

Г. А. ЕРЗИНА

**ДЕЙСТВИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ НА СЕРДЦЕ,
НАХОДЯЩЕЕСЯ В УСЛОВИЯХ АНАЭРОБИОЗА
И ВЫКЛЮЧЕННОГО ГЛИКОЗА**

(Представлено академиком А. И. Опариным 9 II 1951)

Известно, что аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) является сильным стимулятором сердечной деятельности (¹⁻⁴). В работе (⁵) показано, что АТФ стимулирует деятельность изолированного сердца также после выключения дыхания. Оказалось, что сердце лягушки, доведенное в атмосфере азота до остановки сокращений, вновь возобновляет деятельность после введения в полость желудочка раствора АТФ.

Можно представить себе два основных способа действия введенной в сердце извне АТФ: 1) АТФ усиливает анаэробные процессы обмена, которые доставляют энергию для сокращения сердечной мышцы; 2) АТФ, внесенная в сердце извне, используется сердцем в качестве непосредственного источника энергии для сокращений. Для того чтобы выяснить, какое из этих предположений справедливо, в первую очередь, необходимо было выключить в сердечной ткани не только дыхание, как мы это делали в предыдущей серии экспериментов, но и гликолиз.

Объектом исследования служили изолированные сердца травяных лягушек. В части опытов мы пользовались методикой Штрауба, а другой части опытов использовали методику непрерывной перфузии сердца раствором Рингера. В последнем случае раствор поступал в сердце через венозный синус и удалялся из перерезанной дуги аорты. Гликолиз выключался отравлением сердца моноиодацетатом (МИА) в концентрациях 1 : 20 000—1 : 10 000 в течение 20—25 мин. Применяемый раствор МИА доводился бикарбонатом натрия до рН раствора Рингера. Отравленное МИА сердце помещалось в специальную камеру, в которой создавалась атмосфера азота. Используемая нами камера давала возможность менять раствор Рингера на раствор АТФ без нарушения условий анаэробноза (подробное описание камеры дано в предыдущем сообщении (⁵)). Растворы АТФ готовились из бариевой соли препарата замещением бария на натрий, доводились до рН раствора Рингера и применялись в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-3}$.

На изолированных сердцах нами было поставлено 26 опытов. Действие АТФ испытывалось через 3—10 мин. (в 2 случаях через 22 мин.) от начала задушения отравленного МИА сердца, когда сокращения его прекращались или становились резко ослабленными. Под влиянием АТФ в ряде случаев сокращения значительно усиливались, а исчезнувшие возобновлялись. Однако через 5—15 мин. сердечная деятельность прекращалась, несмотря на приток все новых порций раствора АТФ.

На рис. 1 приводятся кимограммы одного из опытов. Перфузируемое через синус сердце подвергалось действию МИА в концентрации 1 : 20 000 в течение 30 мин. После этого раствор МИА был заменен раствором Рингера, насыщенным азотом, и одновременно через камеру

начали пропускать азот. Через 20 мин. сердечные сокращения сделались едва заметными. С этого момента сердце начали перфузировать раствором АТФ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$. Под влиянием АТФ деятельность сердца возобновилась и продолжалась свыше 4 мин., после чего возник частичный, а затем и полный блок и желудочек перестал сокращаться. Как видно из рисунка, форма кривой восстановленных под влиянием АТФ сокращений имела типичный для действия этого вещества трехфазный характер: первоначальный подъем сокращений, затем их убыль и дальнейший вторичный подъем сокращений. Необходимо отметить, что в 15 случаях из 26 мы не наблюдали усиления или восстановления сокращений сердца под влиянием АТФ. Эти 15 случаев относятся преимущественно к тем экспериментам, где действие АТФ испытывалось на фоне резко выраженной контрактуры сердца, а также к тем опытам, где отмечалось повреждающее действие МИА на проводящую систему сердца, в результате чего возникал блок.

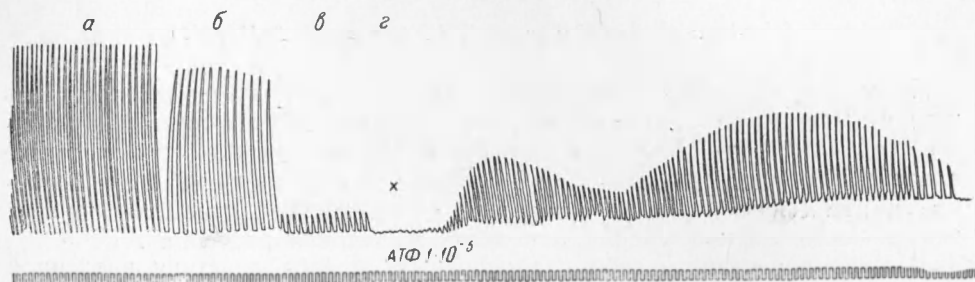


Рис. 1. Восстановление под влиянием АТФ деятельности сердца, отравленного МИА и находящегося в атмосфере азота. *а* — сокращения в норме; *б* — через 6 мин. после отравления МИА (1:20 000); *в* — через 13 мин. и *г* — через 18 мин. после впуска в камеру азота; крестик — воздействие АТФ $1 \cdot 10^{-5}$. Нижняя линия — отметка времени (1,5 сек.)

