

Академик АН УССР Е. Б. БАБСКИЙ, Е. А. ДОНСКИХ

О ПРОТИВОПОЛОЖНОМ ХАРАКТЕРЕ ДЕЙСТВИЯ ИОНОВ МАРГАНЦА И НИКЕЛЯ НА ПОТЕНЦИАЛЫ ДЕЙСТВИЯ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ВОЛОКОН

Характерной особенностью потенциалов действия (п.д.) миокардиальных волокон является большая их продолжительность вследствие наличия так называемого плато п.д. Выяснение природы ионных токов, обуславливающих эту особенность электрической активности волокон миокарда, является предметом многих исследований.

В последние годы появилось много данных, указывающих на то, что причиной возникновения плато п.д. в мышечных волокнах сердца является медленный входящий ионный ток через мембрану. Этот медленный ионный ток совместно с быстрым натриевым током участвует в формировании конечной фазы быстрой деполяризации (фаза 0, по классификации Гофмана и Крейнфилда (¹)). Доказательства существования двух

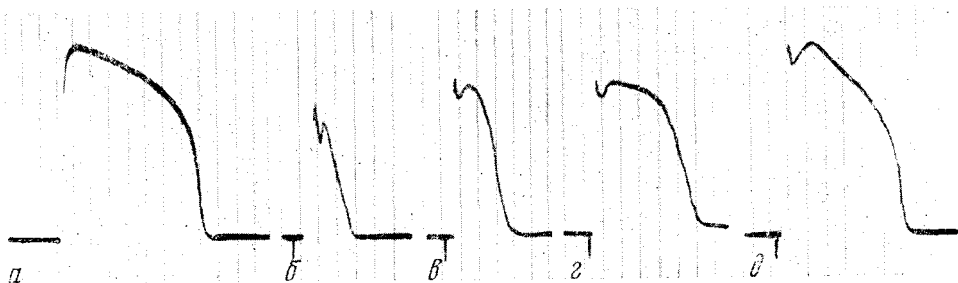


Рис. 1. Влияние на потенциалы действия волокон миокарда желудочка лягушки раствора Рингера, содержащего $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в концентрации 8 ммол/л. а — п.д., записанный, когда миокардиальные волокна находились в нормальном растворе Рингера; б, в, г, д — п.д. в ответ на пороговое и постепенно увеличиваемые раздражения после погружения препарата в раствор MnCl_2 . Калибровка: по вертикали 13 мм — 50 мВ; отметка времени 0,1 сек.

разных — быстрого и медленного — входящих ионных токов через мембрану миокардиальных волокон дают опыты с воздействием тетродотоксина и ионов марганца (²⁻⁷). При действии на мышечные волокна предсердий и желудочка лягушки и волокна желудочков сердца крыс, морских свинок, кроликов и овец тетродотоксина, являющегося специфическим блокатором быстрого натриевого тока, уменьшается начальная часть быстрой деполяризации, но не происходит значительного изменения относительно медленной ее части и плато п.д. При действии же ионов Mn^{2+} уменьшается амплитуда конечной части быстрой деполяризации и укорачивается плато п.д. Убедительные данные о роли в формировании п.д. миокардиальных волокон двух входящих токов с разной кинетикой — быстрого и медленного — получены с помощью методики фиксации напряжения на мембране (^{2, 6-11}). Вначале предполагалось, что медленный, блокируемый ионами Mn^{2+} , ток обусловлен прохождением через мембрану ионов Ca^{2+} (^{2, 12, 13}). В дальнейшем получены

веские данные в пользу того, что медленный входящий ионный ток связан с движением ионов Na^+ и Ca^{2+} . При наличии во внешней среде миокардиальных волокон и ионов Na^+ , и ионов Ca^{2+} медленный ток обусловлен движением и тех, и других ионов. При отсутствии в среде ионов Na^+ он является чисто кальциевым, а при отсутствии ионов Ca^{2+} он является чисто натриевым (⁴⁻⁸). Специфическим блокатором этого медленного входящего натрий-кальциевого тока («медленного канала») являются ионы Mn^{2+} .

