

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО УРОВНЯ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ, ВЫЗВАННОГО $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ОБМЕНОМ

В. В. Алабовский, А. А. Винокуров, О. В. Маслов

ГБОУ ВПО Воронежская государственная
медицинская академия имени Н.Н. Бурденко
Поступила в редакцию 04.06.2012 г.

Аннотация. Особенности биохимических процессов сердца в условиях активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в реверсном режиме пока мало изучены. В проведенных исследованиях установлено, что сразу же после снижения трансмембранного градиента натрия наблюдается интенсивное поглощение Ca^{2+} сердечной мышцей, резкая активация поглощения кислорода, образование лактата, снижение уровня АТФ. В сердце происходит расщепление нуклеотидов и кардиомиоциты быстро теряют аденозин и рибозу, креатин, ионы калия. Затем возникает фибрилляция желудочков сердца.

Помимо антиаритмических средств, влияющих на натриевые, кальциевые или калиевые ионные каналы, которые зачастую бывают недостаточно эффективными в первые минуты и часы от начала развития острого инфаркта миокарда, необходимы средства, ослабляющие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменный процесс, активизирующий в реверсном направлении.

Ключевые слова: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен в сердце, ишемия, фибрилляция желудочков, энергетических обмен.

Abstract. The particularities of the biochemical process in the heart in case of activation of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in reverse mode have not been investigated well yet. The carried out experiments have shown that immediately after decreasing of transmembrane sodium ions gradient, the additional contractions of the heart are appeared. This causes intense consumption of Ca^{2+} by myocardium, increased formation of lactate, increasing of oxygen consumption, decreasing of ATP level in tissue. It has been established that excess of calcium ions, entering through $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in reverse mode, is absorbed by mitochondria. These changes are accompanied by loss of K^+ of the heart muscle. Then ventricular fibrillation is appeared.

The data obtained in this study established significant role of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in reverse mode in development of ventricular fibrillation and exacerbation of disorders in energy metabolism.

Key words: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange, reverse mode, ischemia, ventricular fibrillation, energy metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание исследователей привлекает ионообменный механизм, активно протекающий в сердечных клетках и имеющий прямое отношение к регуляции внутриклеточного кальция - так называемый $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен.

Экспериментальные исследования по этой проблеме дают обнадеживающие результаты, из которых видно, что регуляция данного механизма с помощью новых лекарственных веществ даст возможность специалистам использовать новый класс антиаритмических средств [1].

© Алабовский В. В., Винокуров А. А., Маслов О. В., 2013

Вместе с тем динамика $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в сердце в норме и патологии изучена еще недостаточно. Неясны многие физиолого-биохимические последствия этого обмена в реверсном режиме, т.е. состоянии, когда вывод избыточного уровня натрия из кардиомиоцитов совершается в обмен на внеклеточный кальций.

Характер нарушений трансмембранного распределения ионов натрия вне и внутри клеток при патологиях сердца хорошо известен. Установлено, например, что непосредственно перед возникновением фибрилляции желудочков при ишемии миокарда концентрация натрия внутри клеток возрастает, а внеклеточная - падает [2-4].

Экспериментальное воспроизведение такого состояния на изолированных сердцах белых крыс, морских свинок, кроликах и собаках приводит к резкому нарушению биоэлектрической активности миокарда, вызывая фибрилляцию его желудочков [5,6].

Однако особенности обменных процессов в сердечной мышце, предшествующие развитию аритмии, изучены совершенно недостаточно.

В этой связи в настоящей работе было изучено функциональное состояние сердца, энергетический и электролитный обмен в миокарде непосредственно перед возникновением фибрилляции желудочков сердца в условиях активирования реверсного режима $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых крыс линии Wistar, перфузированных по методу Лангендорфа оксигенированным раствором при температуре 37°C .

Под эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и сердце помещали в охлажденный раствор Рингера-Локка. В аорту вводили канюлю и осуществляли перфузию со скоростью 10 мл/мин исходным раствором Рингера-Локка, имеющим следующий состав: 140 ммоль/л NaCl , 2 ммоль/л NaHCO_3 , 5 ммоль/л KCl , 5 ммоль/л трис- HCl -буфер (рН 7,4), 11 ммоль/л глюкозы. В зависимости от вида эксперимента концентрацию CaCl_2 меняли от 0,6 до 2 ммоль/л. Концентрацию KCl изменяли от 1 до 30 ммоль/л.

Через 15 минут после стабилизации сократительной функции и показателей энергетического состояния сердца активировали $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен в реверсном режиме путем снижения концентрации хлорида натрия в перфузионном растворе [7].

