

ови. Таким образом, мы показываем, что симпатическая нервная система участвует в стабилизации и поддержании артериального давления.

ра

control of the mechanical properties of the carotid sinus. — *Circ. Res.*, 1972, 22, p. 1462—1468.

sympathetic nerve stimulation on canine carotid sinus baroreceptors. — *Circ. Res.*, 1972, 22, p. 1026—1030.

Einfluss efferenter sympathischer Aktivität auf die Barorezeptorenaktivität. — *Biokybernetik*, Jena, 1975, 5, S. 116.

Effect of the carotid sinus baroreceptors on the sympathetic innervation of the carotid bifurcation in the cat. — *Arch. int. pharmacodyn.*, 1975, 239, p. 39—46.

physiological studies of the organization of the carotid sinus baroreceptors. — *Circ. Res.*, 1973, 22, p. 470—481.

control of the dog femoral artery. — *Circ. Res.*, 1973, 22, p. 470—481.

Reizung der Pressorezeptoren im Sinus carotidis. — *Arch. int. pharmacodyn.*, 1949, 38, S. 28—33.

Effect of the nerve on inner and outer muscle of the carotid sinus. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, 102, p. 1—10.

E. Reduction of baroreceptor impulse. — *Physiol. (Lond.)*, 1974, 238, p. 61—62.

Effect of the carotid sinus baroreceptors on the state of contraction and pulse rate. — *Circ. Res.*, 1954, 11, p. 367—371.

Innervation on carotid sinus baroreceptors. — *Circ. Res.*, 1973, 22, p. 470—481.

carotid sinus baroreceptor response in the cat. — *Circ. Res.*, 1973, 22, p. 470—481.

Exzonen für Chemo- und Pressorezeptoren. — *Arch. int. pharmacodyn.*, 1949, 38, S. 28—33.

Änderungen in der pressorezeptorischen Regulation von Blutdruck und Aktionspotential. — *C. r. int., d. Angiol. (Fribourg)*, 1975, 239, p. 39—46.

and distribution of presumptive baroreceptors in the cat. — *Am. J. Physiol.*, 1967, 131, p. 517—548.

the carotid sinus. — *Am. J. Physiol.*, 1967, 131, p. 517—548.

stimulation on discharge of carotid sinus baroreceptors. — *Circ. Res.*, 1972, 22, p. 1462—1468.

P. Über die Abhängigkeit der pressorezeptorischen Regulation von Blutdruck und Aktionspotential. — *C. r. int., d. Angiol. (Fribourg)*, 1975, 239, p. 39—46.

Поступила в редакцию
22.III 1978 г.

CAROTID SINUS BARORECEPTORS

ervation on the carotid sinus, local innervation as well as with the significance of the baroreceptors, performing part in stabilization and optimization of the reflex regulation of blood pressure.

УДК 616.127—008.9—097.3—085.273.53

Р. И. Янчий

РОЛЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ПРОЦЕССАХ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОГО СОПРЯЖЕНИЯ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ

В настоящее время выяснение механизма влияния специфических антител на организм привлекает внимание многих исследователей. Это вызвано тем, что при многих заболеваниях внутренних органов, нервной и сердечно-сосудистой систем в организме появляются циркулирующие аутоантитела.

Опыты, проведенные в последние годы с использованием метода электронной микроскопии, показали, что антителам принадлежит главная роль в процессах иммунологического повреждения, приводящих к нарушению в клетках-мишенях липидных компонентов мембран [22], образованию в них «пор» [27] и развитию деструктивных изменений [16, 30]. Однако, многие из интимных сторон механизма действия антител на организм до сих пор недостаточно полно изучены. В частности, это касается влияния специфических антител на электрофизиологические свойства клеточных мембран и механическую активность клеток сердечной мышцы.

Мы изучали влияния специфических антител на электрическую и механическую активность и процесс электромеханического сопряжения в сердечной мышце.

Методика исследований

Эксперименты проведены на изолированной полоске желудочка сердца лягушки *Rana temporaria* и на ушках предсердий морских свинок. Электрическую активность, потенциалы действия (ПД) регистрировали «плавающими» стеклянными микроэлектродами [40], заполненными 2,5 раствором KCl с диаметром кончика менее 0,5 мкм и сопротивлением 30—40 МОм. Сокращения регистрировали в условиях изометрического режима с помощью механотрона. Препараты сердца лягушки перфузировали раствором Рингера, сердца морской свинки — раствором Тироде. В течение всего опыта препараты аэрировали газовой смесью: 96% O₂ и 4% CO₂. Для тепловых температур поддерживали в пределах 36±0,5°C, pH — 7,2—7,3. Стимуляцию осуществляли сверхпороговыми импульсами тока длительностью 3—5 мс. Перед началом эксперимента препараты «вработывались» в течение 20—30 мин до достижения постоянной величины сокращения.

Антисыворотку, специфическую против сердец лягушки и морской свинки, получали обычным способом: кроликов иммунизировали экстрактом сердечной ткани. Полученные сыворотки реагировали в реакции связывания комплемента (РСК) в разведении 1:320—1:1280, а в реакции копреципитации с гомологичным антигеном, разведенным по белку до 5—20 мкг.

В опытах использовали γ-глобулин, полученный путем осаждения сернокислым аммонием из сыворотки иммунизированных (γ-АКС) и неиммунизированных кроликов (γ-НКС). Исходный раствор иммунного γ-глобулина содержал 56 мг белка в 1 мл. В контрольных опытах использовали истощенный γ-глобулин или γ-НКС. Истощение проводили гомологичным антигеном [36] и стрептококком (5 β-гемолитический стрептококк группы А). Полноту истощения проверяли в реакции преципитации на агаре. Комплемент в раствор γ-глобулина не добавляли. В опытах γ-НКС и γ-АКС разводили по белку раствором Рингера и Тироде (в зависимости от объекта) в концентрациях 1,0—2,0 мг/мл.

и 7—10 мг/мл. Длительность потенциалов действия (ПД) измеряли на двух уровнях, что соответствует 30 и 70% реполяризации [23].

