

эффектов регуляторных воздействий так, что нивелируется физиологически нецелесообразное усиление хроноинотропии и повышается эффективность нейрогуморальной регуляции сердечной мышцы.

Введение

Для оценки сократимости миокарда существенную информацию может дать исследование его реактивности к физиологическим регуляторным воздействиям с учетом взаимосвязи их эффектов [5]. Описаны различные аспекты взаимосвязи эффектов регуляторных воздействий на сердечную мышцу [1, 10, 11 и др.]. Однако взаимосвязь хроноинотропных эффектов (влияний изменения частоты сокращений миокарда на силу его сокращений) и инотропных эффектов ацетилхолина и адреналина относительно мало изучена [3, 8, 11]. В частности, не описаны межпредсердные различия взаимосвязи инотропных эффектов изменения частоты сокращений, адреналина и ацетилхолина в норме и при различных (физиологических, патологических и фармакологических) воздействиях, изменяющих сократимость миокарда. Одним из таких физиологических факторов является адаптация к физической нагрузке [6, 7 и др.]. Однако вопросы влияния тренировки на взаимодействие регуляторных воздействий на миокард и его топологические особенности еще не получили отражения в литературе. Цель наших исследований — изучить характер взаимосвязи инотропных эффектов некоторых основных регуляторных воздействий на миокард (ацетилхолина, адреналина и увеличения частоты стимуляции) и ее изменений после адаптации животных к физической нагрузке.

Методика

Крыс линии Вистар, начальная масса которых составляла 200—300 г, предварительно обучали бегу в тредбане. Затем их адаптировали к физической нагрузке 5 раз в неделю по 10—45 мин с постепенным возрастанием скорости движения ленты от 10 до 19 м/мин в течение 3 нед [6]. В опытах использовали животных, выдержавших полный курс (6 нед) тренировки. Контролем служили животные того же возраста. Сердце извлекали после внутрибрюшинной наркотизации крыс уретаном (140—160 мг на 100 г). После промывки сердца оксигенированным раствором Кребса — Хензелейта оба его ушка отсекали, полоски их вентральных участков фиксировали шелковыми лигатурами между микровинтами и датчиками силы (механотроны типа 6 MX1 C с последовательной жесткой пружиной, обеспечивающей изометрический режим сокращения препаратов миокарда) в термостатируемой при 25 °C проточной (20 мл/мин) камере. После предварительного растяжения препаратов, 1,5—2-часовой стимуляции при частоте 0,5 Гц и напряжении на платиновых электродах 1,5 порогового, дополнительно растягивали препараты до 93—95 % оптимальной длины. Реакции миокарда оценивали по относительным (%) изменениям развиваемой силы F , максимального и минимального значений ее первой производной — $(dF/dt)_{\max}$ и $(dF/dt)_{\min}$. Частоту стимуляции изменяли от 0,5 до 1,0 Гц с возвратом к 0,5 Гц после достижения устойчивой реакции миокарда до и на фоне суперфузии ацетилхолина ($5,6 \cdot 10^{-7}$ моль/л). Эти воздействия повторяли на фоне суперфузии адреналина (10^{-6} моль/л). В результате предварительных экспериментов с повторением используемых воздействий в различной последовательности существенного влияния предшествующих воздействий на эффекты последующих не наблюдалось. Измерения проводили при достижении устойчивой реакции. Отличие от контрольных значений по критерию t Стьюдента считалось достоверным при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты опытов на препаратах миокарда контрольных животных показали, что эффект ацетилхолина уменьшается под влиянием адреналина, а межпредсердных различий этой зависимости не наблюдается. Так, отрицательный инотропный эффект ацетилхолина на фоне действия адреналина, судя по F , $(dF/dt)_{\max}$ и $(dF/dt)_{\min}$, был меньше исходного в опытах на правом предсердии в 2,2; 2,4 и 2,6 раза соответственно, в опытах на левом предсердии — в 2,0; 2,3 и 2,7 раза соответственно (табл. 1).

