

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

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА НА ПОДАВЛЕНИЕ АВТОМАТИИ ВОДИТЕЛЕЙ РИТМА ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ ВОЗБУЖДЕНИЙ

На основании опытов с воздействием на сердце оуабаина, угнетающего мембранную Na-K АТФазу, АТФ и ионов K^+ и Na^+ мы пришли к заключению, что подавление автоматии водителей ритма желудочков при частой электрической стимуляции зависит от состояния активного ионного транспорта (¹). При высокой частоте возбуждений, значительно превышающей частоту спонтанно генерируемых импульсов, активный ионный транспорт («натрий-калиевый насос») оказывается недостаточным для восстановления нарушенных ионных градиентов по обе стороны возбудимой мембраны. Это и является, по нашему мнению, причиной асистолии — преавтоматической паузы, наступающей после прекращения частой электрической стимуляции, или в момент возникновения полной атриовентрикулярной блокады.

В связи с тем, что активный ионный транспорт происходит за счет энергии, поставляемой процессами обмена веществ, возникла задача исследовать влияние выключения отдельных звеньев энергетического метаболизма на феномен подавления автоматии. Для этого мы определяли изменения длительности преавтоматической паузы после отравления сердца моноацетатом, угнетающим гликолиз на стадии образования фосфотриоз, 2,4-динитрофенолом, разобщающим анаэробное и окислительное фосфорилирование, цианидом калия и азидом натрия, угнетающими окислительные процессы.

Методика. Объектами экспериментов были изолированные по способу Лангендорфа сердца кроликов. В начале каждого опыта наложением лигатуры создавалась полная атриовентрикулярная блокада. Регистрировалась электрограмма желудочков. Подавление автоматии достигалось электрической стимуляцией, частота которой в 2 или в 3 раза превосходила частоту спонтанных возбуждений желудочков сердца. Длительность асистолии после прекращения трехминутной стимуляции служила показателем подавления автоматии. В общем методика и ход опытов соответствовали описанным ранее (^{1, 2}).

Ингибиторы энергетического обмена применялись в следующих концентрациях (ммол/л): моноацетат 0,012; 2,4-динитрофенол — 0,012; цианид калия 0,2; азид натрия 0,15. При перфузии изолированного сердца растворами этих веществ в указанных концентрациях в течение нескольких десятков минут сохранялась ритмическая электрическая активность желудочков.

Результаты опытов. Действие моноацетата исследовалось в 52 опытах (рис. 1А). При перфузии сердца раствором этого вещества происходило замедление спонтанных возбуждений желудочков в среднем на 36,1% (достоверность различия частоты сокращений до и после перфузии моноацетатом $P < 0,001$), преавтоматическая пауза при этом удлинялась в 2,2 раза ($P < 0,001$). Эффект моноацетата оказывался стойким: при перфузии раствором Тироде отравленного моноацетатом сердца частота спонтанных возбуждений еще более замедлялась, а преавтоматическая пауза еще больше удлинялась.

Эффект моноацетата устранялся при перфузии сердца раствором пирувата натрия в концентрации 2 ммол/л: учащался ритм возбуждений сердца и укорачивалась преавтоматическая пауза. Действие моноацетата устранялось также перфузией изолированного сердца раствором АТФ в концентрации $3 \cdot 10^{-5}$ мол/л: замедленная под влиянием моноацетата частота спонтанных возбуждений увеличивалась, а удлиненная преавтоматическая пауза укорачивалась и становилась меньше наблюдавшейся в начале опыта.

Действие 2,4-динитрофенола исследовалось в 37 опытах (рис. 1Б). При перфузии изолированного сердца раствором этого вещества спонтанные