В предыдущих исследованиях мы показали, что при воздействии на миокард желудочка лягушки ионов Ni^{2+} происходит увеличение конечной части фазы быстрой деполяризации и удлинение во много раз плато п.д. (¹⁴). Вызываемые ионами Ni^{2+} эффекты, таким образом, противоположны возникающим под влиянием ионов Mn^{2+} . В связи с этим нами было высказано предположение, что ионы Ni^{2+} активируют медленный натрий-кальциевый канал. Эти данные побудили нас провести специальное исследование взаимодействия ионов Mn^{2+} и Ni^{2+} .

Методика. Опыты проводились на полосках (длиной 3–5 мм и шириной 1–2 мм) миокарда желудочка лягушки. Потенциалы действия регистрировались с помощью стеклянных микроэлектродов с диаметром кончика 0,5–0,8 μ . Методика их изготовления и регистрации электрической активности не отличалась от общепринятой (¹⁴). Исследуемый препарат находился в растворе Рингера следующего состава в ммол/л: NaCl 110,8; KCl 2,5; CaCl_2 1,8; NaHCO_3 2,4. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ использовались в концентрациях 8–10 ммол/л. pH растворов был 7,3–7,4. Для раздражения полоски миокарда применялись стимулы прямоугольной формы от электронного стимулятора напряжением от 0,5 до 6 в и длительностью 1–5 мсек.

Результаты исследования. В первой части нашего исследования мы проследили в 14 опытах динамику изменений п.д. под влиянием воздействия на миокардиальные волокна ионов Mn^{2+} . Наблюдаемые при воздействии этих ионов изменения электрической активности можно разделить на 3 последовательные стадии. В первую стадию п.д. несколько удлинены. Так как такой эффект очень кратковременен (иногда он длится всего 2–3 мин.), то он может оказаться незамеченным исследователем. Механизм изменения ионной проницаемости мембраны при удлинении п.д. под влиянием ионов Mn^{2+} нам неясен.

Во вторую стадию действия ионов Mn^{2+} п.д. укорачивается при раздражениях, близких к пороговым, а амплитуда п.д. в фазу быстрой деполяризации уменьшается (рис. 1б). Укорочение п.д. происходит за счет уменьшения длительности или даже полного исчезновения плато. Нередко на записи п.д. можно видеть его расщепление: фаза быстрой реполяризации отделена выемкой от плато. При усилении раздражений в эту стадию действия ионов Mn^{2+} п.д. постепенно удлиняются, достигая при относительно сильных раздражениях примерно той же длительности, которая наблюдалась до воздействия ионов Mn^{2+} . Амплитуда п.д. при этом увеличивается. Влияние усиления раздражения, действующего на миокард во вторую стадию действия ионов Mn^{2+} , иллюстрируется рис. 1б, в, г, д и рис. 2.

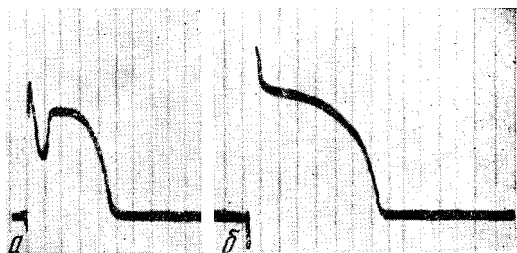


Рис. 2. Потенциалы действия волокон миокарда, находящегося в растворе, содержащем 10 ммол/л $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, в ответ на раздражения, близкое к пороговому (а) и увеличенное в 1,5 раза по сравнению с пороговым (б). Калибровка: по вертикали 11 мм — 50 мв; отметка времени 0,1 сек.

Расщепление п.д. при усилении стимулов в некоторых опытах сохранялось (рис. 1), а в других исчезало (рис. 2).

Третья стадия действия ионов Mn^{2+} характеризуется резким укорочением п.д. и отсутствием плато, независимо от силы раздражения. Уже во вторую, и особенно в третью стадии, происходит значительное понижение возбудимости миокарда, порог раздражения прогрессивно возрастает.

