

М. Е. РАЙСКИНА, Н. А. ОНИЩЕНКО, Б. Н. ФЕЛЬД, Д. А. АКЕЛЕНЕ

## ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ИОННОГО РАВНОВЕСИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭКТОПИЧЕСКИХ ВОЗБУЖДЕНИЙ СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ АДРЕНАЛИНА

Литературные данные показывают, что, с одной стороны, адреналин провоцирует возникновение аритмий и фибрилляции желудочков и предсердий [8, 13, 14, 16, 18, 25], а с другой — может предупреждать развитие этих нарушений ритма сердца [9, 15, 21, 23]. В ряде работ [2, 23] отмечены оба типа действия адреналина на ритмическую активность сердца.

Аналогично двум типам действия адреналина на ритмическую активность обнаружено два типа действия его на вне- и внутриклеточное ионное равновесие.

По одним данным [10, 22, 24], адреналин усиливает поступление К в клетку, а Na — из клетки во внеклеточное пространство; по другим данным [1, 17, 20] — адреналин оказывает повреждающее действие на миокардиальные клетки, что выражается в усилении транспорта ионов в соответствии с их концентрационными градиентами, т. е. К—из клетки, а Na—в клетку.

В связи с тем, что в основе нарушений ритмической деятельности сердца лежат изменения ионных градиентов между клеткой и внеклеточной средой, задача настоящей работы—в опытах с одновременной регистрацией активности важнейших ионов миокарда и электрической активности выяснить особенности нарушения ионного равновесия, способствующие возникновению эктопических возбуждений.

*Методика.* Опыты проводились на собаках, наркотизированных смесью уретана и хлоралозы. Грудная клетка вскрывалась по средней линии, и животные переводились на искусственное дыхание атмосферным воздухом (контролем адекватности дыхания служило содержание  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе, регистрируемое на аппарате ГУФ-2). Перикард широко рассекался и на передней поверхности сердца в области левого и правого желудочков укреплялись датчики для регистрации электрической и ионной активности сердца.

Электрическая активность изучалась с помощью отведения электродом-присоской монофазного потенциала действия [6].

Изучение активности К, Na, H и Cl осуществлялось потенциометрическим методом с использованием селективных стеклянных и металлических электродов [3—5].

В связи с тем, что рК-электрод во внеклеточной среде миокарда не

является достаточно специфичным и реагирует не только на ионы К, но и Na, для динамической компенсации Na ошибки рК-электрода производилось предварительное вычисление коэффициента коррекции рК-электрода и последующее использование аналогового сумматора в электронной схеме измерительного прибора.

Одновременная регистрация активности указанных ионов осуществлялась без взаимных помех и наводок на приборе «Ионограф», разработанном в содружестве с ЦКБ АМН СССР. Каждый стеклянный или металлический селективный электрод, вшитый в сердце, и выносной каломельный электрод, электролитический контакт которого с измеряемой средой осуществлялся с помощью агар-агарового, максимально приближенного моста, присоединяли к измерительному блоку «Ионографа». Ко второму измерительному блоку подключались два каломельных электрода. Так называемый контрольный потенциал, регистрируемый этой парой электродов, служил показателем степени влияния электрической активности сердца на измеряемый селективным электродом потенциал.

Адреналин вводили внутривенно в течение 30 сек. в дозе 10  $\gamma$ /кг веса животного.

*Результаты опытов и их обсуждение.* В связи с тем, что действие адреналина проявляется в первые минуты после инъекции, анализ электрической и ионной активности ограничивался первыми 3—5 мин.

На рис. 1 представлены схема и средние данные об изменениях характеристик монофазного потенциала действия (ПД) после введения адреналина. Длительность ПД сначала увеличивается, несмотря на уменьшение длительности сердечного цикла. Из этого следует, что диастола укорачивается и состояние возбуждения занимает большую часть сердечного цикла. В последующем соотношения становятся обратными: длительность ПД укорачивается, тогда как длительность цикла удлиняется. В этом случае основную часть цикла занимали следовый потенциал и диастола.

