

## БИОХИМИЧЕСКИЕ И БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

М. Е. Райскина, Н. А. Онищенко, Б. М. Шаргородский,  
Б. Н. Фельд, Б. П. Расторгуев

Институт терапии АМН СССР

По современным представлениям в основе фибрилляции желудочков лежат изменения мембранных потенциалов мышечных клеток сердца, которые в свою очередь определяются нарушениями метаболизма миокарда.

Учитывая тесную связь мембранных потенциалов сердца с градиентами концентраций  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в миокарде и последовательную зависимость их от кислотно-основных и окислительно-восстановительных превращений, мы поставили своей задачей изучить динамику всех этих процессов в период, предшествующий фибрилляции желудочков.

С этой целью в нашей лаборатории Б. П. Расторгуевым, Б. М. Шаргородским, Н. А. Онищенко и Б. Н. Фельдом были разработаны методы локального измерения и синхронной непрерывной регистрации *in vivo*, в очаге ишемии и вне его, напряжения кислорода ( $p\text{O}_2$ ), окислительно-восстановительного потенциала (ОВП), pH, pNa и pCl миокарда, синхронно с регистрацией потенциала действия и электрограммы.

При изучении биохимических процессов в сердце, возникающих при закупорке коронарных артерий и сопоставлении их с биоэлектрическими нами был выявлен ряд закономерностей, сущность которых сводится к следующему.

При ограничении кровотока в ишемическом очаге происходит снижение напряжения кислорода. При недостатке  $\text{O}_2$  окисленные формы соединений переходят в восстановленные и ОВП понижается. Восстановленные формы, получая два лишних электрона, приобретают свойства аниона кислоты. В связи с этим они связывают больше  $\text{H}^+$  ионов, чем окисленные,

и в сердце при избытке восстановленных форм возникает дефицит  $H^+$  ионов. Этим объясняется наблюдавшееся нами в первые 5 минут после закупорки повышение рН. Как сопряженные с этой реакцией мы рассматриваем вход  $Na$  и выход  $Cl$  из клетки и обнаруженный рядом авторов выход  $K$  из клетки. Прямым следствием выхода  $K$  является понижение потенциала покоя клетки, замедление скорости деполяризации и укорочение длительности потенциала действия. В свою очередь изменения потенциала покоя и действия клетки обуславливают наблюдавшиеся нами изменения возбудимости в очаге ишемии — увеличение латентного периода ответа, удлинение относительного рефрактерного периода и, что особенно важно — резкое увеличение порога возбуждения в очаге ишемии. В итоге всех этих изменений очаг ишемии становится невозбудимым и в нем начинают формироваться фокусы эктопической активности. Вспышки эктопической активности вызывают сначала единичные экстрасистолы, затем группы и наконец фибрилляцию желудочков.

Таким образом, в механизме возникновения фибрилляции желудочков центральную роль играет нарушение вне-, внутриклеточных ионных потоков, в первую очередь выход  $K$  из клетки во внеклеточную среду. Выход  $K$  из клетки при гипоксии, по-видимому, связан с тем, что в этих условиях уменьшаются силы, удерживающие  $K^+$  в клетке.

Важной составляющей этих сил может являться величина ОВП. Значение скорости снижения ОВП в возникновении фибрилляции желудочков выявилось при анализе его изменений в опытах с фибрилляцией и без фибрилляции желудочков. При небольших различиях в скорости снижения  $pO_2$  в опытах без фибрилляции и с фибрилляцией желудочков имеются значительные различия в скорости падения ОВП. В опытах, закончившихся фибрилляцией желудочков, наблюдается более резкое падение ОВП, чем в тех опытах, которые не были осложнены фибрилляцией. Отсутствие параллелизма в снижении  $pO_2$  и ОВП в опытах с фибрилляцией и без фибрилляции желудочков позволяет сделать вывод, что ограничение притока кислорода, играя ведущую роль в начальной фазе процесса, позднее уступает это место другим факторам, которыми и определяется дальнейшее снижение ОВП. Нам представлялось очень важным выяснить, что это за факторы. Для этого мы обратились к рассмотрению той сложной цепи реакций, которыми определяется окислительно-восстановительный потенциал ткани.