Для исследования ритмической активности препаратов, обладающих автоматией, использовали коэффициент аритмии [10]. Обычно в норме он варьировал от 0,01 до 0,08. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [14] с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из рис. 1, γ -глобулин, выделенный из нормальной кроличьей сыворотки, а также предварительно истощенный иммунный γ -глобулин не вызывали статистически достоверных изменений ($p >$

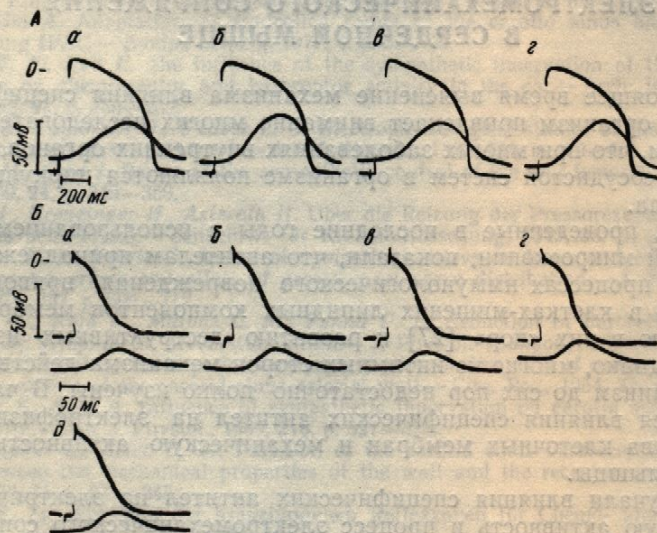


Рис. 1. Электрическая и механическая активность миокардиальных клеток изолированной полоски желудочка сердца лягушки (А), ушка предсердия морской свинки (Б) при действии γ -глобулина.

А: а — потенциал действия (верхняя кривая) и изометрическое сокращение (нижняя кривая) сердечной мышцы в растворе Рингера; б, в, г — то же при добавлении в раствор 10 мг/мл γ -НКС, соответственно 5, 15 и 45 мин от начала действия. Частота раздражения — 30 имп/мин; Б: а — ПД и сокращение ушка предсердия, возникающие в ответ на раздражение с частотой 90 имп/мин; б, в, г — действие истощенного γ -АКС (10 мг/мл) на препарат, соответственно 5, 15 и 50 мин регистрации; д — 35 мин отмывания препарата раствором Тироде.

0,2) электрической и механической активности сердечной мышцы лягушки и морской свинки.

На препаратах, обладающих автоматией, наблюдалось небольшое увеличение показателя аритмии, частоты генерации импульсов и амплитуды сокращений. Однако, эти отклонения от нормы были весьма незначительны. Потенциал действия на протяжении всего периода исследования практически не менялся. Добавление же в раствор Тироде иммунного γ -глобулина в концентрации 1,5 мг белка/мл (рис. 2, б) через 1—3 мин приводило к появлению положительного хроно- и инотропного эффекта сердечной мышцы ($p < 0,05$). Уже к 5—10 мин действия антител отмечается увеличение длительности ПД за счет замедления фазы реполяризации. Продолжительность ПД, измеренная на двух уровнях, к 15 мин действия антител увеличивалась с $44,0 \pm 4,1$ до $65,2 \pm 6,4$ мсек ($n=36$, $p < 0,01$) и с $64,1 \pm 5,9$ до $90 \pm 8,5$ мсек ($n=32$, $p < 0,01$; рис. 2, в). В клетках некоторых препаратов наблюдалось не только увеличение длительности ПД, но и возникновение феномена «отдачи», ког-

да клетки отвечали на од- волн возбуждения.

Параллельно с удлинением и их длительности. И скорость развиваемого на- нако, необходимо отметить (20 мин и более) общая а при почти неизменной д

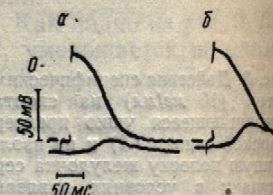


Рис. 2. Стимулирующий эффект

а — потенциал действия и изометрическое сокращение в связанном ритме (частота — 90 имп/мин, 1,5 мг/мл γ -АКС; б — 35 мин отмывания препарата раствором Тироде.

парата раствором Тироде, но не всегда наблюдалось.

Аналогичные изменения сердца лягушки, однако не только электрические, видимо, связано с «непривычной» для лягушки.

При воздействии антител на препараты, обладающие автоматией, ушко предсердия морской свинки (до 10—20 мин) и электрической активности увеличилась, достигала 280—350 циклов от 65 до 140.

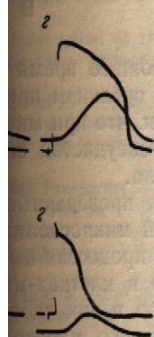
В большинстве опытов уменьшение длительности реполяризации, удлинение фазы потенциалов действия (на 2 тах на фоне максимальной активности), а, наоборот, сокращение при этом не изменялась длительность ПД на 1—3 мВ ($p > 0,05$).

Потенциал покоя, как уменьшался на 1—3 мВ (электрической активности сопровождался сокращениями. В дальнейшем антител, наступало ускорение возникновения аритмии, ко- В ряде случаев, при более 80 мин), наблюдалось раз- ем — электрическая активность. Увеличение концентрации 10 мг/мл сопровождалось механической активности

измеряли на двух уровнях, гов, обладающих автоматией, ие он варьировал от 0,01 до онной статистики [14] с при-

суждение

ый из нормальной кро- истощенный иммунный верных изменений ($p >$



рдимальных клеток изолирован- ердия морской свинки (Б) при

сражение (нижняя кривая) сердеч- раствор 10 мг/мл γ-НКС, соответ- — 30 имп/мин; Б: а — ПД и сокра- частотой 90 имп/мин; б, в, г — дей- 5, 15 и 50 мин регистрации; д — Тироде.

сердечной мышцы ля-

, наблюдалось неболь- генерации импульсов и я от нормы были весьма жении всего периода ис- ие же в раствор Тироде белка /мл (рис. 2, б) чельного хроно- и инотро- ке к 5—10 мин действия ПД за счет замедления (, измеренная на двух лась с $44,0 \pm 4,1$ до $65,2 \pm 8,5$ мсек ($n=32$ $p < 0,01$; блюдалось не только уве- феномена «отдачи», ког-

да клетки отвечали на один раздражающий стимул появлением двух волн возбуждения.