Анализ изменений ПД показал, что начальное увеличение его длительности происходит за счет длительности фазы «плато», а последующее укорочение — за счет фазы конечной реполяризации. Амплитуда и скорость деполяризации ПД в первые 30 сек. действия адреналина увеличивались, а затем уменьшались.

Динамика изменений рН, рNa, рК, рСl и контрольного потенциала в левом желудочке сердца собаки после внутривенного введения адреналина в дозе 10  $\gamma$ /кг, полученная в одном из опытов, представлена на рис. 2. Из рисунка видно, что непосредственно после введения повышается рН, рNa, рК и снижается рСl в течение нескольких минут, сменяясь в дальнейшем, в периоде последействия адреналина, противоположной динамикой.

Изменения в рН, рNa, рК и рСl сразу после введения адреналина были во всех опытах однотипными. Однако в фазе последействия в одних опытах рК снижался и наблюдался сдвиг рН в щелочную сторону, в других отмечалось повышение рК и снижение рН, т. е. закисление среды.

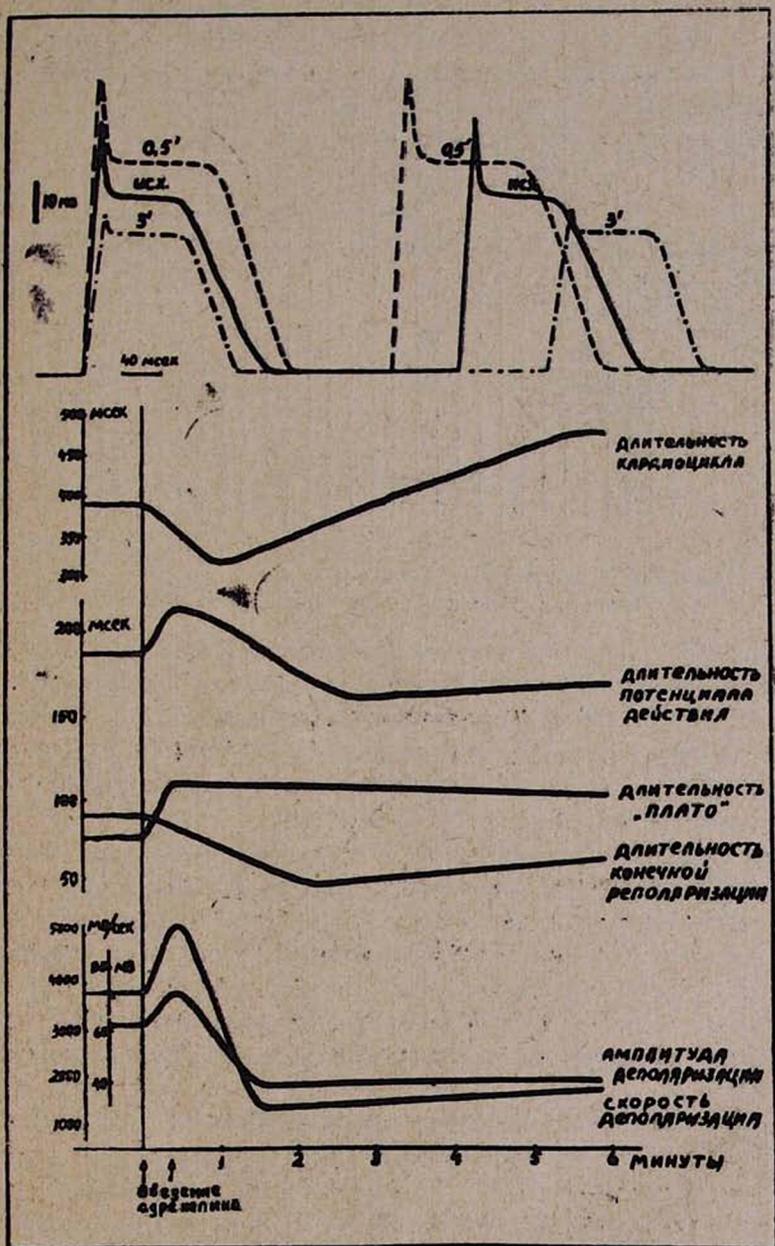


Рис. 1. Схематическое изображение изменений монофазного потенциала действия при введении адреналина.