Обнаружены межпредсердные различия влияния ацетилхолина на хроноинотропию. Для правого предсердия характерно отрицательное влияние ацетилхолина на хроноинотропию, для левого предсердия — положительное. Инотропный эффект изменения частоты стимуляции под влиянием ацетилхолина, судя по F , $(dF/dt)_{\max}$ и $(dF/dt)_{\min}$, уменьшился в 1,3; 2,1 и 1,6 раза соответственно в опытах на правом предсердии и увеличился в 1,3; 1,7 и 1,5 раза соответственно в опытах на левом предсердии (табл. 2). Адреналин в контрольных опытах практически не влиял на хроноинотропный эффект, и только в опытах на правом предсердии уменьшилась в 1,4 раза реакция $(dF/dt)_{\max}$.

Под влиянием адаптации животных к физической нагрузке уменьшилась зависимость эффекта ацетилхолина от адреналина в опытах на правом предсердии: отношение реакции F на ацетилхолин на фоне адреналина к исходной реакции на ацетилхолин составило $0,41 \pm 0,07$ в контроле и $0,74 \pm 0,11$ после тренировки.

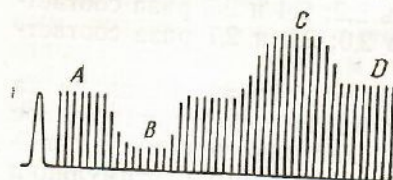
Адаптация животных к физической нагрузке привела к исчезновению зависимости хроноинотропии от ацетилхолина в правом предсердии. При этом обнаружилось выраженное отрицательное влияние адреналина на хроноинотропию. У адаптированных животных эффект увеличения частоты стимуляции под влиянием адреналина в опытах на правом предсердии, судя по F , $(dF/dt)_{\max}$ и $(dF/dt)_{\min}$, уменьшился в 1,9; 1,7 и 1,7 раза, для левого предсердия значения этих показателей составили 1,3; 1,4 и 1,4 соответственно.

Таблица 1. Относительное изменение (Δ , %) показателей механической активности препаратов миокарда крыс, контрольных и адаптированных к физической нагрузке, при суперфузии ацетилхолина до и на фоне суперфузии адреналина ($M \pm m$)

Условие суперфузии ацетилхолина ($5,6 \cdot 10^{-7}$ моль/л)	Сила (F), развиваемая препаратами		Первая производная силы (dF/dt), развиваемой препаратами			
			правого предсердия		левого предсердия	
	правого предсердия	левого предсердия	$(dF/dt)_{\max}$	$(dF/dt)_{\min}$	$(dF/dt)_{\max}$	$(dF/dt)_{\min}$
Контрольные животные						
До суперфузии адреналина	-43 ± 4	-34 ± 4	-41 ± 4	-39 ± 4	-25 ± 2	-24 ± 2
На фоне суперфузии адреналина (10^{-6} моль/л)	$-20 \pm 4^*$	$-17 \pm 3^*$	$-17 \pm 3^*$	$-15 \pm 3^*$	$-11 \pm 2^*$	$-9 \pm 1^*$
Адаптированные животные						
До суперфузии адреналина	-51 ± 5	-30 ± 3	-42 ± 3	-42 ± 3	-28 ± 4	-31 ± 4
На фоне суперфузии адреналина (10^{-6} моль/л)	$-32 \pm 5^*$	$-16 \pm 2^*$	$-28 \pm 6^*$	$-30 \pm 5^{**}$	$-13 \pm 2^*$	$-9 \pm 2^*$

Примечания: здесь и в табл. 2 отличие значений, полученных до суперфузии адреналина, достоверно методами не прямых * и прямых ** разностей; число опытов на правом предсердии адаптированных животных составляло 11, в остальных случаях — 14.

Необходимо отметить, что результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют не только об отрицательном влиянии адреналина на эффект ацетилхолина, но и о положительном влиянии ацетилхолина на эффект адреналина. Действительно, если сократительную активность миокарда без воздействия на него обозначить буквой А, на фоне действия ацетилхолина — буквой В, на фоне суперфузии адреналина — буквой С, при сочетании действия ацетилхолина и



Схематическое изображение сократительной активности миокарда до воздействия на сердечную мышцу (А), при отрицательном (В) и положительном (С) воздействиях, а также при отрицательном воздействии на фоне положительного (D).