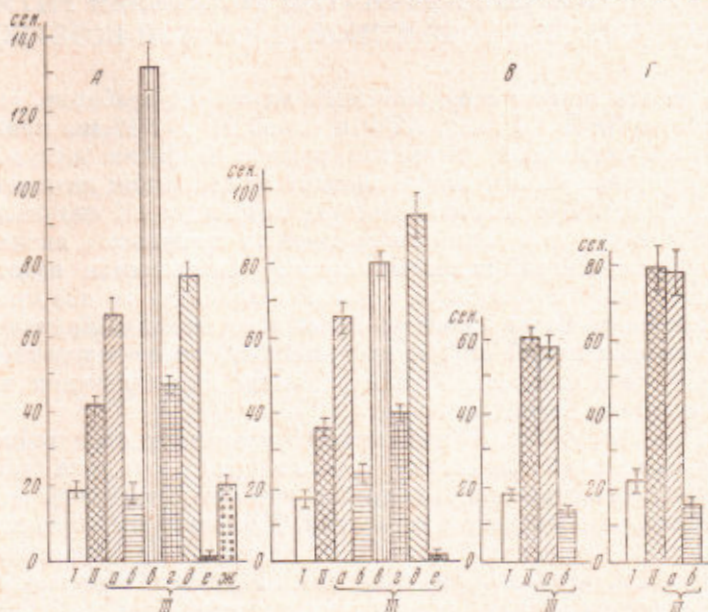


Рис. 1. Длительность асистолии после прекращения частой электрической стимуляции: I — при перфузии сердца раствором Тироде; II — при перфузии раствором моноацетата (А), динитрофенола (Б), цианида калия (В) или азиды натрия (Г) и III — при последующей перфузии раствором Тироде (а) или раствором АТФ (б), или раствором с увеличенной в 2 раза концентрацией ионов K^+ (в), или с уменьшенной в 2 раза концентрацией ионов Na^+ (г), или с увеличенной в 4 раза концентрацией ионов Ca^{2+} (д), или раствором, не содержащим ионов Ca^{2+} (е), или раствором пирувата (ж)

возбуждения желудочков замедлялись в среднем на 32,5% ($P < 0,001$), а преавтоматическая пауза удлинялась в 2,1 раза ($P < 0,001$). Эффект отравления сердца не исчезал и даже нарастал при последующей перфузии сердца обычным раствором Тироде.

При воздействии на отравленное сердце раствором АТФ в концентрации $4 \cdot 10^{-4}$ мол/л происходило небольшое учащение спонтанных возбуждений желудочков сердца, а преавтоматическая пауза, хотя и не достигала исходной длительности, но укорачивалась в среднем в 1,42 раза ($P < 0,01$).

Под влиянием как моноацетата, так и 2,4-динитрофенола изменялись эффекты увеличенной в 2 раза концентрации ионов K^+ и уменьшенной в 2 раза концентрации ионов Na^+ ($NaCl$ заменялся эквимолярным количеством сахарозы в перфузирующем сердце растворе). Как было показано ранее (2), при этих воздействиях на неотравленное сердце значительно уменьшается длительность асистолии при прекращении электрической стимуляции. После же отравления сердца моноацетатом или 2,4-динит-

рофенолом период асистолии не только не укорачивался, но еще более удлинялся (под влиянием увеличения концентрации ионов K^+ преавтоматическая пауза часто удлинялась более чем в 2 раза).

При перфузии сердца, предварительно отравленного моноиоацетатом или 2,4-динитрофенолом, раствором Тироде, лишенным ионов K^+ , при электрической стимуляции желудочков сердца возникала их фибрилляция.

После перфузии изолированного сердца раствором моноиоацетата или 2,4-динитрофенола изменения концентрации ионов Ca^{2+} оказывали на длительность преавтоматической паузы такое же влияние, какое они вызывают на неотравленном сердце. Перфузия раствора, в котором была в 4 раза увеличена концентрация ионов Ca^{2+} , приводила к удлинению периода асистолии желудочков после прекращения частой электрической стимуляции. Перфузия же раствора, не содержащего ионов Ca^{2+} , вызывала укорочение или даже исчезновение периода асистолии.

Действие цианида калия исследовалось в 16 опытах (рис. 1B). Под влиянием этого вещества частота спонтанных возбуждений желудочков замедлялась в среднем на 21% ($P < 0,002$). Преавтоматическая же пауза желудочков удлинялась в среднем в 3,3 раза ($P < 0,001$). После замены раствора цианида, перфузирующего сердца, обычным раствором Тироде преавтоматическая пауза несколько укорачивалась.

Влияние азиды натрия исследовано в 6 опытах (рис. 1Г). Частота спонтанных возбуждений желудочков уменьшалась в среднем на 19% ($P < 0,05$). Преавтоматическая пауза желудочков удлинялась в среднем в 3,5 раза ($P < 0,001$). Перфузия сердца, отравленного азидом натрия, обычным раствором Тироде приводила лишь к небольшому укорочению преавтоматической паузы.

Если на отравленное цианидом калия или азидом натрия изолированное сердце мы действовали раствором АТФ в концентрации $3 \cdot 10^{-5}$ мол/л, то наблюдалось учащение спонтанных возбуждений и укорочение длительности асистолии, наступавшей при прекращении электрической стимуляции. Под влиянием АТФ эта асистолия часто становилась менее продолжительной, чем она была до отравления сердца.

Обсуждение результатов. Как следует из экспериментальных данных настоящей работы, все примененные нами ингибиторы энергетического обмена резко удлиняют период асистолии желудочков после прекращения частой электрической стимуляции. Следовательно, все они усиливают возникающее под влиянием частых возбуждений подавление автоматов водителей ритма желудочков. Это может быть объяснено, в соответствии с заключением, сделанным на основании результатов опытов с воздействием на сердце оубаином и АТФ (1), тем, что ингибиторы энергетического метаболизма угнетают процессы активного ионного транспорта и тем самым препятствуют восстановлению необходимых для возбуждения ионных градиентов.