Наблюдавшееся защелачивание под влиянием адреналина получает объяснение в сопутствующих изменениях окислительно-восстановительного потенциала (ОВП), который снижается в первой фазе действия адреналина [7]. При снижении ОВП в результате перехода окислительно-восстановительных ферментов из окисленной в восстановленную форму в клетке в связи с тем, что восстановленные формы связывают боль-

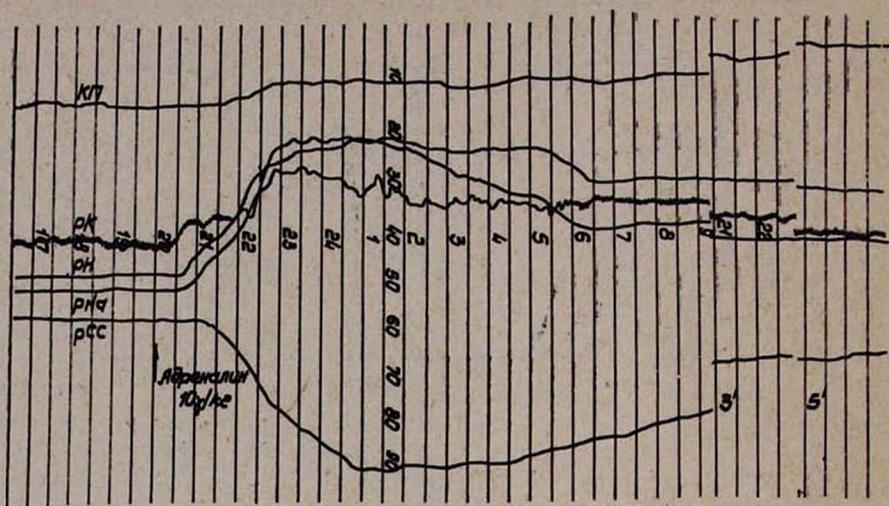


Рис. 2. Динамика изменений рН, рNa, рК, рCl и контрольного потенциала в сердце после введения адреналина в дозе 10  $\mu$ г/кг.

ше ионов  $H^+$  чем окисленные, возникает дефицит  $H^+$  ионов. Этот дефицит покрывается за счет движения  $H$  ионов из внеклеточной среды, в результате чего рН ее повышается. Следствием этого, как мы предполагали, должно было явиться высвобождение и выход  $K$  из клетки и поступление в нее ионов  $Na$ . Между тем, нами было обнаружено поступление в клетку не только ионов  $Na^+$ , но и  $K^+$ .

Два типа изменений рН и рК в фазе последействия мы связываем с тем, что изменения ОВП в этой фазе также различны в разных опытах. После начального снижения ОВП в одних опытах повышался, а в других — продолжал снижаться. Обнаруженное снижение концентрации  $K^+$  во внеклеточном пространстве в период действия адреналина явилось для нас неожиданным и не получило пока удовлетворительного объяснения, но полностью соответствует обнаруженным нами изменениям ПД.

Отмеченные изменения монофазного потенциала при введении адреналина с точки зрения ионной теории возбуждения могут получить следующее объяснение.

Первоначальное усиление входа натрия в клетку способствует увеличению скорости деполяризации. Продолжающийся вход их приводит затем к очень быстрому снижению скорости деполяризации, так как наступает выравнивание  $Na$  концентрационного градиента.

