

Академик АН УССР Е. Б. БАБСКИЙ, В. А. МАКАРЫЧЕВ, Е. Я. РАЙХБАУМ

**ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ
МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН СЕРДЦА ПОД ВЛИЯНИЕМ
АЦЕТИЛХОЛИНА**

Одной из характерных особенностей сердечной мышцы является укорочение длительности потенциалов действия и мышечных сокращений при учащении возникающих в ней возбуждений (1, 2). Нами (3) найдена экспоненциальная зависимость длительности потенциала действия от времени реституции возбудимой мембраны (временем реституции мы называем интервал от окончания фазы регенеративной реполяризации предшествующего сердечного цикла до начала фазы деполяризации следующего за ним цикла). Укорочение длительности потенциалов действия при частых следующих друг за другом возбуждениях обусловлено следовыми изменениями проницаемости возбудимой мембраны мышечных волокон сердца. Для выяснения природы этих следовых изменений необходимо в первую очередь выяснить влияние различных веществ, изменяющих проницаемость клеточных мембран. В этой связи мы и предприняли исследование влияния ацетилхолина на длительность потенциалов действия мышечных волокон сердца при одиночных и повторных раздражениях.

Литературные данные о влиянии ацетилхолина на электрическую и механическую активность мышечных волокон желудочков сердца противоречивы. До недавнего времени считалось, что ацетилхолин действует только на суправентрикулярные отделы сердца, увеличивая калиевую проницаемость и укорачивая потенциалы действия, и не влияет на мышечные волокна желудочков (1, 4). Однако в последние годы накопились экспериментальные данные, свидетельствующие о чувствительности к ацетилхолину миокарда желудочка лягушки (5, 6) и теплокровных животных (7).

Методика. Объектом экспериментов служила спонтанно не сокращавшаяся полоска миокарда желудочка лягушки, помещенная в камеру, заполненную раствором Рингера. Регистрировались потенциалы действия одиночного мышечного волокна посредством внутриклеточных микроэлектродов. Методики отведения потенциалов действия и электрического раздражения миокарда были аналогичны описанным в предыдущем сообщении (3). В ходе опытов определялись длительность первого, вызванного из состояния покоя, потенциала действия (τ_{∞}) и длительность следующего за ним второго потенциала действия (τ_2), вызванного при разных значениях времени реституции. Кроме того, мы определяли время полной реституции, т. е. наименьший интервал, при котором $\tau_2 = \tau_{\infty}$.

Полоска миокарда находилась в растворе Рингера обычного состава (NaCl 110, KCl 2,5, CaCl₂ 1,8, NaHCO₃ 2,4 ммол) или же в лишенном ионов Ca²⁺. Исследовалось действие ацетилхолинхлорида в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл, простигмина и эзерина в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл, атропина в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл, рН растворов поддерживался на уровне 7,3.

Опыты проводились при постоянной температуре 15 или $18 \pm 0,1^{\circ}$. Этот температурный интервал является оптимальным для действия ацетилхолина на миокард лягушки (6).

Было поставлено 23 опыта в осенние и зимние месяцы. Действие ацетилхолина прослеживалось в течение 2—3 час.

Результаты. Действие ацетилхолина на электрическую активность миокарда желудочка лягушки обнаруживалось в наших опытах даже при концентрации его в растворе $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл. Эффект проявлялся в укорочении на 10—15% длительности потенциалов действия. При концентрации ацетилхолина $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл изменения потенциалов действия были весьма значительны. Уже через 3—5 мин. длительность вызванного из состояния покоя потенциала действия (τ_{∞}) укорачивается настолько, что составляет всего 20—30% исходной. При этом меняется форма потенциа-

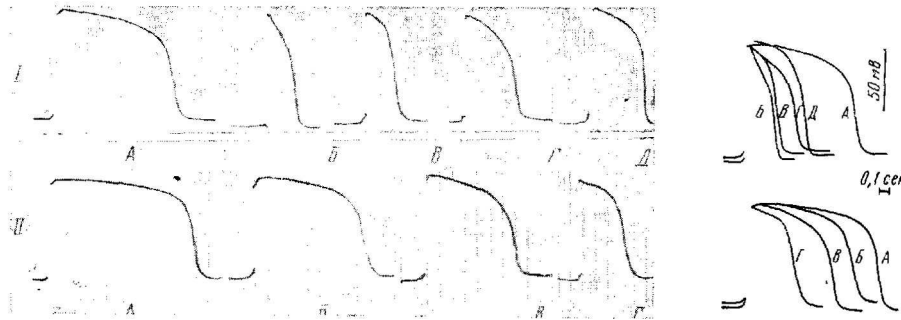


Рис. 1. Влияние ацетилхолина и простиग्мина на первый, вызванный из состояния покоя, потенциал действия волокна миокарда. I — эффект ацетилхолин: А — исходный потенциал, В — через 5 мин., В — через 30 мин., Г — через 60 мин., Д — через 120 мин. воздействия ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл; II — эффект простиग्мина: А — исходный потенциал, В — через 5 мин., В — через 30 мин., Г — через 90 мин. воздействия простиग्мина в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Справа — суперпозиции потенциалов

ла действия: резко укорачивается фаза 2 («плато») и увеличивается скорость деполяризации и реполяризации (рис. 1, I).