Независимо от того, какие звенья цепи процессов обмена веществ они угнетают, все исследованные нами ингибиторы: и моноиоацетат, и 2,4-динитрофенол, и цианид калия, и азид натрия подавляют ресинтез АТФ, являющейся донатором энергии, необходимой для работы натрий-калиевого насоса. Этим, по нашему мнению, объясняется наблюдаемое при действии на сердце перечисленных ингибиторов удлинение преавтоматической паузы и, следовательно, усиление подавления автоматов водителей ритма желудочков. Именно на такой механизм действия ингибиторов энергетического обмена указывает тот факт, что перфузия сердца раствором АТФ в относительно высокой концентрации ($3 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ мол/л) укорачивает резко удлиненную преавтоматическую паузу желудочков сердца, отравленного моноиоацетатом или 2-4-динитрофенолом, или цианидом калия, или азидом натрия.

На специфический характер действия моноиоацетата указывает то, что перфузия изолированного сердца раствором пирувата устраняет выз-

важные ингибитором гликолиза изменения состояния водителей ритма желудочков. Как отмечено выше, под влиянием пирувата учащаются спонтанные возбуждения желудочков и укорачивается период асистолии после прекращения частой электрической стимуляции.

Следует остановиться на результатах опытов, в которых отравленное моноиодацетатом или 2,4-динитрофенолом сердце перфузировали растворами с измененной концентрацией ионов K^+ , Na^+ или Ca^{2+} . Увеличение концентрации ионов K^+ или уменьшение концентрации ионов Na^+ в перфузионном растворе вызывает укорочение преавтоматической паузы, следовательно, уменьшение подавления автоматии водителей ритма желудочков нормального сердца. Это мы объяснили ранее (¹) тем, что такие изменения концентрации ионов в растворе, омывающем мышечные волокна сердца, активируют мембранную АТФазу и таким образом способствуют процессам активного ионного транспорта. Такой механизм действия увеличения K^+ или уменьшения Na^+ доказывается тем, что после отравления сердца оубаином эти изменения концентрации ионов уже не оказывают своего обычного влияния на длительность преавтоматической паузы. Равным образом, повышение в 2 раза концентрации ионов K^+ или понижение в 2 раза концентрации ионов Na^+ не оказывает влияния или даже вызывает противоположное обычному действие на длительность преавтоматической паузы после отравления сердца моноиодацетатом или динитрофенолом: преавтоматическая пауза после прекращения электрической стимуляции не укорачивается, а еще более удлиняется при указанных изменениях концентраций этих ионов. Возможно, что это объясняется угнетением под влиянием моноиодацетата и динитрофенола АТФазы, которая уже не активируется изменениями концентрации ионов K^+ или Na^+ .

Изменения концентрации ионов Ca^{2+} в перфузионном растворе продолжают и после отравления сердца моноиодацетатом или 2,4-динитрофенолом оказывать такое же влияние на длительность преавтоматической паузы, какое они оказывают на длительность асистолии желудочков нормального сердца. При перфузии сердца растворами этих ингибиторов увеличение концентрации Ca^{2+} вызывает удлинение преавтоматической паузы, а исключение Ca^{2+} из раствора приводит к ее укорочению или даже исчезновению. Это может быть объяснено непосредственным влиянием ионов Ca^{2+} на процессы пассивного ионного транспорта, связанные с возникновением медленной диастолической деполяризации в волокнах-водителях ритма желудочков (^{3, 4}).

Полученные нами экспериментальные данные дают, таким образом, подтверждение представлению о том, что подавление автоматии потенциальных водителей ритма сердца, вызываемое частой электрической стимуляцией, обусловлено относительно малой, свойственной им интенсивностью активного ионного транспорта, не обеспечивающего восстановления нарушенных при частых возбуждениях градиентов концентрации ионов K^+ и Na^+ по обе стороны клеточной мембраны.

Заслуживает внимания тот факт, что ингибиторы энергетического обмена, а также оубаин, нарушающие работу натрий-калиевого насоса, вызывают замедление спонтанных возбуждений желудочков сердца. Это мы рассматриваем как выражение закономерной связи между интенсивностью активного ионного транспорта и частотой возбуждений, генерируемых водителями ритма желудочков сердца.

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
6 IV 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Е. Б. Бабский, С. К. Саидкаримов, ДАН, 191, № 6, 1420 (1970). ² Е. Б. Бабский, Л. С. Ульянинский, С. К. Саидкаримов, ДАН, 183, № 1, 234 (1968). ³ P. Muller, *Helv. physiol. et pharmacol. acta*, 94, 89 (1965). ⁴ Е. Б. Бабский, В. А. Макарычев, С. Ю. Бердяев, ДАН, 195, № 2 (1970).