Установлено [12], что длительность фазы «плато» зависит от скорости вхождения  $Cl^-$ . Отмеченное нами замедление поступления  $Cl^-$  в клетку может объяснить увеличение длительности фазы «плато». Укорочение фазы быстрой реполяризации и появление следового потенциала свидетельствуют, по-видимому, о торможении выхода ионов  $K^+$  из клетки, что и было обнаружено в наших опытах.

Таким образом, первой особенностью действия адреналина является затягивание периода входа С1 в клетку и выхода К из клетки; с этим, по-видимому, связано вызываемое им удлинение фазы реполяризации. В части опытов фаза реполяризации значительно затягивалась и занимала почти всю диастолу. В некоторых случаях реполяризация приобретала ступенчатый характер, образуя «второе плато» (рис. 3).

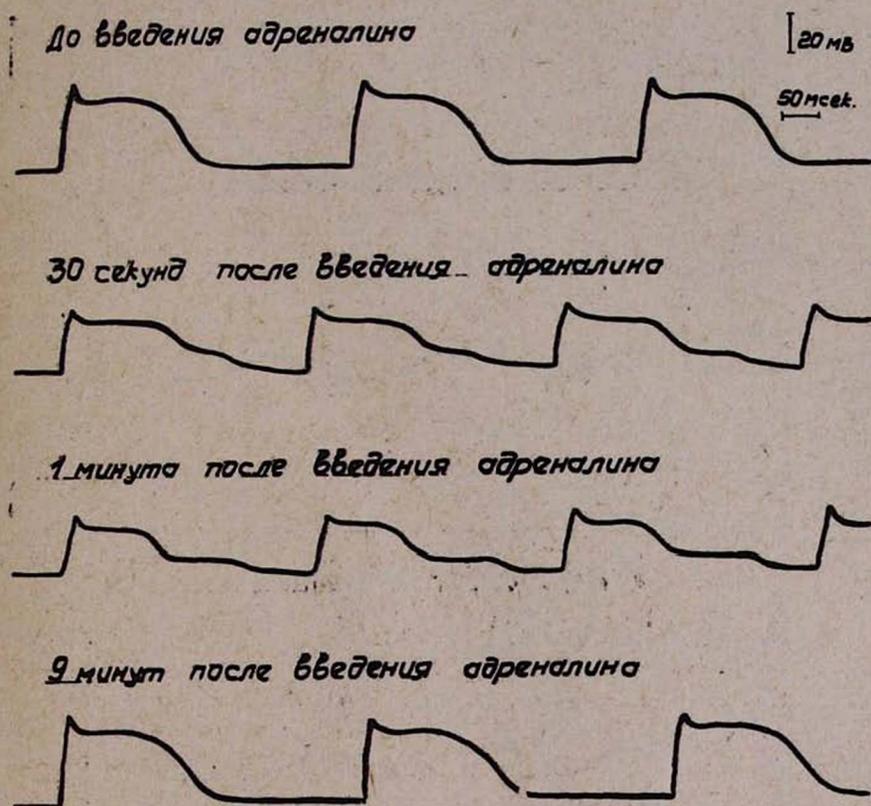


Рис. 3. Изменение фазы «плато» и конечной реполяризации монофазного потенциала действия при введении адреналина.

Второй особенностью действия адреналина является вызываемое им после кратковременного ускорения замедление фазы деполяризации, связанное с входением Na в клетку и снижением вне- и внутриклеточного Na-градиента. Преждевременное входение Na в клетку вызывает, по-видимому, появление фазы медленной деполяризации, характерной для водителей ритма.

