

К. И. ЦИНЦАДЗЕ, Ю. В. ШАПАТАВА

АКТИВНОСТЬ Na^+ , K^+ АТФазы В САРКОЛЕММЕ МЫШЦЫ СЕРДЦА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инфаркт миокарда часто осложняется расстройством ритма сердца и фибрилляцией желудочков, что связывают с электрической нестабильностью миокарда, вызванной расстройством активного транспорта ионов натрия, калия через мембраны сарколеммы [1—14, 17, 18, 20—22, 25].

Целью нашей работы было изучить динамику активности Na^+ , K^+ АТФазы в разных участках миокарда в различные периоды развития инфаркта.

Методика. Опыты проведены на 26 беспородных собаках весом 15—24 кг. До и после наркоза и торакотомии регистрировались: ЭКГ в 12 отведениях, рН и сахар крови, содержание эритроцитов, гемоглобина, РОЭ, лейкоцитов. В контрольной серии опытов под внутривенным этиминал-натриевым наркозом (0,025—0,030 г/кг) и послойной новокаиновой анестезией вскрывались грудная клетка в V межреберьи и перикард при искусственном дыхании, регистрировалось давление в центральном конце общей сонной артерии и синокаротидный рефлекс, по сохранности которого судили об отсутствии травматического шока при торакотомии, а сохранность вышеуказанных параметров крови должна была обеспечить постоянство биохимических показателей миокарда. В I серии опытов перевязывалась передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии в средней трети и через час после этого брались участки миокарда в зоне ишемии и в интактном правом желудочке. В последующих опытных сериях под морфинно-эфирным наркозом производилась торакотомия и накладывалась лигатура на левую коронарную артерию в средней трети. Забивка собак производилась через 3—7 и 21 день после перевязки коронарной артерии под этиминал-натриевым наркозом в условиях, описанных для контрольной серии. Извлекалось сердце, и после перевязки коронарной артерии брались участки интактных правого и левого желудочков зоны ишемии целиком. В других случаях эта зона дифференцировалась и брались участки миокарда в области рубца и околорубцовой ткани отдельно. Дифференциальным центрифугированием выделялась фракция сарколеммы [23], которая обрабатывалась высокомолярным раствором йодистого натрия в течение 18—20 час. при 4°C и в этой фракции определялась активность Na^+ , K^+ АТФазы. Среда инкубации в конечном объеме (2 мл) содержала 0,5—0,9 мг белка, 120 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 5 мМ MgCl_2 и 5 мМ АТФ в 40 мМ трис HCl буфере (рН 7,6—7,8). АТФазную активность измеряли по нарастанию в среде инкубации неорганического фосфора [16]. За Na^+ , K^+ АТФазу принимали разность величин между суммарной и Mg^{++} АТФазой. Определяли концентрацию белка [19].

Результаты опытов и их обсуждение (табл. I). В контрольной серии опытов активность Na^+ , K^+ АТФазы в сарколемме правого и левого желудочка одинаковая, что указывает на однородную интенсивность активного транспорта ионов во всем сердце и лежит в основе электри-

ческой стабильности миокарда. Взятие материала для определения активности транспортной АТФазы производилось при относительно сохраненных физиологических условиях, судя по отсутствию изменения содержания сахара, лейкоцитов, эритроцитов, синокаротидного рефлекса до и после наркоза и торакотомии.

Активность Na^+ , K^+ АТФазы (мкм $\text{P}_n/\text{мг}$ белка/60 мин) в сарколемме мышцы сердца собаки в норме и в различные периоды развития инфаркта миокарда ($\text{M} \pm \text{m}$)

Участки миокарда		n	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6
Н о р м а								
Правый желудочек	$9,67 \pm 1,32$	5						
Левый желудочек	$9,10 \pm 0,93$	5	$< 0,8$					
После перевязки левой коронарной артерии в средней трети								
Через час								
Правый желудочек	$5,75 \pm 1,27$	4	$< 0,5$	$< 0,1$				
Левый желудочек								
зона ишемии	$4,56 \pm 0,56$	4	$< 0,5$	$< 0,01$				
Через 3 дня								
Правый желудочек	$6,58 \pm 0,76$	4		$< 0,1$				
Левый желудочек								
интактный	$5,29 \pm 0,53$	4	$< 0,3$	$< 0,05$				
рубец	$1,27 \pm 0,22$	4		$< 0,001$	$< 0,001$			
околорубцовая								
ткань	$3,34 \pm 0,22$	4		$< 0,001$	$< 0,001$			
зона ишемии	$3,75 \pm 0,37$	4		$< 0,001$	$< 0,02$	$< 0,4$	$< 0,001$	
Через 7 дней								
Правый желудочек	$6,45 \pm 0,46$	5		$< 0,1$				$< 0,9$
Левый желудочек								
интактный	$7,13 \pm 0,60$	3	$0,4$	$< 0,2$				$< 0,1$
рубец	$2,44 \pm 0,38$	5		$< 0,001$	$< 0,001$			$< 0,05$
околорубцовая								
ткань	$4,95 \pm 0,37$	5		$< 0,01$	$< 0,02$		$< 0,01$	$< 0,01$
зона ишемии	$3,06 \pm 0,73$	4		$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,1$		$< 0,5$
Через 21 день								
Правый желудочек	$8,00 \pm 0,74$	8		$< 0,4$				$< 0,2$
Левый желудочек								
интактный	$8,34 \pm 1,39$	5	$< 0,9$	$< 0,9$				$< 0,5$
рубец	$2,88 \pm 0,34$	4		$< 0,001$	$< 0,01$			$< 0,5$
околорубцовая								
ткань	$7,28 \pm 2,19$	4		$< 0,5$	$< 0,7$		$< 0,1$	$< 0,4$
зона ишемии	$7,47 \pm 0,80$	8		$< 0,3$	$< 0,6$	< 1		$< 0,01$