Как известно, окисление органических веществ в ткани складывается из 3 последовательных этапов. 1-й включает серию специфических реакций распада углеводов, белков и жиров и заканчивается образованием ацетил-СоА.

Второй этап, единый для белков, жиров и углеводов, представляет собой цикл Кребса. На этом этапе в ходе превращения ди- и трикарбоновых кислот происходит образование конечного продукта обмена —  $\text{CO}_2$  и последовательное дегидрирование с освобождением атомов водорода.

Третий этап состоит в переносе H-атомов к молекулярному кислороду и в окислении их с образованием второго конечного продукта обмена — воды.

При переносе атомов водорода к кислороду окислительно-восстановительные ферменты — КоI, флавин-фермент и система цитохромов принимая водород восстанавливаются и, передавая его следующему акцептору, вновь окисляются. Последним акцептором водорода в окислительно-восстановительной цепи является кислород, который окисляет его в воде. Тем окислительно-восстановительных превращений получает отражение в соотношении окисленных и восстановленных форм кодегидрогеназы, флавин-фермента и системы цитохромов.

При нормальном течении окислительно-восстановительных процессов между всеми этими системами устанавливается равновесие, которое характеризуется отношением окисленных и восстановленных форм.

В связи с тем, что восстановленная форма отличается от окисленной лишней парой электронов, ОВП ткани будет тем ниже, чем больше количество восстановленных и меньше количество окисленных форм. Иными словами, величина ОВП определяется скоростью отщепления водорода на промежуточных этапах обмена, с одной стороны, и концентрацией кислорода в тканях, с другой. В первые 2—3 минуты после перевязки коронарной артерии, когда снижение ОВП идет параллельно со снижением  $p\text{O}_2$ , очевидно ОВП снижается за счет того, что при быстро возникшем недостатке кислорода в системе окислительно-восстановительных ферментов возникает затор, она переполняется водородом с превращением большей части ферментов в восстановленную форму. Но вот наступает такой момент, когда  $p\text{O}_2$  достигает очень низкого, но стабильного уровня. Начиная с этого момента, ОВП может продолжать снижаться за счет продолжающихся процессов дегидрирования и перехода окисленных форм в восстановленные. Казалось бы, что при невозможности переноса атомов

водорода с окислительно-восстановительных систем на кислород, равновесие реакций на промежуточных этапах обмена должно сдвинуться в сторону образования исходных продуктов. Имеются основания думать, однако, что оно действительно сдвигается, но в противоположную сторону и процессы дегидрирования в очаге инфаркта резко активируются. На вопрос о том, на каком этапе происходит эта активация, ответить нетрудно. Известно, что стереотипной реакцией всех тканей на гипоксию является усиление гликолиза. В условиях гипоксии это малоэффективный, но единственный путь образования энергии. Являясь совершенно бессмысленной в ограниченном ишемическом очаге, который уже через несколько минут асистолит, эта реакция с огромной силой проявляется в очаге будущего инфаркта.

Об усилении гликолиза свидетельствует резкое снижение ОВП системы пировиноградная/молочная кислота уже через 5 минут после перевязки, а также быстрое исчезновение гликогена в очаге ишемии. С помощью гистохимического исследования, выполненного Н. М. Поздюниной удалось показать, что уже через несколько минут после закупорки происходит полное исчезновение гликогена в мышечных волокнах очага ишемии при большом количестве его в здоровой зоне.

При усилении гликолиза ускоряется реакция превращения фосфоглицеринальдегида в фосфоглицериновую кислоту, являющаяся реакцией дегидрирования. Ее активирование увеличивает разрыв между пониженным количеством кислорода и уменьшенным количеством окисленных форм, с одной стороны, и увеличенным количеством свободных Н-атомов и, следовательно, восстановленных форм, с другой. Снижение ОВП в очаге инфаркта идет таким образом как за счет уменьшения окисленных, так и за счет увеличения восстановленных форм ферментов. В этой ситуации мы видим два возможных пути повышения ОВП. Один путь, наиболее естественный, — это повышение концентрации кислорода. Оно могло бы быть достигнуто увеличением коллатерального кровообращения. Это, однако, оказывается невозможным. Показано (Schimmler, 1965), что у собак и особенно у людей при внезапном тромбозе коронарной артерии в первые 8—10 часов коллатеральное кровообращение не удается повысить никакими фармакологическими воздействиями. Неэффективной оказалась и кислородная терапия. Вдыхание  $O_2$  (М. Е. Маршак), повышая  $pO_2$  в здоровой зоне, оставляет без изменений  $pO_2$  в очаге ишемии. Возможно, что лучшие результаты даст терапия кис-