Возникновение медленной деполяризации видно на рис. 4, на котором представлены ЭКГ и потенциалы действия правого и левого желудочков сердца до введения адреналина, через 40 и 45 сек. после его введения. Появление желудочкового ритма сопряжено с возникновением медленной деполяризации в левом желудочке. Однако в момент, когда источником возбуждения становились суправентрикулярные отделы

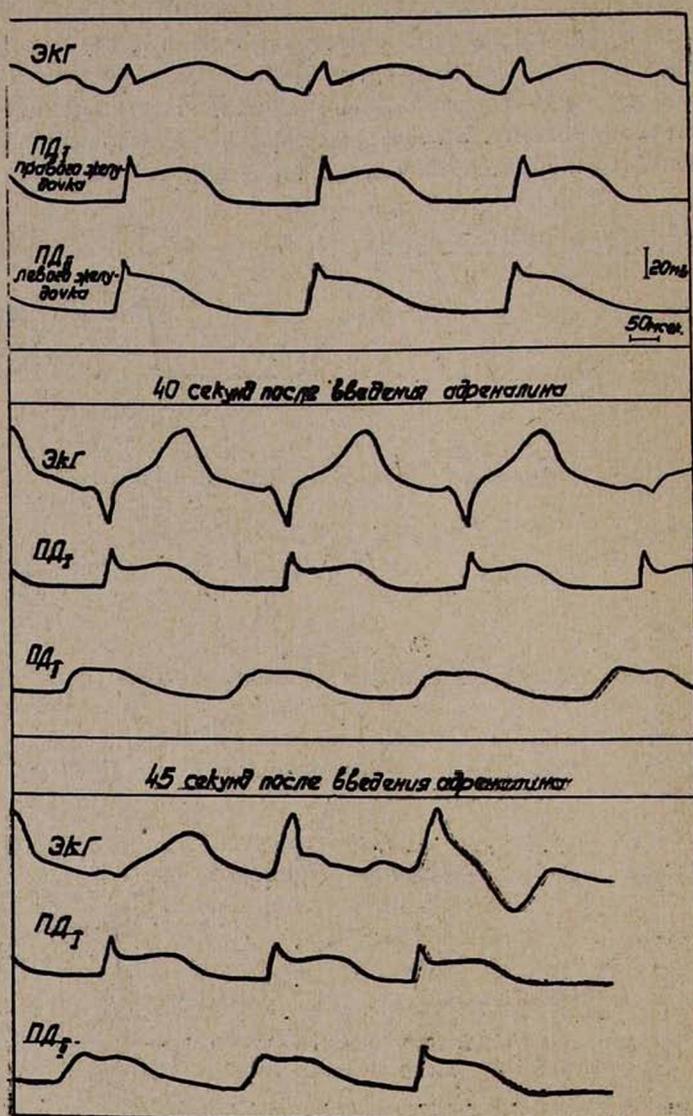


Рис. 4. Замедление скорости деполяризации в области источника экстрасистолического возбуждения.

сердца, медленная деполяризация исчезала. Следует отметить, что источником гетеротопного ритма всегда являлся левый желудочек.

Было обнаружено также, что в пределах левого желудочка локализация водителя ритма не оставалась постоянной и наблюдалось его перемещение из одного участка в другой, выражающееся чередованием в каждом сердечном цикле последовательности возбуждения под 4 электродами-присосками, расположенными на поверхности левого желудочка сердца (рис. 5). Верхняя запись представляет собой ЭКГ во II стандартном отведении. Первые 3 потенциала действия зарегистрированы из об-

ласти левого желудочка, а 4—из области правого. Расположение электродов представлено на схеме. Треугольником и сплошным кольцом отмечена область, возбуждающаяся первой при синусном ритме до введения адреналина. При возникновении желудочкового ритма после введения адреналина последовательность возбуждения отдельных участков сердца меняется: вначале источник возбуждения располагается в левом желудочке ближе ко второму электроду, затем его локализация меняется от цикла к циклу, располагаясь то в области третьего, то в области первого электрода.

В периоде последействия адреналина при восстановлении синусного ритма восстанавливалась исходная последовательность возбуждения этих участков поверхности левого желудочка.