Так как нарушения проводимости, наблюдавшиеся на целом изолированном сердце, затрудняли изучение влияния АТФ на сердечную мышцу, то мы считали целесообразным провести серию опытов на изолированных желудочках в условиях анаэробноза и выключенного гликолиза. Для этой цели в желудочек, отделенный от предсердий, вставлялась канюля. Объем жидкости в канюле в процессе опыта оставался постоянным. Желудочек помещался для создания условий анаэробноза в описанную нами ранее камеру⁽⁵⁾ и через ватные фитильки неполяризующихся электродов раздражался размыкательными ударами индукционного тока. Для устранения замыкательных ударов в цепь включалось реле. Частоту раздражений можно было менять при помощи дискового прерывателя с часовым механизмом. Обычно мы использовали частоты 15 или 20 раздражений в минуту. Перед началом опыта определялся порог раздражения сердечной мышцы, после чего катушки сближались на 2—3 см и включались ритмические раздражения. Сила раздражающего тока всегда бралась сверхпороговой, чтобы при возможных изменениях порога в процессе отравления или задушения желудочка раздражающий ток все еще оставался способным вызывать сокращения. Чтобы устранить накопление метаболитов и их возможное угнетающее действие на желудочек, в ряде опытов через каждые 3—5 мин. производилась смена в канюле раствора Рингера. Всего в этой серии нами было поставлено 72 опыта.

Через 20—25 мин. после начала отравления желудочка МИА (1:20 000—1:10 000) высота его сокращений уменьшалась на 40—60%. При помещении отравленного желудочка в атмосферу азота сокращения его через 4—12 мин. резко падали. Контрольная смена раствора Рингера не сопровождалась усилением сокращений желудочка. Введение

же в канюлю раствора АТФ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ вызывало резкое возрастание амплитуды сокращений; последние становились во много раз (в 3—10 раз) выше, чем они были до воздействия АТФ (см. рис. 2).

В ряде случаев мы дожидались полного исчезновения сокращений желудочка. Контрольная смена раствора Рингера не приводила к восстановлению сокращений. Если же в канюлю вводился раствор АТФ (в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-5}$), то желудочек вновь приобретал способность отвечать сокращениями на ритмические раздражения. Обычно высота усиленных или восстановленных под влиянием АТФ сокращений была ниже высоты нормальных исходных сокращений желудочка, но значительно превосходила высоту сокращений, имевших место до момента воздействия АТФ. Несмотря на частую смену раствора АТФ в канюле на свежие порции раствора, амплитуда (восстановленных или значительно усилившихся) сокращений постепенно падала, и через 5—20 мин. желудочек переставал отвечать на ритмические раздражения.

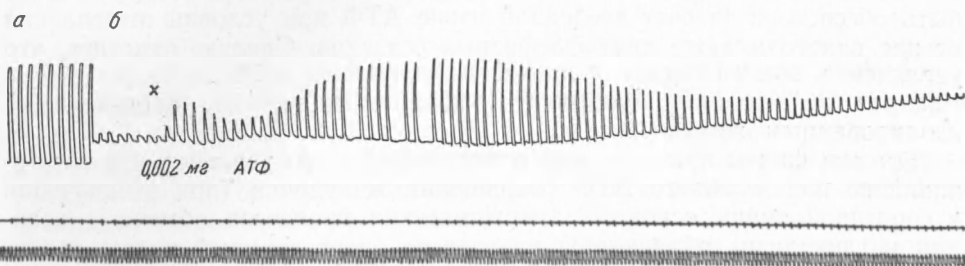


Рис. 2. Усиление под влиянием АТФ сокращений раздражаемого индукционным током изолированного желудочка сердца, отравленного МИА и находящегося в атмосфере азота. *а* — исходные сокращения желудочка; *б* — сокращения отравленного МИА (1:10 000) желудочка, проработавшего в атмосфере азота 6 мин. 30 сек.; (крестик — воздействие 0,002 мг АТФ)

Нередко на фоне действия АТФ начинала развиваться контрактура. В это время отмывание желудочка раствором Рингера и последующее введение в канюлю раствора АТФ не сопровождалось восстановлением прекратившихся сокращений. Если в процессе задушения отравленного МИА желудочка контрактура развивалась рано и к моменту испытания действия АТФ была уже резко выражена, то АТФ не всегда вызывала возобновление исчезнувших или усиление ослабленных сокращений.