Параллельно с удлинением ПД происходит нарастание силы сокращений и их длительности. При этом увеличивается также максимальная скорость развиваемого напряжения на $28,0 \pm 6,0\%$ ($n=8$, $p < 0,01$). Однако, необходимо отметить, что при длительном воздействии антител (20 мин и более) общая амплитуда сокращений начинает уменьшаться при почти неизменной длительности ПД (рис. 2, г). Отмывание пре-

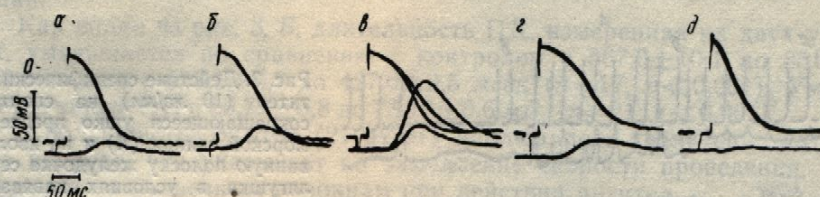


Рис. 2. Стимулирующий эффект антител на электрическую и механическую активность миокардиальных клеток.

а — потенциал действия и изометрическое сокращение ушка предсердия в растворе Тироде при названном ритме (частота — 90 имп/мин); б, в, г — соответственно 3, 5 и 15, 30 мин воздействия 1,5 мг/мл γ-АКС; д — 30 мин отмывания нормальным раствором Тироде.

парата раствором Тироде восстанавливало прежнюю длительность ПД, но не всегда наблюдалось восстановление сокращения.

Аналогичные изменения наблюдались и на изолированных полостях сердца лягушки, однако, при отмывании наблюдалось восстановление не только электрической, но и механической активности, что, по-видимому, связано с «непрочной» фиксацией антител на сердечной мышце лягушки.

При воздействии антител в аналогичных концентрациях (1—2 мг/мл) на препараты, обладающие спонтанной ритмической активностью (правое ушко предсердия морской свинки), в большинстве опытов в первые минуты (до 10—20 мин) наблюдалось учащение ритма. Частота ритмической активности увеличивалась в 1,5—2 раза и в отдельных случаях достигала 280—350 циклов в минуту, тогда как в норме она колебалась от 65 до 140.

В большинстве опытов, при увеличении частоты наблюдалось уменьшение длительности ПД, некоторое замедление скорости деполяризации, удлинение фазы реполяризации и уменьшение амплитуды потенциалов действия (на 2—3 мВ, $p=0,05$). В некоторых же препаратах на фоне максимального увеличения частоты ПД отмечалось не удлинение, а, наоборот, сокращение фазы реполяризации, амплитуда ПД при этом не изменялась или была увеличена за счет прироста овершута ПД на 1—3 мВ ($p > 0,05$).

Потенциал покоя, как в первом, так и во втором типе реакции уменьшался на 1—3 мВ ($p > 0,05$). Наблюдаемые изменения электрической активности сопровождалось увеличением амплитуды спонтанных сокращений. В дальнейшем, через 20 мин и более от начала действия антител, наступало урежение и нарушение ритмической активности, возникновение аритмии, коэффициент которой увеличивался в 5—10 раз. В ряде случаев, при более длительном действии антител (до 50—80 мин), наблюдалось разобщение между возбуждением и сокращением — электрическая активность сохранялась, а сокращения исчезали.

Увеличение концентрации антител в омывающем растворе до 7—10 мг/мл сопровождалось выраженными изменениями электрической и механической активности сердечных клеток (рис. 3, А, а). В первые

минуты действия наблюдалось увеличение частоты спонтанных потенциалов действия и сопровождающих их сокращений (рис. 3, А, б). Дальнейшее воздействие антител приводило к урежению и нарушению правильности ритма, возникновению экстрасистол, парасистол и аритмии (рис. 3, А, в, в'). Коэффициент аритмии зачастую увеличивался в 15—30, а иногда в 90—100 раз.

Амплитуда сокращений снижалась и становилась очень нестабильной. В 11 и 18 опытах с самого начала действия антител наблюдалась

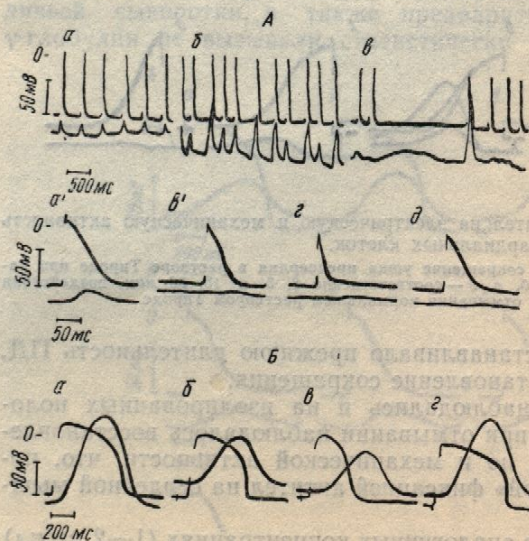


Рис. 3. Действие специфических антител (10 мг/мл) на спонтанно сокращающееся ушко предсердия морской свинки (А) и на изолированную полосу желудочка сердца лягушки в условиях навязанной ритмической активности (Б).

А: а, а' — исходная активность в растворе Тироде, межимпульсный интервал — 460 мс; б — 10 мин действия γ-АКС, средняя частота 220 циклов за 1 мин; в, в' — 20 мин цитотоксического эффекта, межимпульсный интервал 920 мс; г — 40 мин перфузии, средний межимпульсный интервал — 1400 мс; д — частичное восстановление электрической активности после 30 мин отмывания раствором Тироде; Б: а — ПД и сокращения миокардиальных волокон желудочка лягушки в растворе Рингера; б, в — соответственно 15 и 45 мин воздействия иммунного γ-АКС; г — восстановление электрической и механической активности в нормальном растворе Рингера. Частота раздражения — 30 имп/мин.