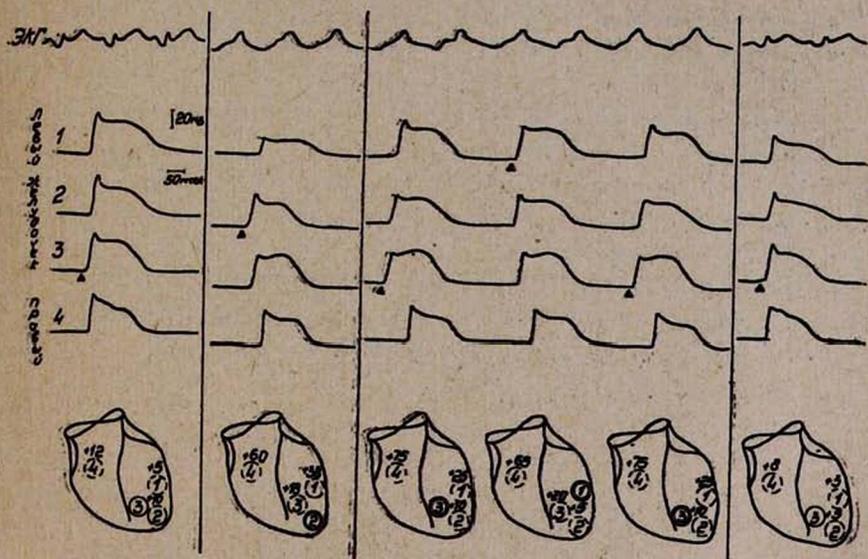


Рис. 5. Миграция путей распределения возбуждения при экстрасистолии, вызванной введенным адреналином.

Из этих наблюдений следует, что формирование эктопических очагов происходит в левом желудочке и источник их мигрирует.

Полученные результаты позволяют объяснить как аритмический, так и противоритмический эффект адреналина. Способность его вызывать преждевременное входение  $\text{Na}$  в клетку и связанную с этим медленную деполяризацию может лежать в основе вызываемой им желудочковой экстрасистолии и тахисистолии. С другой стороны, вызываемый адреналином в первый момент действия вход  $\text{K}$  в клетку в условиях, способствующих выходу  $\text{K}$ , таких, как гипоксия, инфаркт миокарда, может оказывать антиаритмический эффект.

Приведенные материалы, как нам кажется, объясняют большие противоречия в оценке действия катехоламинов на сердце.

Մ. Ե. ՌԱՅՍԿԻՆԱ, Ն. Յ. ՕՆԻՇՇԵՆՔՈ, Բ. Ն. ՖԵԼԴ, Դ. Ա. ԱԿԵԼԵՆԵ

ԱՆԻՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ ԻՈՆԱՅԻՆ ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՈՒՄԻ ԹՅԱՆ  
ԽԱՆՏՄԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ, ՍՐՏՈՒՄ ԳՐԴԻՌԵՆԵՐ ԱՌԱՋԱՑՆԵԼՈՒ ՄԵՋ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքի նպատակն է միոկարդի կարևորագույն իոնների և սրտի էլեկտրական ակտիվության միաժամանակ ուսումնասիրությունը պարզել իոնային հավասարակշռության խախտման առանձնահատկությունները, սրտում էքտոպիկ դրդիոններ առաջացնելու մեջ:

Էլեկտրական ակտիվությունն ուսումնասիրվել է պոտենցիալ մոնոֆազ ազդեցության էլեկտրոդով: K, Na, H և Cl-ի ակտիվությունը ստուգվել է պոտենցիոմետրիկ մեթոդով, սելեկտիվ, ապակյա և մետաղական էլեկտրոդների օգտագործմամբ:

Ստացված արդյունքները հնարավոր են դարձրել բացատրելու ադրենալինի առիթմիկ և հակաառիթմիկ էֆեկտը:

Ադրենալինի ընդունակությամբ Na-ին վաղաժամ ներհրելը բջիջի մեջ և դանդաղեցնելը դեպոլյարիզացիայի փուլը, բացատրում է փոքրբային էքստրաստիստոլայի առաջացումը:

Ադրենալինի ներգործությունը K-ին ներհրելու բջիջի մեջ այնպիսի սլայմաններում, որոնք նպաստում են նրա արտաբջջային բջիջ, ինչպիսիք են հիպոքսիան և միոկարդի ինֆարկտը ապացուցում են, որ ադրենալինը կարող է ունենալ հակաառիթմիկ ազդեցություն:

M. E. RAISKINA, N. A. ONISHTCHENKO, B. N. FELD, D. A. AKELENE

## THE IMPORTANCE OF IONIC DISEQUILIBRIUM IN ECTOPIC EXCITATION OF THE HEART UNDER THE INFLUENCE OF ADRENALINE

### S u m m a r y

The purpose of this study is to record simultaneously in experiments the activity of the most important ions of myocardium and the electrical activity of the heart, aiming to elucidate the feature of ion disequilibrium which produces ectopic excitation.

The electrical activity has been studied by recording the monophasic action potential with an electrode-sucker. The activity of  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $H^+$  and  $Cl^-$  has been studied by means of potentiometry using selective glass and metallic electrodes.

The results explain the arrhythmic and antiarrhythmic effect of adrenaline. The slow depolarization in consequence of premature penetration of  $Na^+$  into the cell lies on the basis of ventricular extrasystoles provoked by adrenaline. On the other hand adrenaline may show antiar-

rhythmic effect in the first stage of its action promoting entry of  $K^+$  into the cell in conditions helping its exit, such as hypoxia and myocardial infarction.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова К. М. Архив патологии, 1961, 23, 11, 11.
2. Лоога Р. Ю., Куль М. М., Лоога Л. К. Физиолог. журн. СССР, 1965, 51, 5, 564—571.
3. Онищенко Н. А., Колтунов Ю. Б., Дюлдзе В. А., Расторгуев Б. П., Райскина М. Е. Биофизика, 1965, 10, 4, 645—651.
4. Онищенко Н. А., Саруханова Э. П., Расторгуев Б. П., Кантере В. М. Биофизика, 1967, 12, 3, 470—476.
5. Расторгуев Б. П., Райскина М. Е., Онищенко Н. А. Биофизика, 1965, 10, 3, 495—499.
6. Расторгуев Б. П., Фельд Б. Н., Райскина М. Е. Кардиология, 1968, 8, 4, 98—105.
7. Райскина М. Е., Шаргородский Б. М., Фохт А. С. Кардиология, 1966, 1, 30—34.
8. Alella A., Losano G., Polledao V. Tem. Congr. Mund. Cardiol., IV, Mexico, 1962, 5, 135—140.
9. Brooks Ch. a. a. Excitability of the heart. N. J. a Lond., 1955.
10. Haas H. G., Trautwein W. Nature, 1963, 197, 80—1.
11. Harris A. S., Bisteni A. Am. J. Physiol., 1955, 181, 553—556.
12. Hutter O. F., Noble D. J. Physiol., 1961, 157, 335—350.
13. Koley B. N. a. a. In. J. Physiol. and Allied sci., 1964, 18, 3—4, 108—118.
14. Lengyel L. Acta neuroveget., 1963, 25, 3, 333.
15. Lineuthal, Zoll. Circul., 1963, 27, 1.
16. Maling H. M., Moran N. C. Circul. Res., 1957, 5, 409.
17. Melville K. J. a. a. Fed. Proc., 1955, 14, 369.
18. Moore E. Neil a. a. Circul. Res., 1964, 15, 1, 77—82.
19. Priola Donald V., Randall W. C. Circul. Res., 1964, 15, 6, 463—472.
20. Robertson W. a. a. Am. J. Physiol., 1951, 166, 277.
21. Scherf D. Am. J. Cardiol., 1960, 5, 5, 589—593.
22. Stafford A. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 274—285.
23. Szekeres L. „Pharmac. card. funct“, Praha, Czechol. Med. Press, 1964, 143—148.
24. Waddel A. W. J. Physiol., 1961, 155, 209—220.
25. West T. C. Pharmac. card. funct. Praha, Czechol. Med. Press, 1964, 133—141.