Достоверность различий: P_1 —между правым и левым желудочками, P_2 —в отношении нормы, P_3 —в отношении интактного левого желудочка, P_4 —между околорубцовой зоной и зоной ишемии, P_5 —между рубцом и околорубцовой зоной, P_6 —между соответствующими участками миокарда через 3—7 и 21 день после перевязки коронарной артерии.

При острой ишемии миокарда через час после перевязки левой коронарной артерии активность Na^+ , K^+ АТФазы оказывается резко подавленной (на 50%) лишь в зоне ишемии и сохраняется в интактном правом желудочке. Этот факт был установлен [14] у собак при морфинно-эфирном наркозе, ведущим к брадикардии, на основании чего фон АТФазной активности был ниже, чем при тахикардии, вызванной этаминал-натриевым наркозом. Это объясняется изменениями мембраны сарколеммы, вызванных ишемией, что вызывает изменение аллостерического эффекта фермента и выражается в понижении $V_{\text{макс}}$ при отсутствии изменения кинетических показателей его [24] в отношении гипоксии миокарда и при врожденной миопатии сердца хомяков [15, 24]. Однако АТФазной активности при острой ишемии миокарда у собак не наблюдалось [21]. Как указывают авторы, фракция сарколеммы не обрабатывалась ими йодистым натрием, вследствие чего не удалялся миозиновый комплекс с высокой АТФазной активностью, что создавало впечатление о сохранности АТФазной активности во фракции сарколеммы.

Через 3 дня после перевязки левой коронарной артерии на фоне компенсаторной тахикардии (148 ± 6 уд/мин, $P < 0,001$), гипертензии (156 ± 18 мм рт. ст., $P < 0,05$), лейкоцитоза (11092 ± 648 м.л. мм^3 , $P < 0,01$), повышения РОЭ (17 ± 5 мм в час, $P < 0,001$) развиваются явления электрической нестабильности сердца, что выражается в появлении экстрасистол, элевации ST сегмента в I и грудных отведениях, переходе R на T, депрессии ST сегмента во II и III отведениях, т. е. появляются признаки расстройства метаболизма и реполяризации миокарда. В основе электрической нестабильности при этом лежит неравномерное снижение активности транспортной АТФазы в разных отделах сердца. В правом желудочке имеется лишь тенденция к подавлению активности Na^+ , K^+ АТФазы, в левом интактном желудочке в участке миокарда, взятом вне зоны лигирования артерии, она оказывается подавленной по сравнению с нормой. В зоне ишемии в участке миокарда, взятом в зоне лигированной артерии, она оказывается резко подавленной, как по сравнению с нормой, так и с интактным левым желудочком. Сама зона ишемии не является однородной, а состоит из невозбудимой рубцовой соединительной ткани и относительно сохранившейся околорубцовой ткани миокарда. Поэтому оказалось, что в рубцовой ткани АТФазная активность подавлена настолько резко, что составляет лишь 14% нормы, а в околорубцовой ткани она выше.

Таким образом, в острой стадии инфаркта миокарда интенсивность электрогенного натриевого насоса оказывается неодинаковой в различных участках миокарда, что создает условия для неравномерной реполяризации клеточных мембран и электрической нестабильности сердца.

Через 7 дней после перевязки левой коронарной артерии на фоне нормализации артериального давления (110 ± 9 мм рт. ст., $P < 0,5$), ритма сердца (122 ± 7 уд/мин, $P < 0,3$), РОЭ (9 ± 1 мм в час, $P < 0,8$), снижения лейкоцитоза (10890 ± 1126 м.л. мм^3 , $P < 0,1$) несколько уменьшаются явления электрической нестабильности сердца. При этом нормали-

зуется АТФазная активность в интактных участках левого и правого желудочков, она остается резко подавленной в зоне ишемии, взятой целиком, не только по сравнению с нормой, но и по сравнению с около-рубцовой тканью, активность которой выше, чем в той же зоне, взятой через 3 дня после перевязки коронарной артерии. Активность АТФазы в рубцовой ткани при этом ниже всего (27% нормы), но она оказывается выше по сравнению с 3-дневным сроком наблюдения.