адреналина — буквой D (рисунок), то неравенство $A/B > C/D$ будет отражать обнаруженное нами уменьшение эффекта ацетилхолина под влиянием адреналина. Умножение этого неравенства на отношение D/A дает эквивалентное неравенство $D/B > C/A$, которое означает, что эффект адреналина на фоне действия ацетилхолина (D/B) больше, чем без суперфузии ацетилхолина (C/A), т. е. ацетилхолин увеличивает эффективность адренергических инотропных воздействий на предсердия крысы. Аналогично, отрицательное влияние адреналина на хронотропию в правом предсердии, судя по $(dF/dt)_{\max}$ (см. табл. 2), означает существование положительного влияния частоты сокращений на инотропный эффект адреналина.

Подобным образом можно убедиться в том, что в случае воздействий одной направленности (увеличение частоты стимуляции и суперфузии ацетилхолина — отрицательные инотропные воздействия) прямая и обратная связи между ними имеют один и тот же знак. Следовательно, обнаруженное нами влияние ацетилхолина на хронотропию (положительное в левом и отрицательное в правом предсердии) свидетельствует о существовании положительного и отрицательного со-

Таблица 2. Относительное изменение (Δ , %) показателей механической активности препаратов миокарда крыс, контрольных и адаптированных к физической нагрузке, при увеличении частоты стимуляции от 0,5 до 1,0 Гц до и на фоне суперфузии адреналина и ацетилхолина ($M \pm m$)

Условие увеличения частоты стимуляции	Сила (F), развиваемая препаратами		Первая производная силы (dF/dt), развиваемой препаратами			
			правого предсердия		левого предсердия	
	правого предсердия	левого предсердия	(dF/dt) _{max}	(dF/dt) _{min}	(dF/dt) _{max}	(dF/dt) _{min}
Контрольные животные						
До суперфузии агонистов	—28±2	—23±1	—30±2	—23±2	—18±2	—16±2
На фоне суперфузии ацетилхолина (5,6·10 ⁻⁷ моль/л)	—22±3**	—31±3*	—14±2*	—14±2*	—30±2*	—24±2*
адреналина (10 ⁻⁶ моль/л)	—25±3	—21±2	—22±3*	—19±3	—19±2	—16±2
Адаптированные животные						
До суперфузии агонистов	—39±3	—28±3	—33±5	—30±6	—28±2	—25±4
На фоне суперфузии ацетилхолина (5,6·10 ⁻⁷ моль/л)	—40±5	—33±3	—25±3	—27±4	—30±3	—25±5
адреналина (10 ⁻⁶ моль/л)	—21±5*	—21±3**	—19±3*	—18±2**	—20±3*	—18±2**

ответственно влияния увеличения частоты стимуляции на эффект ацетилхолина в левом и правом предсердиях.

Взаимодействие исследуемых регуляторных воздействий, по-видимому, имеет существенное физиологическое значение. Так, уменьшение отрицательной хроноинотропии и эффекта ацетилхолина под влиянием адреналина ограничивает эффективность этих регуляторных воздействий в ситуациях, требующих мобилизации функции миокарда. Физиологически целесообразной представляется и обратная связь — положительное влияние частоты сокращений и ацетилхолина на эффективность адренергической регуляции миокарда. Известно, что выраженная адренергическая стимуляция миокарда в организме может сопровождаться не только тахикардией, но и усилением вагусных влияний на него [2, 9], в частности, в результате депрессорного кардио-кардиального рефлекса [4]. Противоположные влияния ацетилхолина на хроноинотропию в правом и левом предсердиях, вероятно, направлены на нивелирование межпредсердных различий хроноинотропных реакций — больший инотропный эффект изменения частоты (в правом предсердии) уменьшается, меньший (в левом) увеличивается. В этом же направлении действует и отрицательная зависимость хроноинотропии от адреналина в правом предсердии. При совместном действии ацетилхолина и адреналина хроноинотропный эффект составил $22\% \pm 2\%$ в правом и $23\% \pm 2\%$ в левом предсердиях.

