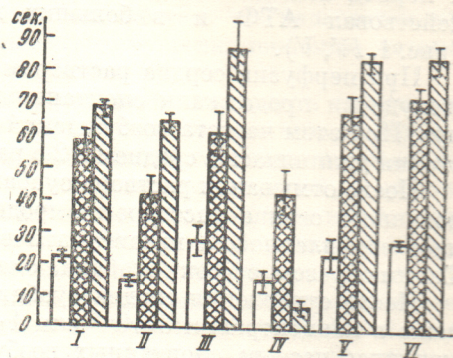


Рис. 2. Влияние на длительность преавтоматической паузы оубаина и последующего изменения концентрации ионов при перфузии сердца раствором Тироде; 1 — длительность асистолии при перфузии сердца раствором Тироде; 2 — то же при перфузии раствором оубаина; 3 — то же при последующей перфузии раствором Тироде (I), раствором с увеличенной вдвое [K⁺] (II), с уменьшенной вдвое [Na⁺] (III); без ионов [Ca²⁺] (IV), раствором АТФ в концентрации 3·10⁻⁵ мол/л (V) и 1·10⁻³ мол/л (VI)

ляцию желудочков частотой, в 2 или 3 раза превышающей собственную частоту возбуждений желудочков перед началом данного периода стимуляции. Длительность отдельного стимула была 2—4 мсек., напряжение 1—4 в. Параметры стимуляции были постоянны в течение всего опыта (кроме ее частоты, которая зависела от частоты спонтанных возбуждений). По прекращении стимуляции возникала преавтоматическая пауза длительностью 13—60 сек. (в среднем 24,7 сек.). Как правило, длительность преавтоматической паузы на протяжении одного опыта не изменялась, если не производилось никаких воздействий на сердце.

После одного-двух контрольных определений длительности асистолии изолированное сердце перфузировали раствором АТФ в концентрации 1·10⁻⁹ — 1·10⁻³ моль/л или раствором оубаина (строфангина Г) в концентрации 1·10⁻⁷ г/мл. Определив изменение длительности периода асистолии под влиянием исследуемого вещества, мы вновь производили перфузию сердца обычным раствором Тироде или же раствором с измененным ионным составом и опять исследовали длительность преавтоматической паузы.

Все данные были статистически обработаны. Определялись средняя частота сердечных сокращений, средняя продолжительность преавтоматической паузы, средняя ошибка средней арифметической, среднее квадратичное отклонение и показатель достоверности результатов по Стьюденту. Достоверность всех полученных результатов была высокой ($P < 0,01$).

Результаты. Данная работа основывается на результатах 45 экспериментов; из них в 15 опытах было исследовано действие АТФ и в 30 опытах — действие оубаина.

При перфузии сердца раствором АТФ в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ мол/л наблюдалось учащение спонтанных возбуждений желудочков в среднем на 39%. Период асистолии после прекращения трехминутной электрической стимуляции укорачивался примерно в 3 раза; в некоторых экспериментах асистолия полностью исчезала и сердце сразу переходило с навязанного ритма на собственный идиовентрикулярный, возбуждаясь с той же частотой, что и до стимуляции. При последующей перфузии раствором Тироде частота спонтанных возбуждений желудочков уменьшалась, а период асистолии после выключения стимулятора удлинялся. Так же действовал АТФ и в больших концентрациях: $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ мол/л (рис. 1, IV, V).

При перфузии сердца раствором оуабаина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл желудочки продолжали спонтанно возбуждаться несколько десятков минут. При этом частота возбуждений замедлялась в среднем на 25%, а асистолия удлинялась в среднем в 2,5 раза (рис. 2).

После отмывания раствора оуабаина при последующей перфузии изолированного сердца раствором Тироде частота возбуждений сердца оставалась замедленной, а преавтоматическая пауза еще больше удлинялась. Таким образом, эффект оуабаина оказывался стойким.

После отравления сердца оуабаином перфузия сердца раствором АТФ даже в концентрации $3 \cdot 10^{-5}$ или $1 \cdot 10^{-3}$ мол/л не вызывала эффекта. Не менялись частота спонтанных возбуждений желудочков и продолжительность преавтоматической паузы после прекращения частой стимуляции (рис. 2, V, VI).

Увеличение концентрации ионов K^+ или уменьшение концентрации ионов Na^+ после отравления сердца оуабаином не вызывали того эффекта, который возникал при действии на нормальное, неотравленное изолированное сердце: не происходило укорочения преавтоматической паузы после прекращения частой электрической стимуляции. Более того, последняя даже удлинялась (рис. 2, II, III). Вместе с тем, эффект удаления ионов Ca^{2+} из раствора — укорочение преавтоматической паузы — сохранялся после отравления сердца оуабаином: преавтоматическая пауза укорачивалась подобно тому, как это наблюдается на неотравленном сердце при недостатке кальция в перфузионном растворе (рис. 2, IV).