брадикардия без начального увеличения частоты ритмической активности. На фоне общего урежения частоты ритма, вызванного антителами, всякое внеочередное удлинение межимпульсного интервала вызывает увеличение длительности ПД и амплитуды сокращения. В дальнейшем, по мере действия антител, несмотря на увеличение межимпульсного интервала, продолжительность и амплитуда ПД уменьшается, происходит отчетливое сглаживание плато потенциала действия.

Длительность ПД, измеренная на двух уровнях, уменьшалась с $41,33 \pm 1,1$ до $17,25 \pm 0,85$ мсек и с $61,0 \pm 1,6$ до $23,75 \pm 0,8$ мсек ($n=27$), $p<0,001$) при межимпульсном интервале 400—450 мсек (рис. 3, А, г). Амплитуда ПД составляла $78,6 \pm 0,9\%$ ($n=14$, $p<0,05$) начальной величины.

Потенциал покоя к 40 мин действия антител уменьшался с $77,87 \pm 0,63$ до $70,61 \pm 1,06$ мВ ($n=17$, $p<0,001$).

Амплитуда сокращения прогрессивно снижается, и к 30—40 мин перфузии препарата антителами в большинстве опытов сокращения полностью подавляются, то есть наступает нарушение сопряжения между процессами электрического возбуждения и сокращения в сердечной мышце. Если препарат находился в растворе с антителами в течение 50 мин и более, наблюдалось подавление спонтанной электрической активности, в то время как вызванная еще сохранялась.

Следует отметить, что отрицательный инотропный эффект был полностью обратимым, если «отмывание» препарата производилось через 10—20 мин от начала действия антител, что, по-видимому, свидетельствует о проявлении эффекта антител через биологически активные ве-

щества или «непрочной» длительной экспозиции цитотоксического эффекта. В случае только повышения в 3,5—4,5 ммоль механической (при наличии антител), в приведенных вызванных ПД, и нагушки.

Как видно из рис. 3, уменьшается по с $\pm 10,3$ мсек и с $657,1 \pm 10,3$ мсек также ПП с 80,7.

В большинстве опытов периода, что указывает на возбуждения по мышечным.

В контрольных опытах расслабления сердечной мышцы лягушки кривая максимального напряжения (сокращений) уменьшается на $32 \pm 51\%$ ($n=5$, $p<0,001$).

При сопоставлении с нормальной мышцей лягушки, в концентрациях они вызываемого напряжения на его уменьшением (рис. 3). вызывают угнетение с начением напряжения сердца, амплитуда сокращения $\pm 9,6\%$ ($n=17$, $p<0,001$).

Полученные нами данные литературы по исследованию клеток, хотя в некоторых наших опытах, увеличивая фазу действия специфического антитела на сердце морской свинки [9, 15]. Авторы объясняют и гетерологичных антител мембраны.

Наблюдаемое нами в малых концентрациях антител на сердце морской свинки, длительности и силы сокращения, входе ионов Ca^{++} в мышцу приводит к увеличению.

Возможно, что в присутствии антител, на эту тему не только натриевых каналов, с активацией потенциалов действия.

В опытах на эритроцитах происходит стимуляция, если бы действие антител вследствие этого к исчез-

стоты спонтанных потен-
кращений (рис. 3, А, Б).
с урежению и нарушению
систолии, парасистолии и
т.д. зачастую увеличи-

овилась очень нестабиль-
ния антител наблюдалась

с. 3. Действие специфических ан-
тел (10 мг/мл) на спонтанно
блуждающее ушко предсердия
свинки (А) и на изолиро-
ванную полосу желудочка сердца
ушки в условиях навязанной
ритмической активности (Б).

а, а' — исходная активность в раст-
е Тироде, межимпульсный интер-
вал — 460 мс; б — 10 мин действия у-
С, средняя частота 220 циклов за
мин; в, в' — 20 мин цитотоксического
ректа, межимпульсный интервал
мс; г — 40 мин перфузии, средний
импульсный интервал — 1400 мс; д —
точное восстановление электриче-
ской активности после 30 мин отмыва-
ния раствором Тироде; Б: а — ПД и со-
отношения миокардиальных волокон же-
лудочка лягушки в растворе Рингера;
в — соответственно 15 и 45 мин воз-
действия иммунного у-АКС; г — восста-
новление электрической и механической
активности в нормальном растворе Рин-
гера. Частота раздражения — 30 имп/мин.

тоты ритмической актив-
ности, вызванного антитела-
льного интервала вызы-
вают сокращения. В даль-
ше на увеличение межим-
пульной амплитуды ПД уменьшается
его потенциала действия.
уровнях, уменьшалась с
о 23,75±0,8 мсек (n=27),
— 450 мсек (рис. 3, А, г).
4, p<0,05) начальной ве-

ижаются, и к 30—40 мин
е опытов сокращения пол-
шение сопряжения между
сокращения в сердечной
с антителами в течение
натанной электрической ак-
тивности.

тропный эффект был пол-
рата производилось через
и, по-видимому, свидетель-
биологически активные ве-

щества или «непрочной» фиксации антител на мышцу-антиген. При бо-
лее длительной экспозиции (в течение 40—80 мин), подавленное при
цитотоксическом эффекте сокращение не восстанавливалось. В данном
случае только повышение концентрации кальция в омывающем раст-
воре до 3,5—4,5 ммоль (2—2,5 раза) способствовало восстановлению
механической (при наличии электрической) активности.

Антитела, в приведенной выше концентрации, оказывают влияние и
на вызванные ПД, и на сокращения изолированной мышцы сердца ля-
гушки.

Как видно из рис. 3, Б, длительность ПД, измеренная на двух уров-
нях, уменьшается по сравнению с контролем с 567,0±10,1 до 351,5±
±10,3 мсек и с 657,1±6,7 до 427,6±9,5 мсек (n=17, p<0,001). Умень-
шается также ПП с 80,72±0,8 до 75,77±0,6 мВ, (n=21, p<0,001).

В большинстве опытов (21 из 31) наблюдалось увеличение латент-
ного периода, что указывает на замедление скорости проведения воз-
буждения по мышечным волокнам при действии антител.