Таким образом, взаимосвязь эффектов регуляторных факторов может уменьшать топологические различия реактивности миокарда в ответ на действие этих факторов. Исчезновение предсердно-желудочковых различий механической реституции (зависимости силы преждевременного сокращения от предшествующего межимпульсного интервала) под влиянием адреналина было описано Горбачевым и Изаковым [3]. По результатам наших исследований, взаимосвязь эффектов регуляторных факторов нивелирует также нефункциональные изменения реактивности миокарда тренированных животных: увеличение отрицательного хроноинотропного эффекта у адаптированных животных компенсируется появлением отрицательного влияния адреналина на хроноинотропию. Появление такой зависимости означает установление положительного влияния частоты сокращений на эффективность адреналина, что соответствует концепции Меерсона о повышении эффективности нейрогуморальной регуляции сердца при тренировке [6]. В этом плане интересно и уменьшение отрицательной зависимости эффекта ацетилхолина от адреналина, что повышает эффективность холинергической регуляции правого предсердия. Однако при этом уменьшается и обратная зависимость: положительное влияние ацетилхолина на эффект адреналина. В организме это явление, по-видимому, компенсируется повышением тонуса вагусных влияний на сердце при адаптации к физической нагрузке [6].

Таким образом, изменения характера взаимодействия регуляторных влияний на миокард при тренировке животных могут способствовать повышению эффективности нейрогуморальной регуляции сердца и компенсировать нефункциональные изменения реактивности сердечной мышцы.

В целом полученные результаты свидетельствуют о существенных топологических различиях, высокой чувствительности к адапционным перестройкам в организме и значительной физиологической роли взаимосвязи эффектов регуляторных влияний на миокард, что, вероятно, необходимо учитывать при исследовании действия на сердечную мышцу различных физиологических, патогенетических факторов и фармакологических препаратов.

S. G. Kažmin, S. B. Dudka, A. A. Moibenko

INTERACTION OF INOTROPIC EFFECTS ON ACETYLCHOLINE, ADRENALINE AND INCREASE OF ATRIUM STIMULATION FREQUENCY IN RATS ADAPTED AND NONADAPTED TO PHYSICAL EXERCISES

It is shown in experiments carried out on the isolated strips of the left and right atria of the rat that adrenaline decreases the inotropic effect of acetylcholine while interatrial differences of chronoinotropy are levelled by acetylcholine and adrenaline. Training of animals changes interaction of regulatory effects in such a way that an increase of the negative chronoinotropy is compensated and efficiency of the cardiac muscle regulation grows.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бершицкая О. Н., Изаков В. Я. К природе связи длина — сила в сердечной мышце // Физиол. журн. СССР. — 1983. — 69, № 10. — С. 1301—1307.
2. Волошин М. Я., Дюмин О. В., Остапчук Н. А. Влияние вагосимпатической блокады на компенсаторные механизмы при кровопотере // Врачеб. дело. — 1957. — № 6. — С. 655.
3. Горбачев В. В., Изаков В. Я. Влияние адреналина на хроноинотропию предсердий и желудочков крысы // Физиол. журн. СССР. — 1978. — 64, № 1. — С. 49—54.
4. Мойбенко А. А. Кардиогенные рефлекссы и их роль в регуляции кровообращения. — Киев: Наук. думка, 1979. — 164 с.
5. Мойбенко А. А., Казьмин С. Г., Сагац В. Ф. Сократимость и сократительная активность миокарда // Физиол. журн. — 1984. — 30, № 3. — С. 333—345.
6. Меерсон Ф. З., Гибер Л. М., Капелько В. И. Влияние выключения нервной регуляции на сократительную функцию сердца животных, адаптированных к физическим нагрузкам // Кардиология. — 1977. — 17, № 3. — С. 95—102.
7. Меерсон Ф. З., Капелько В. И., Пфайфер К. О. О механизмах увеличения функциональных возможностей сердечной мышцы при адаптации к физической нагрузке // Там же. — 1976. — 16, № 6. — С. 67—72.
8. Koch-Weser J., Blinks J. R. Influence of the interval between beats on myocardial contractility // Pharmacol. Rev. — 1963. — 15, N 3. — P. 601—652.
9. Kollai M., Koizumi K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart // J. Auton. Nerv. Syst. — 1979. — 1, N 1. — P. 33—55.
10. Levi M. N. Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions // Fed. Proc. — 1984. — 43, N 11. — P. 2598—2602.
11. Siegl P. K., McNeil J. H. Positive inotropic responses in cardiac muscles: influence of stimulation frequency and species // Can. J. Physiol. and Pharmacol. — 1982. — 60, N 1. — P. 33—40.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН Украины, Киев

Материал поступил
в редакцию 27.11.90

УДК 612.181:612.26

О. В. Атаман

Ектонуклеотидазна активність ізольованих стрічок артерій і вен експериментальних тварин.