лородом под повышенным давлением. Однако даже при положительном эффекте ее, учитывая сложность оборудования кессонных камер, оказать таким образом своевременную помощь больным инфарктом миокарда вряд ли окажется возможным.

Таким образом, несмотря на всю целесообразность повышения ОВП путем повышения  $pO_2$ , это практически неосуществимо. До сих пор этот путь считался единственным.

Мы предлагаем использовать другой путь. Известно, что величина окислительно-восстановительного потенциала определяется отношением  $ox/red$  и не зависит от абсолютного значения  $ox$  и  $red$ , подобно тому как для нормальной жизнедеятельности важной является величина  $pH$  крови и тканей, а не концентрация щелочи и кислоты.

Учитывая, что величину  $ox$  мы увеличить не можем, для нормализации ОВП нужно уменьшить величину  $red$ . Исходя из того, что ее увеличение связано с усиленным гликолизом и ускорением дегидрирования на этапе фосфоглицериновый альдегид — фосфоглицериновая кислота нужно попытаться заблокировать эту реакцию. Для этой цели может быть использован относительно специфический ингибитор — МИА (моноподацетат). Вещество это токсическое и как лечебное средство не может быть применено. Но для решения вопроса о том, можно ли повысить ОВП путем угнетения гликолиза оно является наиболее подходящим.

В проведенных нами опытах, как и следовало ожидать, введение МИА способствовало сохранению гликогена в мышечных волокнах очага ишемии. Вследствие замедления дегидрирования, как мы полагали, должно было замедлиться снижение ОВП в зоне ишемии. Для оценки происходящих изменений в динамике снижения ОВП был произведен статистический анализ непрерывных кривых. Рассчитывались площади под кривыми, приближенно представляющие собой трапеции. Оказалось, что при одинаковом снижении  $pO_2$  в контрольных опытах и опытах с МИА, наблюдались существенные различия в снижении ОВП. Введение МИА уменьшало падение ОВП в среднем в 3 раза. Менее выражена оказалась фаза понижения  $pH$ , что связано с замедлением образования молочной кислоты в этих условиях, и меньшим было расхождение в изменении  $pCl$  и  $pNa$  — увеличение  $pCl$  и снижение  $pNa$ .

Стабилизация  $pH$  и уменьшение ионных сдвигов, по-видимому, явились причиной обратного развития изменений

потенциала действия (ПД) в очаге ишемии при введении МИА.

В связи с нормализацией ПД, по-видимому, находился другой факт, выявленный в опытах с введением МИА. Среднее время наступления фибрилляции, которое в контрольных опытах составляло 3 минуты, в опытах с введением МИА удлинялось до 12,6 минут.

Полученные данные указывают на значение реакции гликолитической оксидоредукции в развитии ионных сдвигов и изменении мембранных потенциалов, которые лежат в основе возникновения фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда.

\* \*  
\*

## **ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

**К. М. Халимова, М. Е. Райскина**

Институт терапии АМН СССР

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов, в том числе и в исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, изучается роль местных изменений миокарда в возникновении фибрилляции желудочков. Между тем, имеются основания считать, что значительную роль в возникновении фибрилляции желудочков играют нарушения нервной регуляции сердца, связанные с изменениями функции вегетативной нервной системы. Работами ряда авторов (Grant и др., 1949; Badger, 1958; Sharma, 1964; Szekeres, 1964, 1965) показано, что при экспериментальном инфаркте миокарда возникают нарушения в соотношении функций симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

М. Е. Райскиной (1962), К. И. Кульчицким и В. В. Фролькисом (1962) при перевязке коронарной артерии наблюдалось понижение реакции на раздражение симпатических нервов и усиление парасимпатических рефлекторных влияний на