Полученные нами данные указывают на важную роль активного ионного транспорта в возникновении асистолии после прекращения электрической стимуляции, следовательно, в подавлении автоматии водителей ритма желудочков высокой частотой возбуждений. Об этом свидетельствует тот факт, что оуабаин — специфический ингибитор $K-Na$ -АТФазы, необходимой для активного транспорта ионов, — удлиняет период асистолии после прекращения электрической стимуляции. Об этом же свидетельствует и то, что АТФ, являющийся стимулятором и источником энергии активного ионного транспорта, укорачивает асистолию желудочков неотравленного изолированного сердца. После же отравления сердца оуабаином АТФ ни в малых, ни в очень больших, имеющих энергетическое значение, концентрациях уже не действует на преавтоматическую паузу. Отсутствие эффекта АТФ после отравления оуабаином объясняется тем, что в условиях ингибирования мембранной АТФазы АТФ не может быть использован и потому не действует.

С изменениями активности $K-Na$ -АТФазы, очевидно, связано и влияние изменения концентрации ионов K^+ и Na^+ на длительность преавтоматической паузы. Известно, что увеличение концентрации K^+ на внешней поверхности клеточной мембраны активизирует $K-Na$ -АТФазу (^{6, 7}), а увеличение концентрации ионов Na^+ на этой же поверхности мембраны угнетает ее активность (^{8, 9}). В соответствии с этим в работе (⁵) мы показали, что увеличение концентрации K^+ в перфузирующем сердце растворе укорачивает преавтоматическую паузу, а увеличение содержания Na^+ оказывает противоположное влияние. Что такой эффект изменения

концентрации ионов K^+ и Na^+ связан с их влиянием на активность транспортной, мембранной, АТФазы, следует из того, что действие этих ионов устраняется оубаином. Наблюдавшееся же извращение ионов K^+ и Na^+ после отравления сердца оубаином, по всей вероятности, объясняется тем, что при этом становится доминирующим их влияние на пассивный ионный транспорт.

Изменения длительности асистолии, вызываемые повышением и понижением концентрации ионов Ca^{2+} в перфузионном растворе, не изменяющиеся после отравления сердца оубаином, не связаны с изменениями активности мембранной АТФазы. Они обусловлены действием этих ионов на другие энзиматические системы или же тем, что недостаток ионов Ca^{2+} способствует, а избыток их препятствует возникновению автоматической активности (10, 11).

Результаты нашего исследования позволяют утверждать наличие связи между активностью мембранной АТФазы и, следовательно, процессами активного ионного транспорта и подавлением автоматии потенциальных водителей ритма сердца высокой частотой возбуждений. В условиях нормальной работы сердца процессы активного и пассивного ионного транспорта сбалансированы. Лишь в таком случае возможна длительная ритмическая работа сердца. Если же к водителям ритма желудочков поступают частые импульсы из расположенных выше очагов автоматии или если на них действует частая электрическая стимуляция, значительно превосходящая частоту их возбуждений, то при этом увеличивается пассивный ионный транспорт, а активный ионный транспорт (натрий-калиевый насос) оказывается недостаточным для восстановления нарушенных и необходимых для возбуждения ионных градиентов по обе стороны возбудимой мембраны. Это и является причиной нарушения способности спонтанно генерировать импульсы желудочковыми водителями ритма, причиной подавления их автоматии.

Институт нормальной и патологической
физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
22 XII 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Е. Б. Бабский, Л. С. Ульянинский, И. Л. Кошарская, ДАН, 150, № 1, 203 (1963). ² Е. Б. Бабский, Л. С. Ульянинский, ДАН, 159, № 5, 1187 (1964). ³ Они же, Вестн. АМН СССР, 23, № 2, 23 (1968). ⁴ M. S. Spach, E. M. Scarpelli, Circulation Res., 10, 197 (1962). ⁵ Е. Б. Бабский, Л. С. Ульянинский, С. К. Саидкаримов, ДАН, 183, № 1, 234 (1968). ⁶ J. M. Glynn, J. Physiol. (London), 160, 18P (1962). ⁷ R. Whittam, Biochem. J., 84, 110 (1962). ⁸ R. Whittam, M. E. Ager, Biochim. et biophys. acta, 65, 383 (1962). ⁹ H. J. Schatzmann, Biochim. et biophys. acta, 94, 89 (1965). ¹⁰ P. Müller, Helv. physiol. pharmacol. acta, 23, № 1, 38 (1965). ¹¹ Е. Б. Бабский, В. А. Макарычев, С. Ю. Бердяев, ДАН, в печати.