Полученные результаты наводят на мысль, что введенная в сердце извне АТФ не служит непосредственным источником энергии для сокращений, поскольку ее действие относительно кратковременно и повторное испытание не дает эффекта. Данное предположение подтвердилось также в следующей серии опытов, в которых производилось примерное вычисление внешней работы, выполненной мышцей желудочка после восстановления ее сокращений под влиянием АТФ.

Для этой цели мы соединяли желудочек с изотоническим рычажком, к которому подвешивался груз. Зная длину рычажка и расстояние точек приложения мышечной тяги и груза от оси вращения рычажка, мы вычисляли работу мышцы желудочка по поднятию груза. Расчет, пригодный для вычисления работы, произведенной скелетной мышцей, где истинная высота подъема груза соответствует действительному укорочению мышцы, не отражает всей работы, выполненной желудочком сердца, а также не включает работы желудочка по поднятию жидкости в канюле. Следовательно, мы учитывали только часть произведенной желудочком работы. Найденная таким образом величина работы сопоставлялась с той работой, которую могла бы совершить мышца сердца за счет энергии, полученной путем расщепления введенной извне АТФ. С этой целью в полость желудочка вводился раствор, содержа-

ший 0,002 мг натриевой соли АТФ. Известно, что при отщеплении одного фосфатного остатка от 1 г-мол. АТФ освобождается около 12 000 кал., из которых 11 000 кал. могут быть использованы для превращения в работу (6). Расчет показывает, что при отщеплении одного фосфатного остатка от 0,002 мг натриевой соли АТФ освобождается такое количество энергии, которое может быть использовано для совершения 15 г·мм работы (при условии, что коэффициент полезного действия сердечной мышцы равен 100%). Учитывая, что коэффициент полезного действия значительно ниже 100% и что не вся АТФ из канюли использована сердечной мышцей, следует полагать, что цифра 15 г·мм, очевидно, значительно превышает то количество работы, которое может быть получено за счет энергии отщепления одного фосфатного остатка от АТФ, введенной нами в канюлю. Результаты наших опытов показали, что работа, выполненная желудочком после восстановления или усиления его сокращений под влиянием АТФ, оказывалась равной 30—60 г·мм, т. е. выше максимальной величины работы, которая может быть обеспечена за счет введенной извне АТФ при условии отщепления от нее одного и даже двух фосфатных остатков. Следует отметить, что увеличение концентрации вводимой в желудочек АТФ в 10 и даже в 100 раз не вызывало увеличения количества работы, производимой изолированным желудочком.

Все эти факты приводят нас к заключению, что усиление или восстановление под влиянием АТФ сокращений желудочка (при выключении в сердечной ткани основных энергетических процессов обмена — дыхания и гликолиза) объясняется не столько энергетической ролью вводимой извне АТФ, сколько тем, что это вещество, повидимому, стимулирует работу сердца за счет имеющихся еще в сердечной мышце собственных энергетических ресурсов. Согласно литературным данным (7), в сердце лягушки, отравленном МИА и прекратившем деятельность в атмосфере азота, остается до 70% первоначального запаса АТФ и около 50% креатинфосфата. Возможно, что вводимая извне АТФ способствует лучшему использованию имеющихся в сердечной мышце собственных запасов аденозинтрифосфорной и креатинфосфорной кислот. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что отравленный МИА и находящийся в атмосфере азота желудочек сердца, восстановивший свою деятельность под влиянием АТФ, переходит постепенно в состояние контрактуры, которая, как известно, возникает при значительном исчерпании запасов аденозинтрифосфата и креатинфосфата. В наших опытах мы отмечали развитие контрактуры, несмотря на то, что в желудочек сердца подавались все новые порции раствора АТФ. Это является серьезным аргументом против возможности прямого использования сердечной мышцей введенной извне АТФ. Если бы такое прямое использование АТФ имело место, то развитие контрактуры должно было бы задерживаться при введении ее растворов в полость изолированного желудочка сердца.

В заключение приношу благодарность действительному члену АН УССР Е. Б. Бабскому за руководство и А. Е. Гурвичу за помощь в проведении настоящей работы.

Институт биологической и медицинской химии
Академии медицинских наук СССР

Поступило
5 XI 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Ф. Д. Шейхон, Булл. эксп. биол. и мед., 21, № 5 (1946). ² Е. Б. Бабский и А. Г. Пугачев, ДАН, 60, № 7 (1948). ³ G. Chen, F. Schueler and E. Geiling, Federation Proc., 5, 170 (1946). ⁴ N. Abdon, Om kreatinfosforsyrans och adenosininfosorsyrans betydelse för de parasympaticomimetiska farmakas verkan, Lund, 1942. ⁵ Е. Б. Бабский, А. Е. Гурвич и Г. А. Ерзина, ДАН, 74, № 3 (1950). ⁶ O. Meyerhof, Experientia, 4, 4—6, 169 (1948). ⁷ A. J. Clark and M. G. Eggleston, Quart. Journ. Exp. Physiol., 26, No. 1, 119 (1936).