Во многих наших опытах при продолжительном действии ацетилхолина первоначальный его эффект ослабевал, и величина τ_{∞} постепенно удлинялась. Так, в 14 опытах через 30 мин. действия ацетилхолина τ_{∞} достигала 30—50% исходного своего значения. Через 1,5—2 часа действия ацетилхолина обнаруживалось дальнейшее удлинение τ_{∞} , которая все же была значительно короче по сравнению с исходной ее величиной.

В 5 опытах резко укороченная под влиянием ацетилхолина τ_{∞} не изменялась затем на протяжении 2 час. Во всех тех случаях, когда при продолжающемся действии ацетилхолина приходило удлинение τ_{∞} , увеличивалась продолжительность фазы 2 потенциала действия.

Можно было полагать, что уменьшение эффекта ацетилхолина во времени связано с его разрушением и, следовательно, уменьшением его концентрации в растворе. Это предположение опровергается следующим опытом: раствор Рингера с ацетилхолином, действие которого на миокард через 2 часа было резко ослаблено, немедленно вызывал при погружении в него другого препарата миокарда столь же резкий эффект, какой был отмечен в начале действия на первый препарат. Очевидно, постепенное уменьшение эффекта, вызываемого ацетилхолином, связано с изменением состояния миокарда. Мы предположили, что причиной ослабления действия ацетилхолина может быть повышение активности ацетилхолинэстеразы в миокарде под влиянием длительного действия ацетилхолина. В пользу этого свидетельствует тот факт, что добавление к раствору ацетилхолина, в который была погружена полоска миокарда, эзерина или простиग्мина (в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл) вызывало вновь такое же укорочение τ_{∞} , какое отмечалось в начале действия ацетилхолина. В дальнейшем ходе

ыта длительность потенциалов действия оставалась неизменной. Наше предположение, что постепенное ослабление эффекта ацетилхолина при длительном его действии на миокард зависит от ацетилхолинэстеразы, подтверждается еще и тем, что при погружении полоски миокарда в раствор ацетилхолина с простигмином происходит немедленное укорочение потенциала действия, который не изменяется затем на протяжении 1—2 час.

Во всех наших экспериментах исследовалось влияние ацетилхолина на зависимость от времени реституции длительности второго, следующего за вызванным из состояния покоя, потенциала действия. Если полоска миокарда находится в обычном растворе Рингера или в том же растворе, но лишенном кальция, τ_2 при уменьшении времени реституции укорачивалась по закону, близкому к экспоненциальному. При коротком времени реститу-

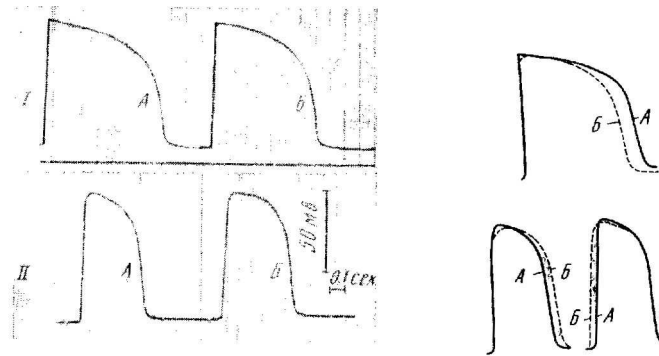


Рис. 2. Соотношения первого (А), вызванного из состояния покоя, и второго (В) потенциалов действия при интервалах между ними короче времени полной реституции. I — два потенциала действия волокна, находящегося в растворе Рингера (справа — суперпозиция этих потенциалов); II — два потенциала действия волокна, находящегося в растворе ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл (справа — суперпозиция этих потенциалов по фазе деполяризации и по фазе реполяризации)

ции τ_2 составляла 70—85% τ_∞ (рис. 2, I). Время полной реституции составляло 1—4 сек. Через 5—10 мин. воздействия ацетилхолина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл, когда τ_∞ очень значительно укорачивалась, время полной реституции уменьшалось, достигая 0,2—0,3 сек. Если второй потенциал мы вызывали через более короткое время, чем время полной реституции, то τ_2 была короче τ_∞ . При продолжающемся действии ацетилхолина, через 1—2 часа, когда τ_∞ удлинялась, τ_2 при очень коротком времени реституции (равном 0,1—0,2 сек.) также была короче τ_∞ . При большем же времени реституции наблюдалось парадоксальное явление: τ_2 становилась больше τ_∞ (рис. 2, II). Превышение τ_2 по сравнению с τ_∞ составляло 0,02—0,12 сек. и было статистически достоверным. Наибольшее увеличение τ_2 отмечалось при времени реституции 0,6—1,5 сек., затем τ_2 укорачивалась, и при времени реституции 3—5 сек. $\tau_2 = \tau_\infty$.

