7. Стопницкий А.А., Акалаев Р.Н., Хаджибаев А.М. Особенности клинического течения, диагностики и интенсивной терапии острых отравлений барием // НМП. 2021. №4. С. 818-823.
8. Фролов В.К., Полунина А.А., Волчкова А.А. Влияние концентрации стронция в питьевой воде на формирование патологий у детей 0-14 лет в тульской области // Universum: медицина и фармакология. 2023. №12 (104). С. 22-25.
9. Шендакова Т. А. Повышение безопасности труда при сварочных работах в АПК // Вестник техносферной безопасности и сельского развития. 2023. №3 (34). С. 4-9.

В механизме возникновении фибрилляции желудочков сердца ведущее место занимает Na-Ca обмен

Романькова Т.А., Крюкова А.А., Мякиева А.В., Алабовский А. В.
Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко
Научные руководители: д.м.н., проф. Алабовский В.В., к.м.н. Винокуров А.А.

Роль кальция в возникновении фибрилляции желудочков сердца общеизвестна. Главную роль в этой патологии отводят медленным кальциевым каналам, которые способны повышать внутриклеточную концентрацию ионов кальция и, тем самым, вызывать осцилляции мембранного потенциала

Однако имеются сведения об участии Na-Ca обмена, в возникновении аритмии. Вопрос о преимущественном участии этих двух разных механизмов в возникновении фибрилляции остается пока не выясненным. В связи с этим, задачей настоящего исследования явилось установление ведущей роли одного из двух патогенетических процессов.

В экспериментах, на изолированных сердцах белых крыс, активировали поток ионов кальция внутрь кардиомиоцитов с помощью Na-Ca обмена. При этом возникала фибрилляция желудочков сердца. После добавления в перфузионную среду селективного ингибитора медленных кальциевых каналов (изоптина) наблюдалось значительное (на 70%) снижение амплитуды сокращений сердца.

Однако присутствие ингибитора не предупреждало возникновение фибрилляции желудочков сердца. Она появлялась в 100 % опытов.

Исходя из полученных экспериментальных данных был сделан вывод о ведущей роли Na-Ca обменного механизма в патогенезе возникновения фибрилляции желудочков сердца.

Ключевые слова: Na-Ca обмен; перегрузка сердца кальцием; фибрилляция желудочков сердца; ингибиторы кальциевых каналов

Внезапная смерть при инфаркте миокарда, чаще всего, возникает от фибрилляции желудочков сердца. Патогенез ее развития сложен и поэтому возникло множество предположений о причине внезапного появления аритмии.

Одна из теорий ее возникновения, основана на свойстве внутриклеточного кальция инициировать осцилляции мембранного потенциала (повторные ответы) в кардиомиоцитах. При этом, высокочастотные потенциалы действия могут служить очагом триггерного влияния на миокард, вследствие чего развивается фибрилляция [1].

На наш взгляд более привлекательным механизмом ее возникновения является теория, предложенная группой авторов, в которой основным условием развития электрического хаоса в сердечной мышце является быстро нарастающая гетерогенность (неоднородность) электрофизиологического состояния отдельных кардиомиоцитов сердца [2]. Вследствие этого, фронт возбуждения, протекая по миокарду, разбивается на фрагменты, причем каждый участок становится очагом неконтролируемого возбуждения сердца.

Однако рассмотрение второго механизма требует ответа о причине нарастания избыточного количества кальция без участия селективных кальциевых каналов.

Помимо поступления ионов кальция через кальциевые каналы, которые открываются во время электрического возбуждения клеток, вторым источником кальция является система натрий-кальциевого обмена (Na-Ca обмен) [3].

При увеличении ионов натрия внутри клеток, или снижении его вне клетки, происходит выведение наружу избытка натрия в обмен на внеклеточные ионы кальция (Na-Ca обмен). Учитывая, что при ишемии миокарда внеклеточная концентрация натрия снижается, а внутриклеточная возрастает, предполагается, что причиной аритмии и остановки сердца, является активизация Na-Ca обмена, перегрузка сердца кальцием, с последуем развитием контрактуры сердечных клеток.

Предварительно проведенные нами исследования показали, что искусственное снижение трансмембранного градиента натрия в изолированных сердцах крыс(путем снижения внеклеточного уровня натрия) в 100% опытов вызывает фибрилляцию желудочков сердца [4].

Таким образом, в основе патогенеза возникновения фибрилляции предполагают два механизма: первый – активизация медленных кальциевых каналов и второй - натрий-зависимое накопление кальция в миокарде (Na-Ca обмен).

Цель работы. Вопрос о преимущественном участии каждого механизма в возникновении фибрилляции остается пока открытым. В связи с этим, задачей настоящего исследования явилось установление ведущей роли одного из двух патогенетических процессов.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы 28 белых крыс линии Wistar обоего пола массой 200-230г. Каждая серия экспериментов проводилась на 7 - 10 животных. Перфузию сердца осуществляли по методу Лангендорфа под постоянным давлением 60 мм рт. ст. Исходный раствор имел следующий состав (в ммоль/л): NaCI - 140, $NaHCO_3$ - 2, KCI - 5, трис-OH - 2, (pH 7,4), $CaCI_2$ - 2, глюкоза – 11. Раствор подогревали до температуры 37°C и насыщали кислородом.

Электрическую активность сердца сохраняли в естественном состоянии. Фибрилляцию желудочков сердца вызывали путем снижения внеклеточного уровня хлорида натрия до 30 ммоль/л, сохраняя осмотическое давление раствора путем добавления сахарозы до 220 ммоль/л. Снижение концентрации хлорида натрия в перфузионном растворе проводилось при полном сохранении всех остальных его компонентов.

Опыты проводили в следующей последовательности. Вначале, сердца в течение 15 минут, перфузировали исходным раствором с концентрацией хлорида натрия 140 ммоль/л. Электрическую активность в изолированном сердце регистрировали с помощью биполярных серебряных электродов, толщиной 0,2 мм, которые вводились на глубину 2 мм в толщу левого желудочка.

Запись электрической активности производили на одном из двух каналов электрокардиографа «ЭЛКАР-2», при скорости движения ленты от 25 до 50 мм/с, в зависимости от задачи проведения опыта.

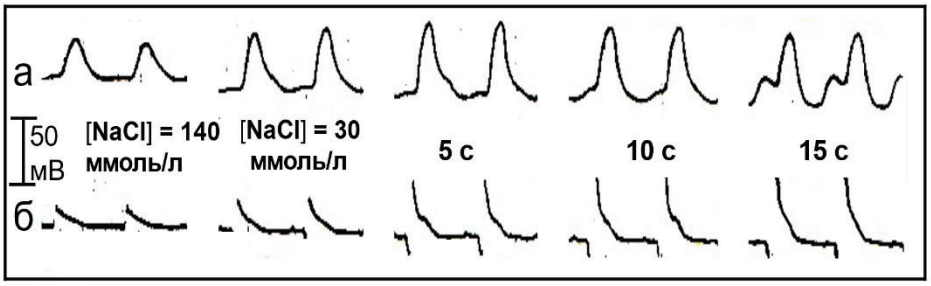
Одновременно, на этом же приборе, на втором канале, синхронно осуществляли регистрацию силу сокращений миокарда с помощью тензодатчика.

Для изучения роли медленных кальциевых каналов в происхождении аритмии сердца использовали ингибитор изоптин (верапамил) в концентрациях $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л (2,5 мг на 1 литр).

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

Результаты исследования. Фибрилляцию вызывали путем снижения уровня NaCl от 140 до 30 ммоль/л (рис. 1). Развитию фибрилляции предшествовало повышение амплитуды

сокращений сердца, которое свидетельствовало о перегрузке миокарда ионами кальция, в результате Na-Ca обмена.



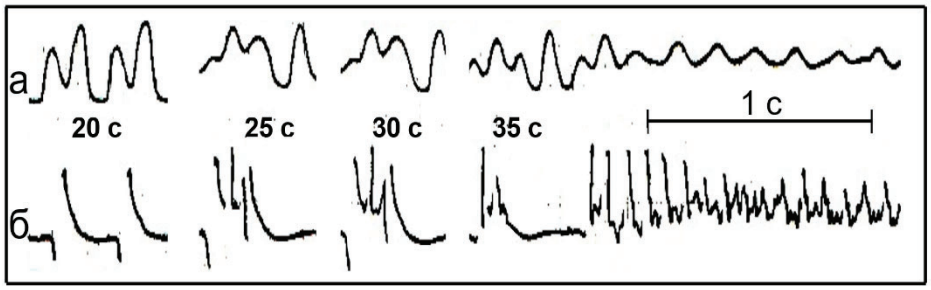


Рис. 1. Регистрация сократительной (а) и электрической (б) активности сердца крысы (в 10 опытах), при снижении концентрации натрия в перфузионном растворе до 30 ммоль/л. (Осмотическое давление сохраняли путем добавления в раствор 220 ммоль/л сахарозы).

Однако, оставался вопрос о влиянии на изучаемые процессы второго компонента гипонатриевого перфузионного раствора - сахарозы.

В этой связи были выполнены эксперименты, в которых снижение хлорида натрия в перфузионном растворе, осуществляли в другом диапазоне его концентраций – от 300 до 140 ммоль/л.

Осмотическое давление растворов уравнивали добавлением сахарозы (300 ммоль/л) в раствор с содержанием NaCI 140 ммоль/л. При этом предполагалось, что смена первого (гипернатриевого) раствора на второй с более низким содержанием NaCI 140 ммоль/л, должна сопровождаться нарушением ритма сердца.

Исследования показали, что перфузия сердца раствором, содержащим NaCI в концентрации 300 ммоль/л, вызывала существенное уменьшение амплитуды сердечных сокращений и электрических возбуждений в сердце (рис.2).

Последующая замена гипернатриевого перфузионного раствора (300 ммоль/л) на раствор с содержанием NaCI 140 ммоль/л сопровождалась полным восстановлением

электрической и сократительной деятельности миокарда. Нарушений ритма ни в одном из 7 опытов не наблюдалось.

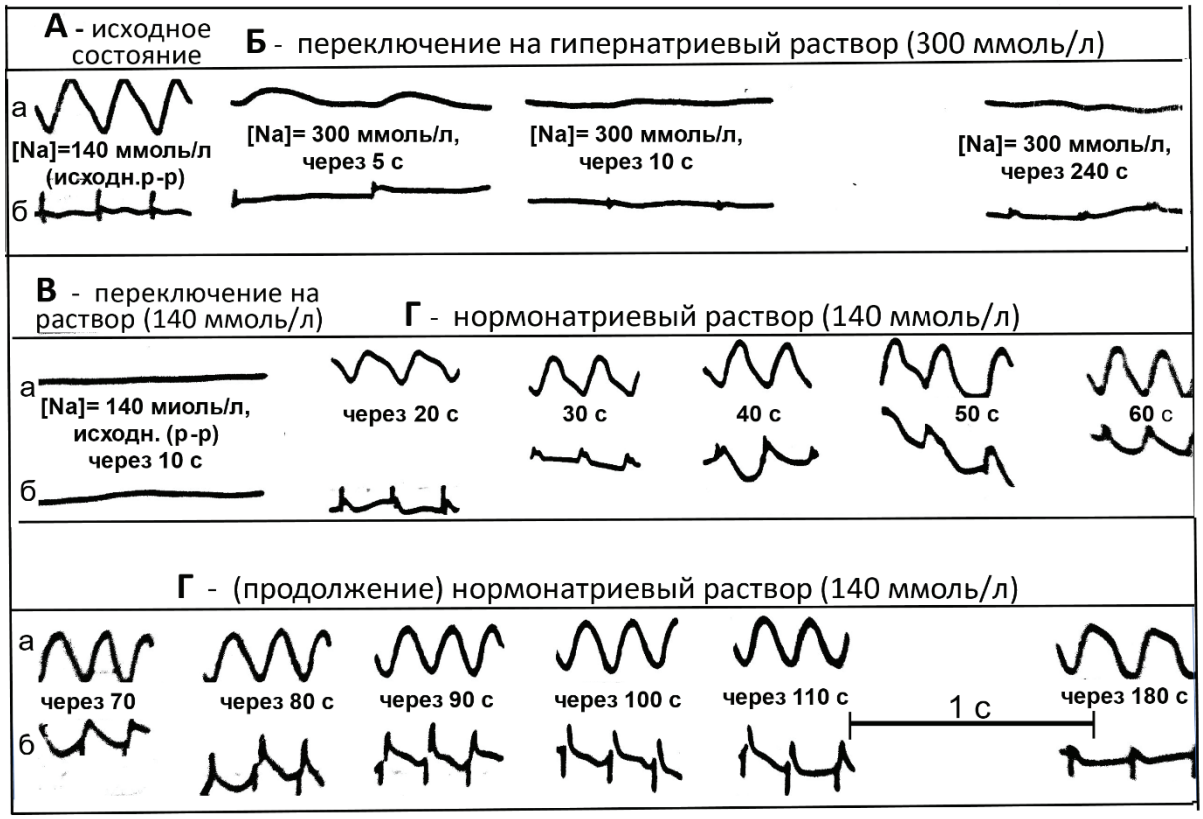


Рис.2. Регистрация сократительной (а) и электрической (б) активности сердца крысы (7 опытов) при смене перфузионного раствора, содержащего: (А) NaC1 140 ммоль/л, на раствор (Б) с концентрацией NaC1 300 мМ, а затем вновь на раствор с содержанием NaC1 140 мМ, (В, Г).

Таким образом, возникновение фибрилляции при активировании Na-Ca обмена не связано с быстрыми изменениями концентраций хлорида натрия во внеклеточной среде в пределах физиологических уровней.

Поскольку в механизме возникновения аритмии важная роль принадлежит избыточному переполнению миоплазмы кардиомиоцитов кальцием, необходимо учитывать, также, ту порцию кальция, которая поступает в клетки через медленные, кальциевые каналы. Этот процесс широко обсуждается в литературе в качестве возможной причины возникновении нарушений ритма сердца [5].

Для решения данного вопроса было изучено влияние изоптина, ингибитора кальциевых каналов, на возникновение фибрилляции, вызываемой снижением концентрации NaCl в перфузионном растворе.

Эксперименты осуществляли в следующей последовательности. Вначале сердца перфузировали в течение 15 минут раствором обычного состава без добавления ингибитора (рис.3, А). Затем, осуществляли перфузию раствором, содержащим изоптин в концентрации 5•10-6 М. При этом наблюдали быстрое снижение амплитуды сокращений сердца (рис.3, Б).

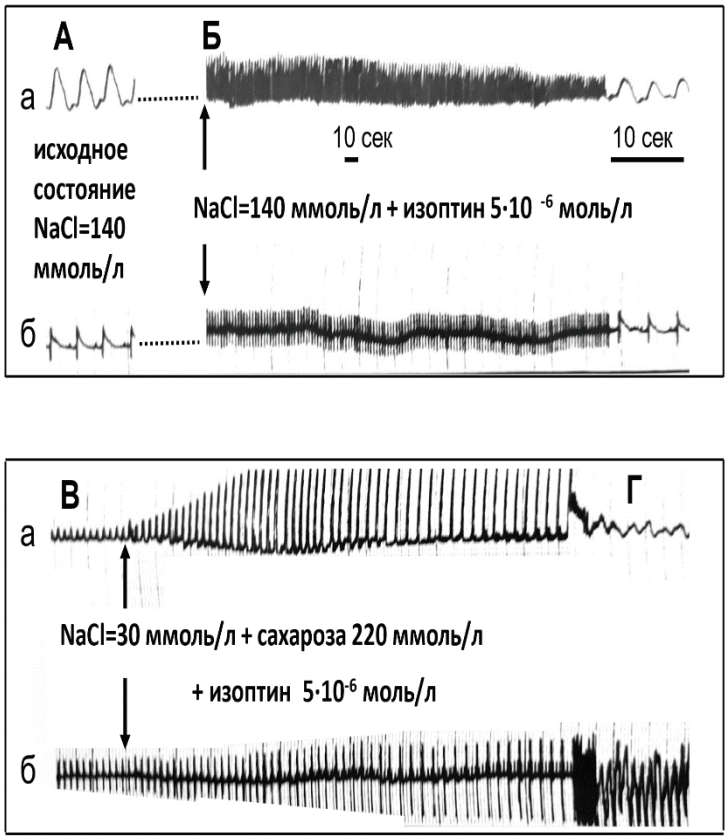


Рис. 3. Регистрация сократительной (а) и электрической (б) активности изолированного сердца крысы (в 9 опытах). Обозначения: А – исходное состояние; Б – ослабление амплитуды сокращений в присутствии изоптина; В – сокращения сердца после активации Na-Ca обмена, путем снижения внеклеточного уровня хлорида натрия до 30 ммоль/л. Г – возникновение фибрилляции желудочков сердца.

Подобная реакция сердца на изоптин говорит о высокой чувствительности сердца крысы к ингибитору. Частичная блокировка кальциевых каналов селективным ингибитором снижала их триггерную способность в кардиомиоцитах, постепенно выключала электромеханическое сопряжение в миокарде. При этом, поток Ca^{2+} в миоциты ослаблялся, амплитуда сокращений падала. Следовательно, изоптин в данной концентрации, достаточно эффективно ингибировал медленные кальциевые каналы.

После того, как сокращения сердца во время перфузии с ингибитором снижались на 70%, включали раствор, в котором концентрация NaCl была снижена до 30 ммоль/л. При этом, недостаток осмотического давления компенсировали добавлением сахарозы. Кроме того, этот раствор, также, содержал изоптин в той же концентрации (рис.3, В).

На представленной записи (рис. 3, В) видно, что сразу после начала перфузии гипонатриевым раствором, происходило значительное усиление сокращений сердца, несмотря на присутствие ингибитора кальциевых каналов. Затем, возникала фибрилляция желудочков сердца (рис.3, Г).

Таким образом, полученные результаты показывают, что блокаторы кальциевых каналов, несмотря на существенное снижение потока Ca^{2+} внутрь клеток, были не способны устранять возникновение фибрилляции сердца при Na-Ca обмене.

Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция во время Na-Ca обмена, вызывала электрическую гетерогенность миокарда, которая являлась причиной возникновения аритмии.

Подобная теория широко обсуждается в кардиологии, которая нашла большое число сторонников среди теоретиков и клиницистов во всем мире [6].

Базовой средой для такого мнения явились экспериментальные данные, показавшие, что непосредственно перед возникновением фибрилляции наблюдается снижение натрия вне клеток в зоне ишемии и значительное возрастание концентрации натрия внутри кардиомиоцитов [7, 8].

Такое явление прямо указывает на падение трансмембранного градиента для ионов натрия в зоне ишемии. В то же время, это состояние стимулирует Na-Ca обмен, перегрузку мышцы ионами кальция, развитие гетерогенности электрофизиологических процессов, провоцирующей возникновение фибрилляции желудочков сердца. Как видно в этой схеме отсутствуют механизмы активирования работы медленных кальциевых каналов.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные скорее всего, служат подтверждением этой теории развития аритмии сердца.

Заключение. 1. Высокая воспроизводимость фибрилляции желудочков сердца у животных, вызываемая Na-Ca обменом, показывает непосредственное участии этого механизма в инициации аритмии.

2. Возникновение фибрилляции желудочков сердца у крыс, стимулируемой активацией Na-Ca обменом не блокируется ингибитором медленных кальциевых каналов, изоптином. Следовательно, в патогенезе развития аритмии является натрий-зависимый обмен натрия на ионы кальция.

Список литературы

1. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. 2-е издание. Том 1 – Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021, 524 с.
2. Муровцева Г. А., Константинов В. В. Прогностические показатели электрокардиограммы и электрическая гетерогенность миокарда желудочков // Кардиологический вестник. 2020. № 3. С. 54–59.
3. Xue J, Zeng W, Han Y, John S, Ottolia M, Jiang Y. Structural mechanisms of the human cardiac sodium-calcium exchanger NCX1. Nature communications 2023, 14 (1), 61-81.
4. АлабовскийВ.В., ВинокуровА.А., МасловО.В., ЗемченковаО.В., ПоповаЛ.И. Роль ионов натрия в этиологии фибрилляции желудочков сердца.Прикладные информационные аспекты медицины. Научно-практический журнал 2024, Июнь 28, Т. 27, № 2, 67–72.
5. Keefe, J.A.; Moore, O.M.; Ho, K.S.; Wehrens, X.H.T. Role of Ca2+ in healthy and pathologic cardiac function: From normal excitation-contraction coupling to mutations that cause inherited arrhythmia. Arch. Toxicol. 2023, 97, 73–92.
6. SattlerLS. M., Skibsbye D., Linz A. F., Lubberding J., Tfelt-Hansen T., Jespersen. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large. Cardiovasc. Med., 05 November Sec. General Cardiovascular Medicine, 2019, Volume 6, p. 1-14.
7. Dongmei Wei, Di Xiao, Shaojun Chen, Rongtao Chen, Yuanting Meng Unlocking the secrets of electrolytes: the prognostic value of sodium-to-chloride ratio in intensive care unit patients with myocardial infarction BMC. Cardiovascular Disorders 2024. volume 24, Article number: 664.
8. Terlecki M, Kocowska-Trytko M, Kurzyca A, Pavlinec C, Zając M, Rusinek J, et al. The sodium-chloride difference: a marker of prognosis in patients with acute myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2024 May; 54(5): 41-57.