В контрольных опытах фаза реполяризации ПД совпадает с фазой
расслабления сердечной мышцы, тогда как при действии антител репо-
ляризационная кривая ПД приходится на период развиваемого макси-
мального напряжения (рис. 3, Б, а—в). Наряду с падением амплитуды
сокращений уменьшается и максимальная скорость их нарастания на
32±51% (n=5, p<0,001).

При сопоставлении изменений изометрического напряжения сердеч-
ной мышцы лягушки, вызванных действием антител, видно, что в малых
концентрациях они вызывают начальное длительное увеличение разви-
ваемого напряжения на 30,45±5,3% (n=18, p<0,01) с последующим
его уменьшением (рис. 4, А). В больших концентрациях антитела вы-
зывают угнетение с начальным небольшим и кратковременным увели-
чением напряжения сердечной мышцы (рис. 4, Б). Как видно из рисун-
ка, амплитуда сокращения к 60 мин действия антител составляла 55,0±
±9,6% (n=17, p<0,01) начальной величины.

Полученные нами результаты в основном согласуются с данными
литературы по исследованию действия антител на нервные и мышечные
клетки, хотя в некоторых случаях проявляется ряд особенностей. Как и
в наших опытах, увеличение частоты ритмической активности в началь-
ную фазу действия специфических антител, наблюдалось на изолиро-
ванном сердце морской свинки [7, 8, 17] и нейронах виноградной улит-
ки [9, 15]. Авторы объясняют вызванные эффекты действием гомологич-
ных и гетерологичных антител на систему натриевых каналов возбуди-
мой мембраны.

Наблюдаемое нами положительное хроно- и инотропное действие
малых концентраций антител внешне очень напоминает эффекты ка-
техоламинов на сердечную мышцу — увеличение амплитуды ПД, их
длительности и силы сокращений, которые обусловлены увеличением
входа ионов Са⁺⁺ в мышечные клетки сердца, что в конечном итоге
приводит к увеличению силы и скорости сокращения [33, 35].

Возможно, что в процессе образования иммунного комплекса ан-
тиген — антитело, на электровозбудимой мембране затрагивается систе-
ма не только натриевых [2, 17, 18], но и медленных натрий-кальций-
вых каналов, с активацией которых связано удлинение плато потен-
циалов действия.

В опытах на эритроцитах козы сделан вывод, что при действии ан-
тител происходит стимуляция натрий-калиевого насоса [34]. Однако,
если бы действие антител приводило к активации Na⁺—K⁺ насоса и, как
следствие этого к исчезновению ритмической активности и сокраще-

ния, то это сопровождалось бы гиперполяризацией мембраны. В наших же опытах, при цитотоксическом эффекте антител на сердечные клетки, наблюдалась деполяризация мембраны.

Полученные нами результаты сходны с данными [4, 5, 29], где было также показано уменьшение ПП после продолжительного действия антисывороток. Становится понятным, почему в ряде случаев [2, 17] не наблюдалась деполяризация мембраны нервных и сердечных клеток при действии антител. Стабильная величина ПП, в данном случае, воз-

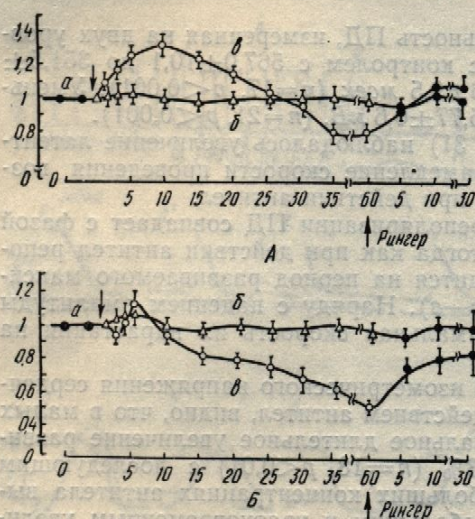


Рис. 4. Изменения развиваемого напряжения сердечной мышцы лягушки при воздействии различных концентраций антител.

А — 1,0–2,0 мг/мл, Б — 7–10 мг/мл; а — препарат в растворе Рингера; б — добавление в раствор γ -НКС; в — перфузия иммунным γ -АКС. По вертикали — амплитуда сокращения, выраженная в условных единицах, по горизонтали — время воздействия в мин.

можно, связана с недостаточным временем экспозиции и применяемыми малыми концентрациями гетерологичных антител.

Возникает вопрос, обусловлены ли наблюдаемые изменения амплитуды ПД при действии антител деполяризацией мембраны сердечных клеток или они вызываются другими причинами.

Как известно из данных литературы [20, 21], полученных методом фиксации потенциала на кардиальных волокнах, была показана зависимость амплитуды ПД от величины ПП. Анализируя и сопоставляя величину уменьшения ПП при действии антител, можно сделать заключение, что уменьшение ПД обусловлено деполяризацией мембраны, так как эти два процесса развивались и протекали параллельно, и вызванная деполяризация мембраны была вполне достаточной для уменьшения ПД.

В настоящее время можно считать твердо установленным, что ионам Ca^{++} принадлежит главенствующая роль в механизмах сопряжения возбуждения и сокращения [24, 25, 33, 37]. Сложный механизм сопряжения возбуждения и сокращения (СВС) в самом общем виде может быть подразделен на 2 этапа: первый — электрохимическое преобразование возбуждения поверхностной мембраны и высвобождение или перенос иона Ca ; второй — хемомеханическое преобразование — взаимодействие ионизированных ионов Ca^{++} с протомиофибриллами [12]. Эти процессы для своей ритмической работы требуют энергетического обеспечения в форме АТФ [31].

На каком этапе процесса возбуждения и сокращения проявляется блокирующее действие больших концентраций антител (и малых, но при более длительной экспозиции), пока трудно сказать.

Тот факт, что при цитотоксическом действии антител исчезает механическое сопротивление, т.е. идет как ответственный за поступление возбуждения, либо за его высвобождение при активации сокращения.

Подтверждением этому в тропном действии повышения, т.е. эффекту кальция связанного на фиксированные антитела. При цитотоксическом эффекте, как доказано, что повреждение в нарушении ферментативной хазии и приводит к сдвигу.