При этом уровень хлорида натрия снижали до 30 ммоль/л или до 2 ммоль/л. Осмотическое давление раствора сохраняли, в первом случае, путем добавления в гипонатриевый раствор сахарозу до концентрации 220 ммоль/л. При полном удалении NaCl из

перфузионного раствора осмотичность сохраняли добавлением 140 ммоль/л хлорида лития.

Электрическую активность сердца сохраняли в естественном состоянии. Искусственная стимуляция не проводилась. Электрограмму с поверхности желудочков сердца записывали на электрокардиографе «Элкар» с помощью униполярного отведения электрической активности. Сократительную активность миокарда изучали в изоволюмическом режиме с помощью латексного баллончика, введенного в полость левого желудочка. В работе был использован электроманометр фирмы «Bentley lab. Europe» и электронный потенциометр Н3030-4 (СНГ).

Митохондрии получали методом дифференциального центрифугирования при 12000 g. Среда выделения имела следующий состав: 5 ммоль/л трис- HCl -буфер (рН 7,4), содержащий 300 ммоль/л сахарозу. Скорость поглощения кислорода митохондриями измеряли на полярографе «ПУ-1» (Россия) с помощью платинового электрода открытого типа при температуре 25°C в среде инкубации содержащей: 10 ммоль/л трис- HCl -буфер (рН 7,45), 200 ммоль/л сахарозу, 10 ммоль/л ЭДТА, 10 ммоль/л KH_2PO_4 , 10 ммоль/л KCl . В качестве субстрата окисления использовали глутаминовую кислоту.

Степень сопряжения дыхания и фосфорилирования оценивали после добавления в среду инкубации 200 мкмоль/л АДФ. Количество белка митохондрий измеряли методом Лоури, используя в качестве стандарта бычий сывороточный альбумин [8].

Интенсивность поглощения изолированным сердцем кислорода регистрировали полярографическим методом на полярографе ПУ-1 (Россия) с помощью проточной кюветы со встроенным стационарным платиновым электродом. Расчет производили по разнице содержания кислорода в притекающем и оттекающем от сердца перфузионном растворе [9].

Для ингибирования аккумуляции Ca^{2+} митохондриями сердца в перфузионные растворы добавляли 2 мкмоль/л рутениевый

красный. Количество АТФ, АДФ и лактата в сердце измеряли сразу же после его охлаждения жидким азотом. Экстракцию веществ проводили 5%-ной ТХУ. После нейтрализации экстракта, содержание нуклеотидов и лактата определяли ферментативным методом с помощью стандартных наборов "Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica". Для расчета концентрации вещества на сухой вес образцы растертой ткани высушивали в термостате до постоянного веса.

Концентрацию калия в отекающем из сердца перфузионном растворе непрерывно определяли с помощью калий-селективного электрода фирмы «Orion» (США) № 19-15, 978. Измерения и записи производили с помощью программы Zet Lab.

Концентрацию аденозина в отекающем от сердца перфузате измеряли методом ионообменной хроматографии. Измерение оптической плотности эфлюанта определяли при длине волны 261 нм [10]. Количество рибозы в пробах перфузата регистрировали с помощью орцина. Оптическую плотность измеряли при 670 нм и 595 нм для исключения влияния на окраску глюкозы [6]. Концентрацию креатина определяли с помощью альфа-нафтола с диацетиллом спекрофотометрически при длине волны 525 нм [7].

В тех сериях опытов, когда исследовали процесс аккумуляции Ca^{2+} сердечной мышцей, инициацию $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена осуществляли путем замены хлорида натрия (140 ммоль/л) на хлорид аммония в той же концентрации. Уровень CaCl_2 в этих опытах понижали до 0,6 ммоль/л. С помощью перистальтического насоса перфузионный раствор смешивали с металлоиндикатором на Ca^{2+} – арсеназо-III. Образовавшийся окрашенный продукт реакции пропускали через проточную кварцевую микроювету, помещенную в регистрационный блок спектрофотометра СФ-46. Интенсивность окраски определяли при длине волны 660 нм. Калибровку осуществляли путем добавления хлорида кальция в перфузионные растворы, что приводило к увеличению концентрации Ca^{2+} на 15 мкмоль/л [1].

Хлорид никеля добавляли в исходный и

гипонатриевый растворы в количестве 0,5 ммоль/л, а хлорид марганца - 1 ммоль/л.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и анализа вариации ANOVA.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наблюдения за физиологическим состоянием сердца в период предшествующий возникновению фибрилляции позволили выявить особенности сократительной активности желудочков сердца.