Через 21 день после перевязки левой коронарной артерии при нормализации артериального давления (106 ± 8 мм рт. ст., $P < 0,2$), ритма сердца (90 ± 4 уд/мин, $P < 0,8$), РОЭ (11 ± 3 мм в час, $P < 0,8$), содержания лейкоцитов (9290 ± 1407 в 1 мм^3 , $P < 0,7$) явления электрической нестабильности сердца проходят, нормализуется ЭКГ и восстанавливается активность Na^+ , K^+ АТФазы во всех участках миокарда, кроме рубцовой ткани, где она остается подавленной также, как и у животных исследованных через 7 дней после операции перевязки левой коронарной артерии.

Запаздывание сроков восстановления АТФазной активности [21] до 28 дней после операции перевязки огибающей коронарной артерии, вызывающей поражение меньшей площади миокарда, следует объяснить тем, что во-первых, авторы не обрабатывали фракцию сарколеммы йодистым натрием, не выделяли сравнительно чистую фракцию транспортной АТФазы, а, во-вторых, не учитывали при взятии материала из зоны ишемии наличие в ней рубцовой ткани.

НИИ экспериментальной и клинической терапии
МЗ ГССР, г. Тбилиси

Поступило 26/1 1978 г.

Կ. Ի. ՑԻՆՑԱԶԵ, Յու. Վ. ՇԱՊԱՏՈՎԱ

ՍՐՏԱՄՎԱՆԻ ՍԱՐԿՈԼԵՄԱՅՈՒՄ ԱՅՑ-ազայի ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՍՐՏԱՄՎԱՆԻ ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հաստատված է, որ պահածև զարկերակի վիրակապումից մեկ ժամ, 3 և 7 օր հետո զարգանում է սրտամկանի էլեկտրական անկայունություն, որի հիմքում ընկած է իշեմիայի, ազդի և հարսպիական հյուսվածքի զոնաներում ԱՅՑ-ազայի ակտիվության տարբեր աստիճանը:

K. I. TSINTSADZE, YU. V. SHAPATOVA

Na^+ , K^+ ATPase ACTIVITY IN SARCOLEMMA OF CARDIAC
MYSCLE IN DIFFERENT PERIODS OF DEVELOPMENT OF
EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

S u m m a r y

It is established that an hour 3 and 7 days after bandaging coronary artery, electric instability of myocardium develops, the basis of which are different degrees of Na^+ , K^+ ATPase activity in ischemic zone, zone of cicatrix and in pericardiacal tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астандилов Г. Г., Бабаев В. Р. Бюлл. эксперим. биол., 1977, 4, 486.
2. Болдырев А. А. Усп. биол. химии, 1977, 18, 122.
3. Ленинджер А. Биохимия. М., 1976.
4. Пезнер Л. Основы биоэнергетики. М., 1977.
5. Попова Н. К. Ингибиторы моноаминоксидазы и коронарная недостаточность. Новосибирск, 1970.
6. Разумная Н. М. Кардиология, 1973, 3, 13, 62.
7. Райкина М. Е. Кардиология, 1974, 1, 14, 141.
8. Райкина М. Е., Онищенко Н. А., Шаргородский Б. М., Халимова К. М., Фельд Б. Н., Расторгуев Б. П. Методы прижизненного исследования метаболизма сердца. М., 1970.
9. Тамар Г. Основы сенсорной физиологии, М., 1972.
10. Хочачка Л., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации, М., 1977.
11. Цинцадзе К. И. Сб. трудов института терапии МЗ ГССР, Тбилиси, 1972, 9, 1, 47.
12. Цинцадзе К. И., Шанатава Ю. В. Известия АН ГССР, Тбилиси, серия биол., 1975, 1, 2, 135.
13. Чазов Е. И. Терап. арх., 1977, 4, 3.
14. Шанатава Ю. В. Сб. трудов института терапии МЗ ГССР, Тбилиси, 1973, 10, 2, 101.
15. Balasubramanian V., McNamara D. B., Singh J. N., Dhalla N. S. Canad. J. Physiol. a. Pharmacology, 1973, 51, 7, 504.
16. Fiske C. H., Subbarow Y. J. Biol. chem., 1925, 66, 375.
17. Gudbjarnason S., Puri J., Mathes P. J. Mol. a. Cell. Cardiology, 1970, 2, 253.
18. Kahn M., Hamilton J. T., Manning G. W. Amer. Heart J., 1973, 86, 3, 347.
19. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. chem., 1951, 193, 265.
20. Portius H. J., Repke K. P. Acta biol. med. germ., 1967, 19, 907.
21. Schwartz A., Wood J. M., Allen J. C., Bornet E. P., Entman M. L., Goldstein M. A., Sordahl L. A., Suzuki M., Lewis R. M. Amer. J. Cardiology, 1973, 32, 46.
22. Skou J. C. Physiol. rev., 1965, 45, 596.
23. Stame A. K. B. B. A., 1969, 189, 304.
24. Sulakhe P. B., Dhalla N. S. Exp. a. mol. Pathology, 1973, 18, 100.
25. Viskert A. M., Sharov V. G. J. Mol. a. Cell. Cardiol., 1976, 8, 403.