Мы склонны к предположению и механической активации длительности плато ПД, т.е. сдвигу длительности нисходящего механического сопряжения.

Известно, что уменьшение локон, при прочих равных, первый — инактивацией выходящих каналов; второй — увеличение активацией калиевых.

Возможно, что антитела (раствор сердечной мышцы), оказывая блокирующее действие на входящие или, наоборот, приводя к выпрямлению, что входящего кальциевого тока.

Есть и другие предположения, что антитела, фиксируясь на ионах, приводят к изменению ее концентрации и времени воздействия. При таких условиях для проникновения крупных антител, внутрь клетки, что совпадает с сократительными акто-миозиновое взаимодействия.

Насколько верны наши следования. Тем не менее, механизм описанных эффектов для заключения, что специфические процессы электрохимического сопряжения лягушки и морской свинки.

1. Специфические препараты на сердечной мышце, т.е. как положительное, так и отрицательное действие на сердечную мышцу.
2. Иммунный γ -глобулин приводит к увеличению длительности сокращения сердечной мышцы.

цией мембраны. В наших антител на сердечные клетки, анными [4, 5, 29], где бы- юдолжительного действия в ряде случаев [2, 17] не вных и сердечных клеток III, в данном случае, воз-

4. Изменения развиваемого на- ния сердечной мышцы лягушки одействии различных концен- траций антител.

— 2,0 мг/мл. Б — 7—10 мг/мл; а — в растворе Рингера; б — добав- в раствор γ -НКС; в — перфузия им- и γ -АКС. По вертикали — амплитуда ения, выраженная в условных еди- по горизонтали — время воздействия в мин.

спозиции и применяемы- антител.

даемые изменения ампли- ней мембраны сердечных п.

21], полученных методом нах, была показана зави- анализируя и сопоставляя ел, можно сделать заклю- яризацией мембраны, так и параллельно, и вызван- достаточной для умень-

установленным, что ионам аннизмах сопряжения воз- жный механизм сопряже- и общем виде может быть мическое преобразование вобождение или перенос азование — взаимодейст- бриллами [12]. Эти про- энергетического обеспе-

сокращения проявляется антител (и малых, но при казать.

Тот факт, что при цитотоксическом эффекте уменьшается или полностью исчезает механическая активность в сердечной мышце, свидетельствует о том, что идет какая-то конкуренция за места на мембране, ответственные за поступление ионов кальция внутрь клетки при ее возбуждении, либо за его высвобождение из саркоплазматического ретикулула при активации сокращений.

Подтверждением этому являются данные о положительном инотропном действии повышенной концентрации ионов кальция. По-видимому, эффекты кальция связаны либо с его антагонистическим действием на фиксированные антитела [3], либо он восстанавливает подавленные при цитотоксическом эффекте какие-то биохимические процессы. Сейчас доказано, что повреждающее действие антител может проявляться и в нарушении ферментативных процессов [1], подавлении тканевого дыхания и приводить к сдвигу в обмене веществ в миокарде [13].

Мы склонны к предположению, что разобщение между электрической и механической активностью, возможно, наступает за счет уменьшения длительности плато ПД при действии антител. Именно с изменением длительности нисходящей фазы ПД связывают процессы электро-механического сопряжения [11, 12, 19, 26, 33].

Известно, что уменьшение длительности ПД миокардиальных волокон, при прочих равных условиях, определяется двумя факторами: первый — инактивацией высокопороговых медленных натрий-кальциевых каналов; второй — увеличением мгновенного выходящего тока, то есть активацией калиевых каналов «задержанного выпрямления».

Возможно, что антитела (полученные ко всем клеточным структурам сердечной мышцы), фиксируясь на электровозбудимой мембране, оказывают блокирующее влияние на медленные натрий-кальциевые каналы или, наоборот, приводят к активации калиевых каналов «задержанного выпрямления», что в конечном итоге ведет к уменьшению входящего кальциевого тока в клетку.

Есть и другие предположения, что антитела, как было раньше показано [6, 8, 22, 27], фиксируясь на поверхности возбудимой мембраны, приводят к изменению ее проницаемости, а при увеличении их концентрации и времени воздействия нарушают барьерно-транспортные свойства. При таких условиях, по-видимому, могут создаваться пути для проникновения крупномолекулярных белков, которыми являются антитела, внутрь клетки, что может приводить к образованию комплексов антиген (сократительный белок) — антитело и тем самым нарушать акто-миозиновое взаимодействие.

Насколько верны наши предположения, покажут дальнейшие исследования. Тем не менее, каким бы ни был тонкий физиологический механизм описанных эффектов, полученные данные дают основания для заключения, что специфические антитела оказывают влияние на процессы электро-механического сопряжения в сердечной мышце лягушки и морской свинки.

Выводы

1. Специфические противосердечные антитела, полученные к нормальной сердечной мышце, в зависимости от концентрации могут оказывать как положительное, так и отрицательное хроно- и инотропное действие на сердечную мышцу лягушки и морской свинки.

2. Иммунный γ -глобулин в концентрации 1,0—2,0 мг белка вызывает увеличение длительности ПД, амплитуды и скорости развиваемого напряжения сердечной мышцы.

3. Большие концентрации иммунного γ -глобулина (7—10 мг белка/мл) вызывают деполяризацию мембраны сердечных клеток, уменьшение длительности и амплитуды ПД, замедление скорости проведения возбуждения, уменьшение амплитуды и скорости сокращения, нарушение ритмической активности.

4. Частичное или полное разобщение между процессами возбуждения и сокращения в сердечной мышце вызывают как большие, так и малые (но при увеличении времени воздействия) концентрации специфических антител.

5. Истощенный γ -АКС и γ -глобулин (НКС) в аналогичных концентрациях не вызывает изменений электрической и механической активности сердечной мышцы лягушки и морской свинки.