Вплив деяких пошкоджуючих агентів
на екто-АТФазну активність кровоносних судин

В дослідях, що проведено на кролях, продемонстрована здатність ізольованих стрічок артерій і вен гідролізувати екзогенні АТФ, АДФ і АМФ. Виявлена ферментативна активність зменшується в такій послідовності: екто-АТФаза > екто-АДФаза > екто-АМФаза. Показано,

© О. В. АТАМАН, 1991

що ектонуклеотидазна активність венозних судин значно вища порівняно із цією активністю артеріальних. Стрічки аорти щурів виявляють істотно вищу екто-АТФазну активність, ніж стінки аорт голубів, морських свинок, кролів. Введення кролям холестерину (0,25 г/кг щодоби протягом 2 тиж) викликає збільшення екто-АТФазної активності артерій і вен, у той час як агенти, що відтворюють артерioskлероз Менкеберга (адреналін, вітамін D₂, монойодацетат), спричиняють істотне зменшення екто-АТФазної активності вивчених судин. Обговорюється можливе значення виявлених змін для патогенезу уражень судинної стінки.

Вступ

Ще 40 років тому Binet і Burstein [2] показали, що вже одноразове проходження екзогенного АТФ через судини легенів спричиняється до повного його гідролізу. Наведений факт отримав пояснення лише після того, як було відкрито каскадну систему ектонуклеотидаз, вмонтованих ззовні в плазматичну мембрану клітин. Ця система складається принаймні із трьох ферментів: АТФази (КФ 3.6.1.15), АДФази (КФ 3.6.1.6) і АМФази (5'-нуклеотидази, КФ 3.1.3.5). Завдяки цим ферментам відбувається гідролітичне розщеплення позаклітинних (а не внутрішньоклітинних!) аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) до аденозину і неорганічного фосфату.

Привертає до себе увагу значна поширеність ектонуклеотидаз в організмі ссавців. Зокрема, ектонуклеотидазні комплекси, виявлені на поверхні таких клітин, як еритроцити, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити, тканинні базофіли, тромбоцити, гепатоцити, кардіоміоцити, ендотеліальні та гладеньком'язові клітини кровоносних судин [3, 8]. Питання про фізіологічну роль ектонуклеотидазних ферментів взагалі, і в клітинах судинної стінки зокрема, залишається не з'ясованим. Відсутні будь-які відомості про регіонарні і міжвидові відмінності ектонуклеотидаз артеріальних і венозних судин. Донині невідомим є вплив різних патогенних чинників на активність цих ферментів.

Наведені міркування стали визначальними при виконанні власних експериментальних досліджень, зокрема, з ектонуклеотидазної активності ізольованих стрічок артерій і вен у тварин та впливу деяких пошкоджуючих агентів на екто-АТФазну активність кровоносних судин.

Методика

Досліди виконані на ізольованих, позбавлених адвентиції, спіральних стрічках артерій і вен кролів та грудної аорти щурів, голубів і морських свинок. Визначення ектонуклеотидазної активності стрічок здійснювали в умовах їх інкубації протягом 15 хв (при 37 °C) у розчині Кребса, в якому K_2HPO_4 був заміщений еквівалентною кількістю KCl . В залежності від мети дослідів в інкубаційне середовище додавали один із аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) з таким розрахунком, щоб концентрація його у розчині становила 0,02 моль/л. Ектонуклеотидазну активність визначали за приростом концентрації неорганічного фосфату, що вивільнюється у середовище за час інкубації. Вміст неорганічного фосфату у розчині вимірювали за методикою DuBois і Potter [6]. Розрахунок ектонуклеотидазної активності здійснювали як на одиницю маси тканини, так і на одиницю площі поверхні судинних стрічок.

У дослідях на кролях були вивчені такі пошкоджуючі впливи: внутрішньощлункове введення холестерину (0,25 г/кг на добу) у вигляді 10 %-ної емульсії у соняшниковій олії протягом двох тижнів; внутрішньовенне введення адреналіну (50 мкг/кг на добу) у вигляді 0,1 %-ного розчину адреналіну гідрохлориду протягом двох тижнів; внутрішньощлункове введення вітаміну D₂ (100 000 МО/кг на добу) у