В полном согласии с литературными данными, эффекты, наблюдаемые во вторую и третью стадии действия ионов Mn^{2+} , могут быть объяснены блокированием медленного натрий-кальциевого тока («медленного канала»). Так, расщепление п.д., при котором фаза быстрой деполяриза-

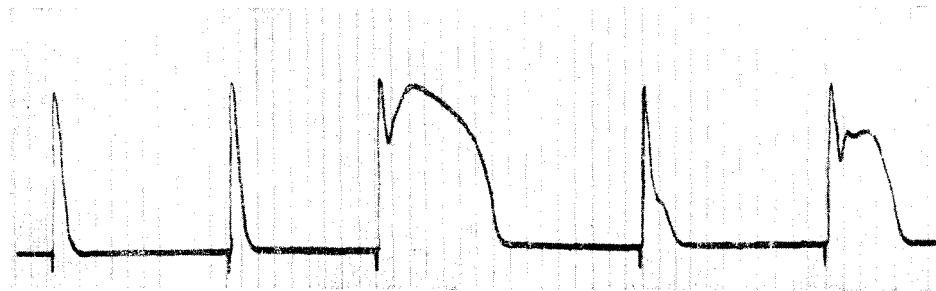


Рис. 3. Потенциалы действия волокон миокарда, находящегося в растворе, содержащем 10 ммол/л $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, в ответ на 5 стимулов одинаковой силы. Калибровка: по вертикали 12 мм — 50 мв; отметка времени 0,1 сек.

ции отделена во времени от плато п.д., объясняется частичным блокированием медленного ионного тока. Это приводит к тому, что активация проводимости медленного натрий-кальциевого канала начинается с некоторой задержкой.

Заслуживает внимания отмеченный нами выше факт, впервые наблюдавшийся Гото и Бруксом (¹⁵), градуального удлинения и увеличения амплитуды п.д. при усилении раздражений во вторую стадию действия ионов Mn^{2+} . Это говорит о том, что в данную стадию действия ионов Mn^{2+} медленный натрий-кальциевый ток происходит не в согласии с законом «все или ничего».

Плато п.д. появляется в ответ на сильное раздражение, близкий же к порогу стимул вызывает только пик п.д.

При частичном блокировании ионами Mn^{2+} медленного натрий-кальциевого тока может происходить при ритмических раздражениях периодическое восстановление этого медленного тока. В таком случае в ответ на ритмические стимулы одинаковой силы время от времени возникали п.д., различающиеся по форме и длительности (рис. 3).

Во второй части этой нашей работы мы исследовали влияние на миокард ионов Ni^{2+} после предварительного воздействия на него ионами Mn^{2+} или же влияние ионов Mn^{2+} после предварительного воздействия ионами Ni^{2+} . Для этой цели мы добавляли к содержавшему один из этих ионов раствору Рингера, в который была погружена полоска миокарда, другие исследованные нами ионы и прослеживали изменения амплитуды, длительности и формы п.д. В каждом из наших опытов применялись эквивалентные концентрации хлористого марганца и хлористого никеля.

При добавлении $NiCl_2$ к действующему на миокард раствору Рингера, содержащему $MnCl_2$, происходило увеличение длительности п.д. Укороченный под влиянием ионов Mn^{2+} п.д. во много раз удлинялся за счет восстановления плато, продолжительность которого превосходила имеющуюся до воздействия на миокард ионов Mn^{2+} . Амплитуда п.д. возрастала, расщепление п.д. исчезало, порог раздражения снижался, хотя и не

достигал исходного. Наблюдавшиеся нами явления иллюстрирует рис. 4, на котором представлены записи п.д. миокардиальных волокон, находившихся в растворе, содержащем ионы Mn^{2+} , до (а) и после того, как к этому раствору были добавлены ионы Ni^{2+} (б).

В тех опытах, в которых вначале полоску миокарда подвергали действию ионов Ni^{2+} , а затем ионов Mn^{2+} , резко удлиненные п.д. несколько укорачивались. При этом, несмотря на воздействие ионов Mn^{2+} , длительность п.д. в 2—3 раза превышала ту, которая наблюдалась в начале опыта, когда препарат находился в обычном растворе Рингера. Вместе с тем, под влиянием $MnCl_2$ порог раздражения значительно возрастал.