Литература

1. Барченко Л. Л., Ильевич М. В., Спасокукоцкий Ю. О. Сучасні уявлення про механізм дії цитотоксичних сироваток.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, № 5, с. 579—585.
2. Воронюцкий Е. Г., Беляев В. И. Влияние гетерологических антител на генерацию потенциала действия в перехвате Ранвье изолированного нервного волокна.— Бюлл. exper. биол., 1972, № 9, с. 16—18.
3. Гайнутдинов Х. Л., Гендвилев В. И., Нарушевичус Э. В., Штарк М. Б. Действие антител против ЦНС ракообразных на потенциал покоя нейронов виноградной улитки *Helix pomatia*.— Биофизика мембран. Каунас, 1973, с. 172—177.
4. Гайнутдинов Х. Л., Николаев В. Н., Хиченко В. И., Штарк М. Б., Эрохи В. Л. Обратимость эффектов действия антител на электрические характеристики мембран нейронов.— ДАН СССР, 1975, 224, № 5, с. 1192—1194.
5. Гайнутдинов Х. Л., Хиченко В. И., Штарк М. Б. Мембранный потенциал нейрона и эффекты антител к нервной ткани.— ДАН СССР, 1977, 232, № 2, с. 489—492.
6. Гуцин И. С. Внутриклеточное исследование анафилактической реакции клеток предсердия морских свинок.— Бюлл. exper. биол., 1967, № 1, с. 27—30.
7. Гуцин И. С. Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры.— М., 1973.— 175 с.
8. Ильевич Н. В., Янций Р. И. Изменение биоэлектрических свойств мембраны сердечной мышцы при действии антикардиальной цитотоксической сыворотки.— Тезисы докладов Всесоюзной конференции. Синтез и механизм действия физиологически активных веществ. Одесса, 26—28 октября 1976, с. 319—320.
9. Казначеев В. П., Штарк М. Б., Сипченко Н. П. О влиянии антител к ткани центральной нервной системы ракообразных на электрические характеристики изолированного сенсорного нейрона рецептора растяжения.— Бюлл. exper. биол., 1973, № 10, с. 32—34.
10. Карпель Е. Г., Воронюцкий Е. Г. Изменения электрической активности предсердий морской свинки под влиянием антикардиальной цитотоксической сыворотки в опытах *in vitro*.— Бюлл. exper. биол., 1973, № 5, с. 21—23.
11. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. Современные представления о механизме сокращения и расслабления сердечной мышцы.— Успехи физиол. наук, 1978, 9, № 2, с. 21—41.
12. Орлов Р. С., Изаков В. Я. Основные вопросы механизма сопряжения и сокращения в миокарде.— Успехи физиол. наук, 1971, 2, № 4, с. 3—23.
13. Овчинников И. В. Биохимические основы цитотоксического действия противосердечных антител: Автореф. дис. Ташкент, 1972.— 27 с.
14. Ойвин А. И. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований.— Патол. физиол. и эксп. терапия, 1960, № 4, с. 76—85.
15. Солнцева Е. И. Изменение спонтанной электрической активности нейронов при аппликации сыворотки крови больных шизофренией.— Ж. Невропат. и психиатр., 1971, № 5, с. 704—709.
16. Спасокукоцкий Ю. О., Барченко Л. Л., Майский В. О. Реакція внутріклітинних структур експлантатів сім'яника на дію антитестиккулярної цитотоксичної сироватки.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, № 1, с. 44—50.
17. Ходоров В. Б. Цитотоксическое действие антител на электрическую активность миокарда в присутствии комплемента; защитный эффект гепарина.— Бюлл. exper. биол., 1971, № 10, с. 17—20.
18. Ходоров В. И., Воронюцкий Е. Г., Игнатова В. Б. О возможной роли медленных натрий-кальциевых каналов в механизме изменений электрической и механической активности клеток сердца морской свинки при местной анафилаксии (эффекты изоптина).— Бюлл. exper. биол., 1974, № 7, с. 25—27.
19. Ходоров В. И. Общая физиология возбудимых мембран.— М.: Наука, 1975.— 405 с.

20. Beeler G. W., Reuter H. Vol. tricular myocardial fibres.—
21. Berry C. L. The effects of a veloping rat embryo.— J. E
22. Brunner H., Razin Sh., Kahi niac by antibody and comp
23. Clark A., Olson C. Effects cells.— Fed. Proc., 1968, 27,
24. Ebashi S., Endo M. Calcium Biol., 1968, 18, N 1, p. 123—
25. Ebashi S. Excitation—contr p. 293—313.
26. Fozzard H. A., Libbons W. Amer. J. Cardiol., 1973, 31, p
27. Green H., Barrow P., Goldi lity control in ascites cells
28. Hasselbach P. Relaxing fa and Mol. Biol., 1964, 14, p. 1
29. Mikailović L. J., Jancović B. nerve antibody on membrat ture, 1965, 206, N 4187, p. 90
30. Muller-Eberhardt H. Immun Press., 1967.— 311 p.
31. Rabinowitz M., Aschenbreu and turnover of heart mite Cardiac hypertrophy. N. Y. :
32. Reuter H. Divalent cations and Mol. Biol., 1973, 26, p. 1
33. Reuter H. Exchange and c and physiological significanc
34. Sachs J. R., Clive E. J., K Gen. Physiol., 1974, 63, N 4,
35. Shinebourne E. A., Hess M. the calcium uptake of the p. 113—117.
36. Terutaka Kakiuchi, Hideo anti — B cell serum.— J. Im
37. Weber A., Herz R., Reiss I. Federat. Proc., 1964, 23, N 5,
38. Weidmann S. Effects of ca of Purkinje fibres.— J. Physi
39. Winegrad S. The possible ro Circul., 1961, 24, p. 523—529.
40. Woodbury J. W., Brady A. J ly mounted ultramicroelectro

Отдел иммунологии и цитотоксической сывороток Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР

ROLE OF SPECIFIC ANTIBODIES IN ELECTROMECHANICAL

The frog myocardium strip influence of specific antibodies c Small concentrations of the anti inotropic effect for 20-30 min, w the electromechanical conjugatio especially of its descending phas stage) and depolarization of the c

Department of Immunology Sera, the A. A. Bogomolet Physiology, Academy of Sciences

улина (7—10 мг бел-
ечных клеток, уменьше-
корости проведения воз-
сокращения, нарушение

процессами возбужде-
как большие, так и ма-
концентрации специфи-
в аналогичных концент-
механической активнос-

Сучасні уявлення про меха-
РСП, 1974, № 5, с. 579—585.
еских антител на генерацию
о нервного волокна.— Бюлл.