Через несколько секунд после снижения концентрации NaCl от 140 до 30 ммоль/л, с нарастанием амплитуды, появлялись дополнительные сокращения сердца, предшествующие систолическим сокращениям. Через 30-40 секунд возникала фибрилляция желудочков сердца (рис.1).

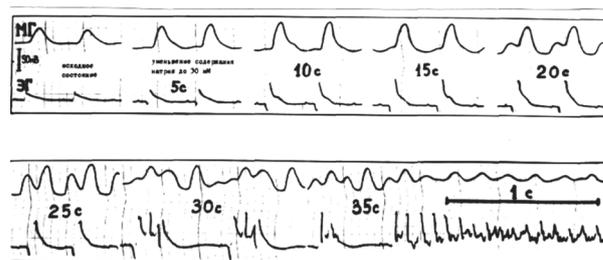


Рис.1. Регистрация электрической (ЭГ) и сократительной (МГ) активности сердца при снижении концентрации натрия в перфузионном растворе до 30 ммоль/л.

Обозначения: Интервалы между записями 5 с; скорость записи 100 мм/с; калибровка 50 мВ.

С целью уточнения характера записей и устранения возможных артефактов была применена методика регистрации сокращений локального участка сердечной мышцы с помощью специально сконструированного для этой цели тензодатчика. Датчик позволял регистрировать изменения отрезка желудочка сердца длиной 5-6 мм. Полученные этим способом 6 записей оказались идентичными записям, регистрируемым стандартным методом (рис. 2).

Результаты свидетельствуют о том, что снижение уровня натрия во внеклеточной

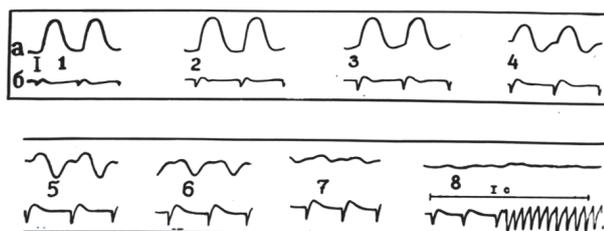


Рис.2. Изменения сократительной активности локального участка левого желудочка сердца крысы при снижении концентрации натрия в перфузионном растворе от 140 до 30 ммоль/л.

Обозначения: а - механограмма отрезка миокарда длиной 5 мм; б - униполярное отведение электрической активности сердца. Цифры - фрагменты записи с интервалом 5 сек; калибровка 10 мВ.

среде, по-видимому, сопровождается интенсивным накоплением ионов кальция внутри кардиомиоцитов. Возможно, это было обусловлено реверсией $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в результате выхода ионов Na^+ из кардиомиоцитов в обмен на внеклеточный Ca^{2+} в условиях низкой концентрации NaCl в перфузионном растворе. Проведенные, далее, опыты с изучением динамики изменения внеклеточной концентрации Ca^{2+} подтвердили это предположение (рис 3).

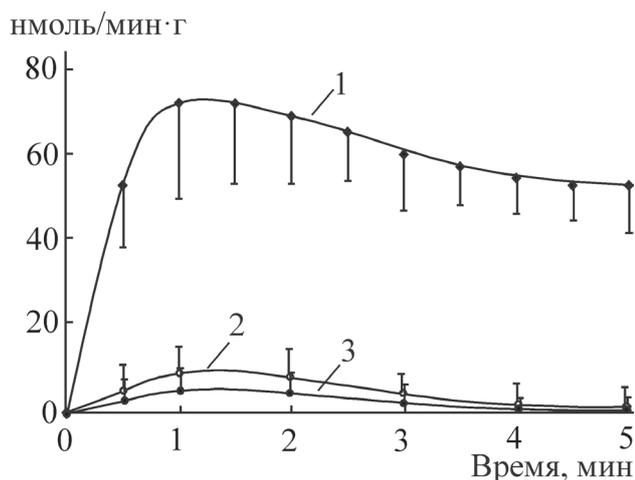


Рис. 3. Влияние ионов никеля и марганца на динамику поглощения кальция изолированным сердцем крысы при замене 140 ммоль/л NaCl на 140 ммоль/л NH_4Cl .

Обозначения: 1 – контроль; 2 – NiCl_2 – 0,5 ммоль/л; 3 – MnCl_2 – 1 ммоль/л

Появление сокращений, предшествующих систолическим сокращениям мы объясняем активацией миофибрилл входящим внутрь клеток кальцием, поступающим через систему $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена. После этого происходил выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, который вызывает обычное систолическое сокращение. В тот момент, когда такая активация поступления Ca^{2+} посредством $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена достигает максимума, развивается фибрилляция желудочков сердца.

Для уточнения источника увеличения внутриклеточного кальция в момент снижения NaCl в питающем сердце перфузионном растворе были проведены опыты, в которых непрерывно регистрировался уровень Ca^{2+} в оттекающем от сердца перфузате. В связи с тем, что регистрация уровня Ca^{2+} во время смены NaCl на сахарозу сильно мешала спектрофотометрическому анализу (за счет турбулентного искажения проходящего света в измерительной камере сахарозой) в этой серии опытов хлорид натрия заменяли хлоридом аммония в той же концентрации.

Исследования показали, что замена хлорида натрия на хлорид аммония сопровождалась заметным снижением уровня Ca^{2+} в оттекающем перфузионном растворе. Динамика этого процесса представлена на рис.3 (контроль). Максимум поглощения достигал через 60 секунд после начала перфузии гипонатриевой средой. Важно отметить, что к этому времени возникала фибрилляция желудочков сердца - через 40-50 секунд (рис. 1, 2).

Ионы марганца или ионы никеля блокировали поглощение ионов Ca^{2+} сердечной мышцей. В этой связи можно полагать, что накопление кальция при снижении концентрации ионов натрия в растворе обусловлено системой $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена.

Учитывая способность внутриклеточного кальция активировать Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы, представлялось интересным определить уровень калия в оттекающем от сердца перфузионном растворе.

Как видно из полученных результатов, скорость выхода калия из сердечной мышцы прямо зависела от сниженной концентрации

внечелочного натрия (рис 4). Исходя из полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о том, что при реверсии $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена возникает внутрь входящий кальциевый ток, сопровождаемый интенсивным выходом ионов калия из кардиомиоцитов. Возможно, это служит причиной возникновения электрофизиологической гетерогенности миокарда, которая является основой дезорганизации электрического возбуждения и появления хаоса электрической активности в виде фибрилляции желудочков.

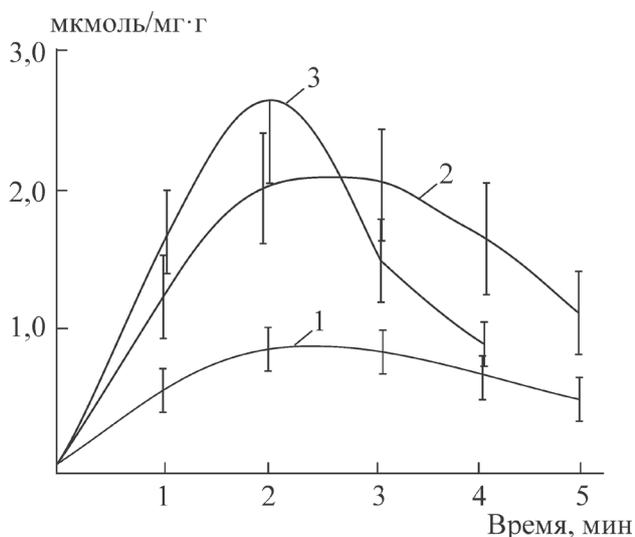


Рис. 4. Скорость увеличения концентрации K^+ в оттекающем из сердца перфузатах при снижении уровня NaCl в питающем сердце перфузионном растворе.

Обозначения: 1 — снижение уровня NaCl до 100 ммоль/л; 2 — снижение уровня NaCl до 60 ммоль/л; 3 — снижение уровня NaCl до 30 ммоль/л.

Усиление амплитуды сокращений сердца в период до момента возникновения фибрилляции сердечной мышцы сопровождалось резкими изменениями энергетического обмена. Проведенные нами исследования показали, что с первых же секунд активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в реверсном режиме происходит значительное возрастание скорости поглощения сердцем кислорода (рис 5). Фибрилляция желудочков сердца возникала в момент максимума развития этих изменений.

Интересно отметить, что остановка сердечных сокращений высокой концентрацией K^+ не влияла существенно на активирование

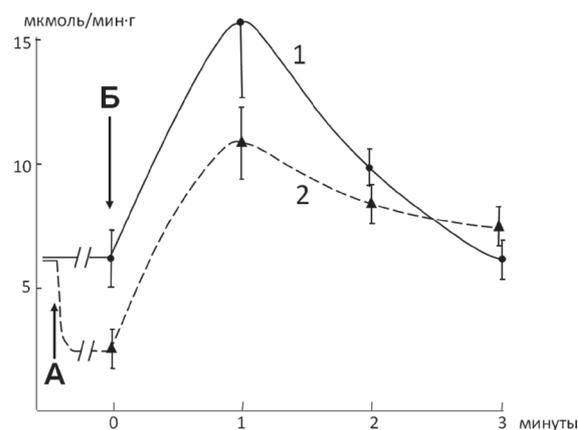


Рис. 5. Скорость поглощения изолированным сердцем крысы кислорода при снижении концентрации натрия от 140 до 30 ммоль/л с сохранением осмотичности перфузионного раствора сахарозой (220 ммоль/л).

Обозначения: А — увеличение концентрации KCl до 30 ммоль/л; Б — снижение концентрации NaCl со 140 до 30 ммоль/л; 1 — концентрация KCl — 5 ммоль/л; 2 — концентрация KCl 30 ммоль/л.

скорости поглощения сердцем кислорода гипонатриевой средой. В этой связи было предположено, что активация дыхания в митохондриях миокарда обусловлено, не только стимулированием сокращений миофибрилл накапливающимся кальцием, но и также аккумуляцией избытка кальция митохондриями.

В целях сопоставления динамики поглощения сердцем ионов кальция с динамикой поглощения сердцем кислорода дальнейшие опыты осуществляли в условиях стимулирования $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена путем замены 140 ммоль/л NaCl на 140 ммоль/л NH_4Cl .

Для оценки вклада Ca^{2+} -зависимого поглощения кислорода митохондриями в общий показатель поглощаемого кислорода сердца, эксперименты выполнялись в условиях остановки сердечной активности. Прекращение сердечных сокращений осуществлялась высокой деполяризующей концентрацией ионов калия (30 ммоль/л). Опыты показали, что наибольшая активность потребления кислорода происходит на 1,5 - 2 минуты позже того времени, когда наблюдается максимальный процесс аккумуляции сердцем ионов кальция (рис. 6).

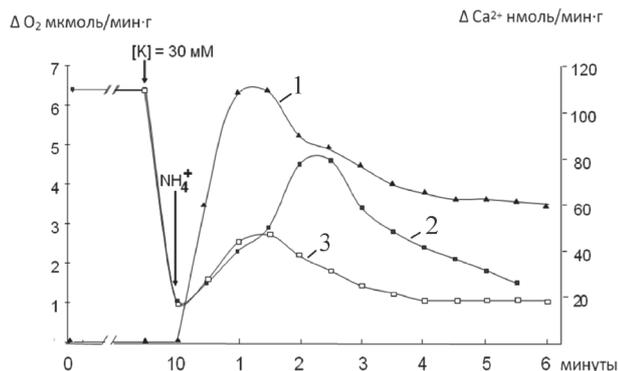


Рис. 6. Соотношение интенсивностей поглощения ионов Ca и поглощения сердцем кислорода при снижении внеклеточной концентрации натрия (заменой на NH_4Cl) в условиях ингибирования сокращений сердца высокой внеклеточной концентрацией калия (30 ммоль/л).

Обозначения: 1 – динамика поглощения изолированным сердцем ионов кальция при замене хлорида натрия (140 ммоль/л) на хлорид аммония (140 ммоль/л) (контроль); 2 – динамика интенсивности поглощения изолированным сердцем кислорода при замене хлорида натрия (140 ммоль/л) на хлорид аммония (140 ммоль/л); 3 – влияние рутениевого красного на динамику интенсивности поглощения изолированным сердцем кислорода при замене хлорида натрия (140 ммоль/л) на хлорид аммония (140 ммоль/л).

По-видимому, несмотря на снижение скорости потока кальция в кардиомиоциты, митохондрии продолжали испытывать продолжительную стимуляцию, приводящую к усилению их дыхательной активности, обусловленной аккумуляцией митохондриями ионов кальция, поступившего в кардиомиоциты в избыточном количестве.

С целью решения этого вопроса, следующие эксперименты проводили в условиях селективного ингибирования Ca^{2+} -транспортной системы митохондрий с помощью рутениевого красного. Проведенные исследования показали, что в присутствии ингибитора максимум активности поглощения сердцем кислорода полностью совпадает с максимумом аккумуляции Ca^{2+} , вызванным $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменом (рис. 6).

Из этого наблюдения следует, что активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, сопровождающаяся

интенсивным поступлением Ca^{2+} внутрь клеток миокарда вызывает не только стимулирование миофибрилл сердечной мышцы, но и активное поглощение избытка Ca^{2+} митохондриями.

Дальнейшие исследования показали, что в митохондриях, полученных из сердца после его перфузии гипонатриевым раствором в течение 5 минут значительно нарушалась ответная реакция на добавки АДФ. В результате величина дыхательного контроля падала почти в 2 раза. Использование ингибитора аккумуляции Ca^{2+} митохондриями – рутениевого красного ослабляло влияние гипонатриевой среды на скорость фосфорилирующего ($V_{\text{адф}}$) дыхания митохондрий (рис. 7).

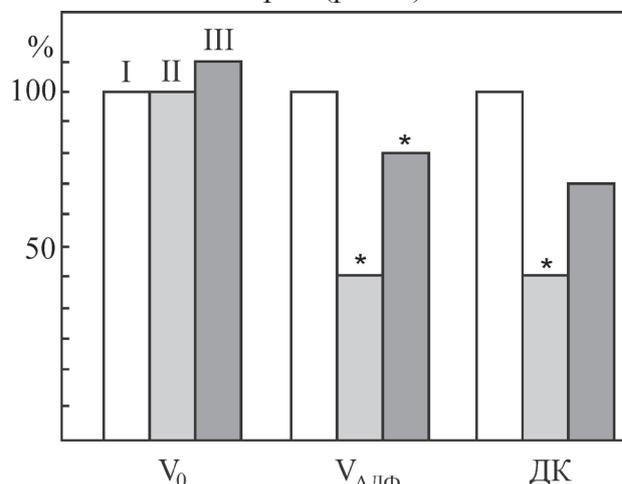


Рис. 7. Влияние снижения внеклеточного уровня натрия на окислительное фосфорилирование в митохондриях сердца крыс.

Обозначения: I – контроль – перфузия сердца раствором обычного состава в течении 20 минут; II – Гипонатриевая среда – перфузия сердца раствором в течении 15 минут и 5 минут гипонатриевым раствором; III – Гипонатриевая среда + рутениевый красный – перфузия сердца раствором в течении 15 минут и 5 минут гипонатриевым раствором. Оба раствора содержали рутениевый красный. Звездочкой помечены достоверно значимые результаты опытов $p < 0,05$).

Поглощение избытка Ca^{2+} митохондриями нарушало синтез АТФ в сердце, уровень которой снижался через 0,5 минуты с момента активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена. При этом происходило увеличение в сердце уровня лактата (табл. 1).

Таблица 1.

Содержание адениловых нуклеотидов и лактата в сердце при снижении внеклеточной концентрации NaCl до 30 ммоль/л с сохранением осмотического давления раствором добавлением 220 ммоль/л сахарозы. ($M \pm m$).

Показатель	Контроль	Снижение концентрации NaCl	
		15 с	30 с
АТФ (мкмоль/г сухого веса)	20,4±0,31	20,1±0,21	15,0±0,65 p<0,001
АДФ (мкмоль/г сухого веса)	4,7±0,17	5,9±0,15 p<0,001	7,2±0,31 p<0,001
лактат (мкмоль/г сухого веса)	6,7±0,58	8,4±0,15 p<0,02	9,5±0,46 p<0,01

Нарушение синтеза АТФ в митохондриях сопровождалось выходом из сердца в перфузат аденозина (рис. 8), рибозы (рис. 9) и креатина (рис. 10). Потеря аденозина составила около 3-8 мкмоль/г сухой массы. Учитывая исходную концентрацию АТФ в кардиомиоцитах около 18-23 мкмоль/г сухой массы, такое нарушение, по-видимому, оказывает существенное влияние на энергетическое состояние миокарда и на его функцию.

Высвобождение рибозы из сердца в условиях перегрузки его ионами Ca^{2+} , свидетельствует о глубоких деструктивных процессах, сопровождающихся ослаблением синтеза и разрушением нуклеотидов.



Рис. 8. Выход аденозина из изолированного сердца при перфузии средой с низкой концентрацией ионов натрия.

Обозначения: 1 – NaCl - 140 ммоль/л; 2 – NaCl - 30 ммоль/л

Содержание креатина в кардиомиоцитах составляет около 50 мкмоль/г сухой массы. При активации Na^+/Ca^{2+} обмена потеря креатина достигает около 10 мкмоль/г сухой массы. Данное нарушение существенно ослабляет процесс транспорта энергии в кардиомиоцитах с помощью креатинкиназной системы.

В нормально функционирующем сердце Na^+/Ca^{2+} обмен осуществляет удаление Ca^{2+} в период расслабления мышцы. Однако при патологиях Na^+/Ca^{2+} обмен может активировать процесс поступления Ca^{2+} внутрь кардиомиоцитов в условиях чрезмерного увеличения уровня Na^+ внутри клеток. Ряд эксперимен-

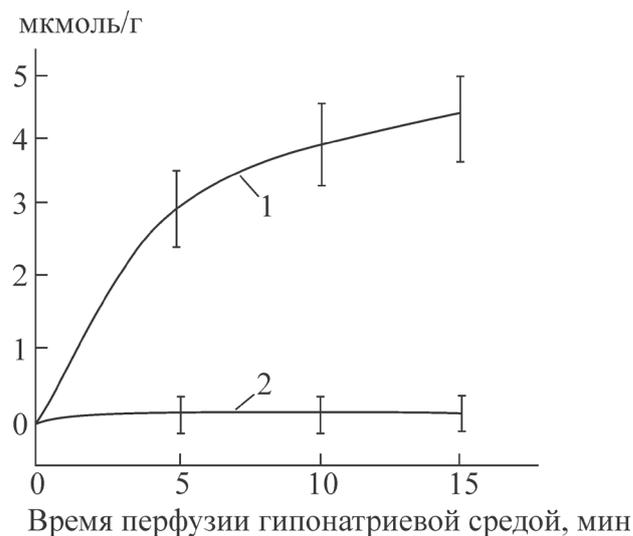


Рис. 9. Выход рибозы из изолированного сердца при перфузии средой с низкой концентрацией ионов натрия.

Обозначения: 1 – NaCl - 30 ммоль/л; 2 – NaCl - 140 ммоль/л

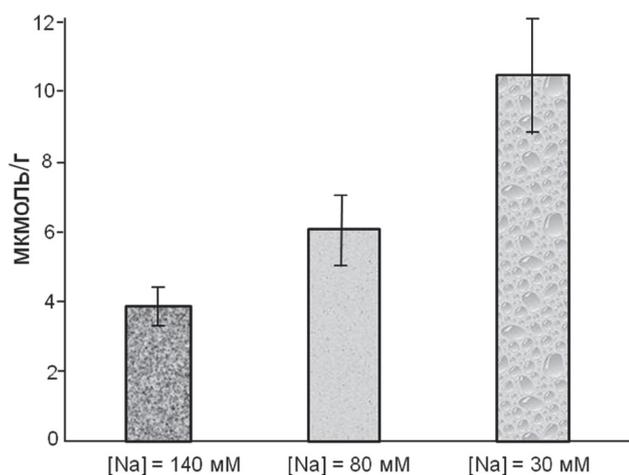


Рис. 10. Выход креатина из изолированного сердца при перфузии средой с различной концентрацией ионов натрия.

тальных данных указывает на возможность активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в реверсном режиме в острой стадии инфаркта миокарда. Для этого создается ряд условий. Быстрое закисление цитоплазмы лактатом, вследствие недостатка кислорода, активируя Na^+/H^+ обмен, стимулирует накопление ионов Na^+ внутри клеток [5].

Этому также способствует уменьшение активности Na, K -насоса, вследствие уменьшения энергетических ресурсов. В опытах на собаках после перевязки коронарной артерии обнаружено стремительное уменьшение внеклеточного уровня Na , а в опытах на свиньях накопление ионов натрия внутри клеток [11,12].

Косвенным доказательством участия $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в развитии кальциевой перегрузки кардиомиоцитов служат данные об антиаритмическом эффекте ингибиторов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена [11].

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о серьезных последствиях активизации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена протекающего в реверсном направлении. Они обуславливают глубокие нарушения энергетического обеспечения в миокарде, которые в итоге, являются первопричиной развития фибрилляции желудочков сердца.

Избыток кальция, поступающего через систему $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена, активно аккумулируется митохондриями. Такая реакция энер-

гетического состояния кардиомиоцитов в условиях нарастающего дефицита кислорода, например в зоне ишемии, является усугубляющим фактором для состояния миокарда в целом. Это обстоятельство может усиливать кислородный дефицит и ускорять развитие некротических изменений в сердечной мышце. В результате происходят глубокие деструктивные процессы - разрушение адениловых нуклеотидов и выход из клеток их компонентов - аденозина и рибозы. Нарушается механизм транспорта энергии с помощью фосфокреатина.

Уменьшение энергетических ресурсов инициирует открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов, возрастание потенциала покоя мембран кардиомиоцитов, что является некоторой компенсацией в снижении расходования энергии путем ослабления сократительной деятельности сердечной мышцы [12,13].

В результате энергетической дезорганизации и интенсивной потери клетками ионов калия происходят резкие изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, являющиеся причиной в возникновении аритмий сердца [14].

Из всего этого можно сделать вывод о том, что помимо антиаритмических средств, влияющих на натриевые, кальциевые или калиевые ионные каналы, которые зачастую бывают недостаточно эффективными в первые минуты и часы от начала развития острого инфаркта миокарда, необходимы средства, ослабляющие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменный ион-транспортный механизм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sipido K.R. Sodium calcium exchange as a target for antiarrhythmic therapy / K.R. Sipido, A. Varro, D. Eisner // *Exp Pharmacol.* — 2006. — V.171. — P. 159-199.
2. Онищенко Н.А. О фазных изменениях рН и рNa миокарда при остром нарушении коронарного кровообращения / Н.А. Онищенко [и др.] // *Биофизика.* — 1966. — № 5. — С. 855-860.
3. Hirche H. Measurements of miocardial extracellular Na, K, Ca and H using ion-selective

- electrodes during ischemia / H. Hirche [et al.] // *Progr. Enzyme and Ion-Selective Electrodes*, Berlin e.a. — 1981. — P.164 -170.
4. Kleber A.G. Resting membrane potential, extracellular potassium activity and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts / A.G. Kleber // *Circulat. Res.* — 1983. — Vol. 52. — №4. — P. 442-450.
5. Алабовский В.В. Трансмембранные потенциалы клеток сердца при фибрилляции вызываемой уменьшением внеклеточного натрия / В.В. Алабовский, В.И. Кобрин, В.А.Клевцов // *Физиол.журнал.СССР*. 1983, — Т.69, — №2. — С. 263-264.
6. Алабовский В.В. Энергозависимые процессы в миокарде при изменениях внеклеточной концентрации натрия и активировании $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена / В.В. Алабовский // Автореф. дисс. Докт. —1987. — С. 20.
7. Патент. 2400825 Российская Федерация, МПК G09B 23/28 A61B5/04. Способ одновременной регистрации Na^+ - зависимых потоков Ca^{2+} и функционального состояния целого изолированного сердца в эксперименте / В.В. Алабовский, А.А. Винокуров, О.В. Маслов; заявитель и патентообладатель ВГМА им. Н.Н. Бурденко Росздрава. — №2009122349/14 ; опублик. 27.09.2010 // *Бюл.* — №27. — 3 с
8. Lowri O.H. Protein measurement with the Folin phenol reagent/ O.H. Lowri [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1951. — V. 193. — №1. — P. 265-275.
9. Nishiki K. Energy relationships between cytosolic metabolism and mitochondrial respiration in rat heart / K. Nishiki M. Erecinska, D.F. Wilson // *Amer. J. Physiol.* —1978. — V.234, — №3. — P.73-81.
10. Increased Na^+/H^+ -exchange activity is the cause of increased $[\text{Na}^+]_i$ and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model / A. Baartscheer [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2003. — V.57. — №4. — P. 1015-1024.
11. Role of reverse mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in the cardioprotection of metabolic inhibition preconditioning in rat ventricular myocytes / S.Z. Li [et al.] // *Eur J Pharmacol.* — 2007. — V.561. — №.1-3, — P.14-22.
12. Compartmentation of membrane processes and nucleotide dynamics in diffusion-restricted cardiac cell microenvironment / A.E. Alekseev // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2011. — № 1. — P.123-131.
13. Nucleotide-gated KATP channels integrated with creatine and adenylate kinases: Amplification, tuning and sensing of energetics signals in the compartmentalized cellular environment / V.A. Selivanov // *Mol. Cell. Biochem.* — 2004, — P.243-256.
14. Henk E.D. Calcium and Arrhythmogenesis / E. D. Henk, J. Keurs, A. Boyden // *Physiol. Rev.* — 2007. — V.87. — P. 457-506.

Алабовский В. В. — Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой биохимии ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко

Винокуров А.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко

Маслов О.В. — кандидат биологических наук, ассистент кафедры биохимии ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко; e-mail: maslov1205@mail.ru

Alabovsky V.V. — Cand Sc, M.D., professor, head of Department of Biochemistry N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy.

Vinokurov A.A. — Cand Sc, assistant of Department of Biochemistry N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

Maslov O.V. — Cand Sc. assistant of Department of Biochemistry N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy; e-mail. maslov1205@mail.ru