Эффект удлинения второго потенциала действия по сравнению с первым хорошо виден при наложении кривой одного потенциала на кривую другого и совмещении их по фазе деполяризации или реполяризации (рис. 2, II).

Парадоксальное удлинение нескольких следующих друг за другом, вызванных из состояния покоя потенциалов действия мышечных волокон сердца наблюдалось под влиянием ацетилхолина и при ритмических раздражениях. Если интервал между стимулами был таков, что время реституции было больше 0,3 и меньше 3,0 сек., то длительность каждого следую-

шего из 5—6 потенциалов действия была больше предшествующего. Лишь после этого продолжительность потенциалов действия становилась стабильной. Если же время реституции было короче 0,3 сек., то следующие за первым, вызванным из состояния покоя, потенциалы действия укорачивались, и нередко наблюдалась альтернация.

Все отмеченные выше эффекты ацетилхолина полностью снимались атропином.

Эффекты, подобные тем, которые вызывались ацетилхолином, мы наблюдали при погружении полоски миокарда в раствор простигмина в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Уже через 5—10 мин. действия парализатора холинэстеразы τ_{∞} укорачивалась на 20—25%, а через 1—1,5 часа — на 60—75% от исходной ее длительности (рис. 1, II). При этом примерно в течение 1 часа, т. е. до того, как происходило максимально большое укорочение потенциалов действия, отмечалось парадоксальное увеличение τ_2 по сравнению с τ_{∞} . Превышение величины τ_2 было примерно таким же, как и под влиянием ацетилхолина. При ритмических раздражениях полоски миокарда, отравленной простигмином, так же как и под влиянием ацетилхолина, отмечалось прогрессивное удлинение первых, вызванных из состояния покоя, 5—6 потенциалов действия, после чего их длительность стабилизировалась. Все описанные эффекты простигмина снимались атропином: потенциалы действия удлинялись до нормальных величин, и уже не происходило парадоксального удлинения τ_2 по сравнению с τ_{∞} .

При рассмотрении полученных данных необходимо прежде всего отметить сходство действия простигмина с ацетилхолином. Оно может быть объяснено накоплением эндогенного ацетилхолина, т. е. образующегося в мышечных волокнах сердца в результате наносимых на них раздражений⁽⁸⁻¹⁰⁾. Отличием эффектов простигмина от ацетилхолина является то, что последний сразу вызывает весьма значительное укорочение потенциалов действия, эффект же первого нарастает медленно, очевидно вследствие постепенного накопления не разрушающегося холинэстеразой ацетилхолина.

Укорочение потенциалов действия и изменение их формы под влиянием приложенного извне или образующегося в самом миокарде ацетилхолина могут быть обусловлены ускорением наступления реполяризации за счет увеличения калиевой проницаемости мембраны.

Ионный механизм наблюдаемого в определенную фазу действия ацетилхолина парадоксального удлинения второго и следующих за ним потенциалов действия, вызванных из состояния покоя, в данное время не ясен и требует дальнейших исследований.

Институт нормальной и патологической
физиологии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
18 II 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Б. Гоффман, П. Крейнфилд, Электрофизиология сердца, ИЛ, 1962.
² E. Carmeliet, Arch. Intern. Physiol., **63**, 222 (1955). ³ Е. Б. Бабский, Е. Я. Райхбаум, ДАН, **177**, № 3, 736 (1967). ⁴ В. F. Hoffman, E. E. Suckling, Am. J. Physiol., **173**, 312 (1953). ⁵ F. Ware, G. Graham, Am. J. Physiol., **212**, № 2, 451 (1967). ⁶ H. Antoni, T. Rotmann, Pflügers Arch. ges. Physiol., **300**, № 2, 67 (1968). ⁷ W. F. Friedman, K. A. Buccino, E. H. Sonneblick, Circul. Res., **21**, № 5, 573 (1967). ⁸ Г. Берн, Функция химических передатчиков вегетативной нервной системы, ИЛ, 1964. ⁹ В. Hamasaki, Acta Med. (Fukuoka), **36**, 1 (1967). ¹⁰ G. Oibrecht, E. Coraboeuf, G. Le Douavin, J. Physiol. (Paris), **58**, № 4, 577 (1966).