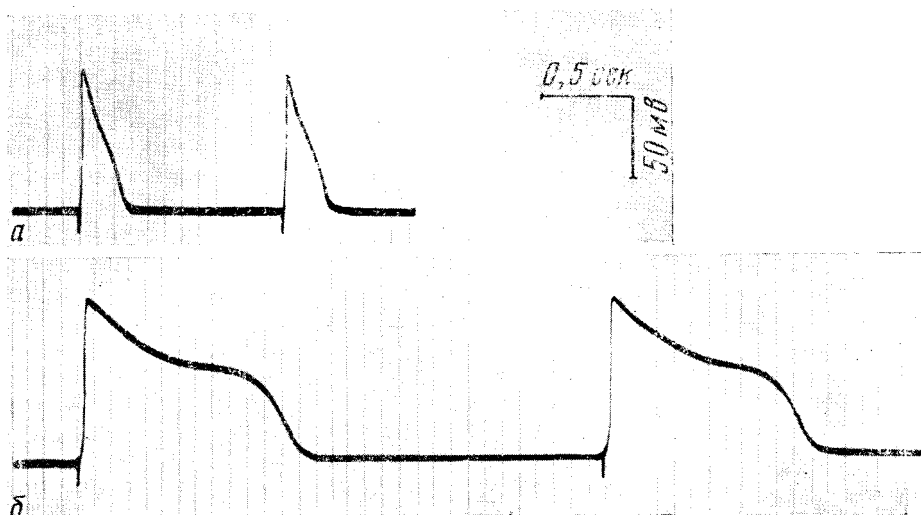


Рис. 4. Влияние ионов Ni^{2+} на эффекты ионов Mn^{2+} . а — п.д., записанные после воздействия на миокард раствора 10 ммол/л $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, б — то же после добавления в этот раствор 10 ммол/л $NiCl_2 \cdot 6H_2O$

Полученные нами факты свидетельствуют о том, что ионы Mn^{2+} и ионы Ni^{2+} в отношении их влияния на проводимость медленного натрий-кальциевого канала в мембране миокардиальных волокон являются антагонистами. Ионы Ni^{2+} активируют медленный натрий-кальциевый ток, блокируемый ионами Mn^{2+} . Это и является причиной возрастания амплитуды конечной части фазы быстрой деполяризации и значительного удлинения плато п.д. миокардиальных волокон. Таким образом, подтверждается предположение, высказанное нами ранее, о механизме действия ионов Ni^{2+} на сердечные волокна.

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
17 III 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Б. Гоффман, П. Крейнфилд. Электрофизиология сердца, М., 1962.
- ² S. Nagiwaга, S. Nakajima, Science, 149, 1254 (1965). ³ Idem., J. Gen. Physiol., 49, 743 (1966).
- ⁴ E. Coreaboeuf, G. Vassort, C. R., 264, 1072 (1967).
- ⁵ Idem., J. Electrocardiology, 1, 19 (1968).
- ⁶ O. Rougier, G. Vassort et al., Pflügers Arch., 308, 91 (1969).
- ⁷ D. Garnier, O. Rougier et al., Pflügers Arch., 313, 321 (1969).
- ⁸ D. Mascher, K. Peper, Pflügers Arch., 307, 190 (1969).
- ⁹ R. Ochi, Pflügers Arch., 316, 81 (1970).
- ¹⁰ M. Vitek, W. Trautwein, Pflügers Arch., 323, 204 (1971).
- ¹¹ A. Besseau, Y. M. Gargouil, J. Physiol. (London), 204, 95P (1969).
- ¹² R. Niedergerke, R. K. Orkand, J. Physiol. (London), 184, 291 (1966).
- ¹³ H. Reuter, Pflügers Arch., 287, 357 (1966).
- ¹⁴ Е. Б. Бабский, Е. А. Донских, ДАН, 178, 248 (1968).
- ¹⁵ M. Goto, Ch. McBrooks, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 131, 1427 (1969).