В., Штарк М. Б. Действие
нейронов виноградной улит-
172—177.

арк М. Б., Эзрохи В. Л. Об-
ие характеристики мембран

ранний потенциал нейрона и
232, № 2, с. 489—492.
ической реакции клеток пред-
с. 27—30.

патуры.— М., 1973.— 175 с.
их свойств мембраны сердеч-
ической сыворотки.— Тезисы
зм действия физиологически
320.

ни антител к ткани централь-
характеристики изолирован-
л. экспер. биол., 1973, № 10,

еской активности предсердий
ической сыворотки в опы-

ления о механизме сокраще-
и. наук, 1978, 9, № 2, с. 21—

а сопряжения и сокращения

ого действия противосердеч-

спериментальных исследова-
5.

активности нейронов при ап-
Невропат. и психиатр., 1971,

О. Реакція внутріклітинних
рної цитотоксичної сироват-

ктрическую активность мио-
рина.— Бюлл. экспер. биол.,

возможной роли медленных
ектрической и механической
инафилаксии (эффекты изоп-

— М.: Наука, 1975.— 405 с.

20. Beeler G. W., Reuter H. Voltage Role of Specific Antibodies clamp experiments on ven-
tricular myocardial fibres.— *J. Physiol.*, 1970, 207, p. 165—190.
21. Berry C. L. The effects of antiserum to the contractile proteins of the heart on the de-
veloping rat embryo.— *J. Embryol. and Exp. Morph.*, 1971, 25, N 2, p. 203—212.
22. Brunner H., Razin Sh., Kalica A., Chanok R. Lysis and death of mycoplasma pneumo-
niac by antibody and complement.— *J. Immunol.*, 1971, 106, N 4, p. 907—1001.
23. Clark A., Olson C. Effects caffeine on action potentials of mammalian ventricular
cells.— *Fed. Proc.*, 1968, 27, N 2, p. 304—307.
24. Ebashi S., Endo M. Calcium ions and muscle contraction.— *Progr. Biophys. and Mol.*
Biol., 1968, 18, N 1, p. 123—184.
25. Ebashi S. Excitation—contraction coupling.— *Annual. Rev. Physiol.*, 1976, 38, N 1152,
p. 293—313.
26. Fozzard H. A., Libbons W. R. Action potential and contraction of heart muscle.—
Amer. J. Cardiol., 1973, 31, p. 182—192.
27. Green H., Barrow P., Goldberg B. Effects of antibody and complements on permeabi-
lity control in ascites cells and erythrocytes.— *J. Exp. Med.*, 1959, 110, N 5, p. 699.
28. Hasselbach P. Relaxing factor and the relaxation of the muscle.— *Progr. Biophys.*
and Mol. Biol., 1964, 14, p. 167—222.
29. Mihailović L. J., Jancović B. D., Beleslin B., Milosević D., Cupic D. Effects anti-lobster
nerve antibody on membrane potentials of the giant axon *Palinurus vulgaris*.— *Nature*,
1965, 206, N 4187, p. 904—905.
30. Muller-Eberhardt H. Immunity Cancer and Chemotherapy.— N. Y.—London: Acad.
Press., 1967.— 311 p.
31. Rabinowitz M., Aschenbrenner V., Albin R., Gross N. J., Zak R., Nair K. G. Synthesis
and turnover of heart mitochondria in normal hypertrophied and hypoxic rat.— In:
Cardiac hypertrophy. N. Y.: Acad. Press, 1971, p. 283—299.
32. Reuter H. Divalent cations as charge carriers in excitable membranes.— *Progr. Biophys.*
and Mol. Biol., 1973, 26, p. 1.
33. Reuter H. Exchange and calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanisms
and physiological significance.— *Circulat. Res.*, 1974, 34, N 5, p. 599—605.
34. Sachs J. R., Clive E. J., Kropp D. L. Antibody—induced alterations in the cells.— *J.*
Gen. Physiol., 1974, 63, N 4, p. 389—414.
35. Shinebourne E. A., Hess M. L., White R. J., Hammer J. The effect of noradrenaline on
the calcium uptake of the sarcoplasmic reticulum.— *Cardiovasc. Res.*, 1969, N 3,
p. 113—117.
36. Terutaka Kakiuchi, Hideo Mariuchi, Noboru Tamura. Preparation and effects of an
anti—B cell serum.— *J. Immunol.*, 1976, 116, N 5, p. 1224—1227.
37. Weber A., Herz R., Reiss I. Role of calcium in contraction and relaxation of muscle.—
Federat. Proc., 1964, 23, N 5, p. 896—900.
38. Weidmann S. Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties
of Purkinje fibres.— *J. Physiol.*, 1955, 129, p. 568—582.
39. Winegrad S. The possible role of calcium in excitation—contraction of heart muscle.—
Circul., 1961, 24, p. 523—529.
40. Woodbury J. W., Brady A. J. Intracellular recording from moving tissue with a flexi-
bly mounted ultramicroelectrode.— *Science*, 1956, p. 100—101.

Отдел иммунологии и цитотоксических
сывороток Института физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
14.V 1978 г.

R. I. Janchij

ROLE OF SPECIFIC ANTIBODIES IN THE PROCESSES OF ELECTROMECHANICAL CONJUGATION IN THE MYOCARDIUM

Summary

The frog myocardium stripes and guinea pig auricula atrii were used to show the influence of specific antibodies on the mechanical and electrical activities of cardiac cells. Small concentrations of the antibodies (1.0-2.0 mg protein/ml) had a positive chrono- and inotropic effect for 20-30 min, while large concentrations (7-10 mg protein/ml) disturbed the electromechanical conjugation, mainly due to essential changes of the action potential, especially of its descending phase (a decrease in duration of the action potential plateau stage) and depolarization of the cardiac cell membrane.

Department of Immunology and Cytotoxic
Sera, the A. A. Bogomoletz Institute of
Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev