

НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ В КЛЕТКАХ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

В. И. КАПЕЛЬКО

Московский государственный институт радиоэлектроники и автоматики (технический университет)

DISTURBANCES IN ENERGY PRODUCTION IN CARDIAC MUSCLE CELLS: CAUSES AND CONSEQUENCES

V. I. KAPELKO

Energy metabolism in cardiac cells is reviewed. Disturbances in the ATP synthesis are followed by a mobilization of cellular self-defense mechanisms which results in a sharp fall in the cardiac contractile function which is the main energy consumer. Its level falls more deeply than the energy stores. It enables the preservation of cells viability in critical conditions for some time.

Рассмотрен энергетический обмен в клетках сердечной мышцы. При нарушении синтеза АТФ мобилизуются клеточные механизмы самозащиты, вследствие чего уровень сократительной функции сердца – основного потребителя энергии снижается в гораздо большей степени, чем энергетические запасы. Это позволяет в течение некоторого времени сохранить жизнеспособность клеток в критических условиях.

www.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывная работа сердца требует устойчивого и надежного энергоснабжения. Питание сердечной мышцы – миокарда происходит через собственные, так называемые коронарные артерии. Закупорка одной из артерий прекращает кровоснабжение питаемого артерией участка сердечной мышцы и возникает ишемия ткани. Продолжительный период ишемии приводит к гибели мышечных клеток – кардиомиоцитов, и это состояние врачами обозначается как инфаркт миокарда. Если ишемия возникла как результат преходящего спазма сосуда и была кратковременной, то после возобновления кровотока (реперфузии) утраченная сократительная активность данного участка может быть полностью восстановлена.

Подобные наблюдения были сделаны также в опытах на целом остановленном сердце. Это вдохновило хирургов, и в 1968 году К. Барнард (С. Barnard) в ЮАР провел первую технически успешную трансплантацию сердца. Такие операции стали выполнять хирурги в разных странах. Однако довольно скоро появились серьезные осложнения, связанные с недостаточным пониманием процессов, происходящих в ишемическом миокарде. В 1972 году один из виднейших хирургов США, Дентон Кули (D. Cooley), сделавший к тому времени наибольшее число пересадок, сообщил о синдроме “каменного сердца”. Его суть состояла в том, что приготовленное к пересадке сердце после некоторого периода ожидания приобретало исключительную жесткость, сопоставимую с плотностью камня, и становилось непригодным для использования.

Практически сразу на эту статью откликнулся видный биохимик Арнольд Катц (A. Katz), написавший статью “Каменное сердце – вызов биохимику”. Он указал, что этот синдром возникает после длительной ишемии и является следствием развития контрактуры миокарда – состояния, при котором кардиомиоциты находятся в состоянии сокращения, что не позволяет сердечной мышце выполнять насосную функцию.

Контрактура же возникает вследствие резкого снижения энергетических запасов, в частности содержания АТФ. Статья стимулировала изучение энергетического обмена в миокарде, и на протяжении последних десятилетий эта проблема является одной из ведущих в кардиологии.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В КАРДИОМИОЦИТАХ

Механизмы синтеза АТФ. Макроэргические фосфаты (АТФ и креатинфосфат, Кф) наряду с другими конвертируемыми формами энергии [1] представляют основные энергетические запасы в клетках. Сердечная мышца, как и многие другие ткани организма, использует для синтеза АТФ два основных вида субстратов: глюкозу и свободные жирные кислоты. Кроме того, сердце может использовать также недоокисленные продукты, выделяемые клетками других органов — молочную кислоту, кетоновые тела, что повышает устойчивость работы сердца по сравнению с другими органами.

Выбор субстрата зависит от его концентрации в крови, а также от интенсивности деятельности сердца. В обычном режиме деятельности сердца кардиомиоциты предпочтительно используют жирные кислоты, а при увеличенной функциональной нагрузке, когда требуется ускорить процесс синтеза АТФ, используется глюкоза, при окислении которой на 1 моль кислорода образуется на 14% больше АТФ, чем при окислении жирных кислот.

Эти субстраты в кардиомиоцитах подвергаются превращениям, в ходе которых образованный из них ацетилкоэнзим А в аэробных условиях окисляется и фосфорилируется в митохондриях с образованием АТФ. Данный процесс протекает при участии многих ферментных систем и требует определенного времени. В отличие от этого процесс анаэробного преобразования глюкозы — гликолиз устроен гораздо проще, и поэтому молекулы АТФ синтезируются в этом процессе быстрее. Однако его эффективность невелика — при ферментативном превращении одной молекулы глюкозы в гликолизе образуются только две молекулы АТФ, в то время как в процессе окислительного фосфорилирования окисление той же молекулы глюкозы дает 38 молекул АТФ.

В связи с этим очевидно, что устойчивая и длительная работа сердца невозможна без постоянного притока кислорода. Сердце является одним из наиболее интенсивно работающих органов и поглощает около 10% всего кислорода, потребляемого организмом, хотя относительный вес сердца составляет всего около 0,5% веса тела [2].

Использование энергии в кардиомиоцитах. Основным потребителем АТФ в кардиомиоцитах является со-

кратительный аппарат, организованный в виде миофибрилл (рис. 1), его потребность в энергии оценивается примерно как 80% общего расхода энергии. Преимущественный расход АТФ на работу миофибрилл обусловлен наличием в них большого числа молекул, обладающих АТФазной активностью — способностью освобождать из АТФ энергию фосфорной связи.

Примерно 10–15% всей энергии расходуется на поддержание трансмембранного потенциала и возбудимости кардиомиоцитов, которые зависят от работы мембранных транспортных белков. Они транспортируют катионы против концентрационного градиента, к их числу относятся $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза сарколеммы, перемещающая ионы Na^+ наружу, а K^+ внутрь клеток, и Ca^{2+} -АТФаза, транспортирующая ионы Ca^{2+} во внутриклеточное депо — саркоплазматический ретикулум (см. рис. 1). Как известно, повышение уровня Ca^{2+} в миоплазме вызывает сокращение миофибрилл, а их удаление — расслабление миофибрилл. Остальная часть энергии (5–10%) используется для поддержания некоторых АТФ-зависимых K^+ -каналов сарколеммы в закрытом состоянии, а также для различных синтетических реакций в клетках.

Скорость расхода АТФ в сократительном аппарате определяется нагрузкой на сердце в системе кровообращения. Основным энергоемким процессом является развитие силы или давления, поэтому повышение артериального давления сопровождается закономерным повышением поглощения кислорода сердцем. Другим определяющим фактором является частота сокращений. При повышении артериального давления и/или частоты сокращений сердца потребление кислорода может возрастать в четыре раза [2]. Столь значительное увеличение потребления кислорода обеспечивается в основном благодаря увеличению скорости кровотока по коронарным артериям, тонус которых при этом снижается, а диаметр увеличивается.

Ведущую роль в регуляции тонуса коронарных артерий и, значит, доставки кислорода и субстратов к клеткам играет система обратной связи, сопряженная со скоростью расхода АТФ. Основная часть молекул АТФ, образующихся при распаде АТФ, вновь ресинтезируется в АТФ, но небольшая часть распадается далее до АМФ и аденозина, который способен выходить во внеклеточное пространство. При усиленном распаде АТФ возрастает и выход аденозина, молекулы которого диффундируют к приводящим артериолам и оказывают на них сильное сосудорасширяющее действие. Происходящее в результате этого снижение артериального тонуса и увеличение кровотока позволяют ускорить приток кислорода и ресинтез АТФ, вследствие чего выход аденозина вновь уменьшается.

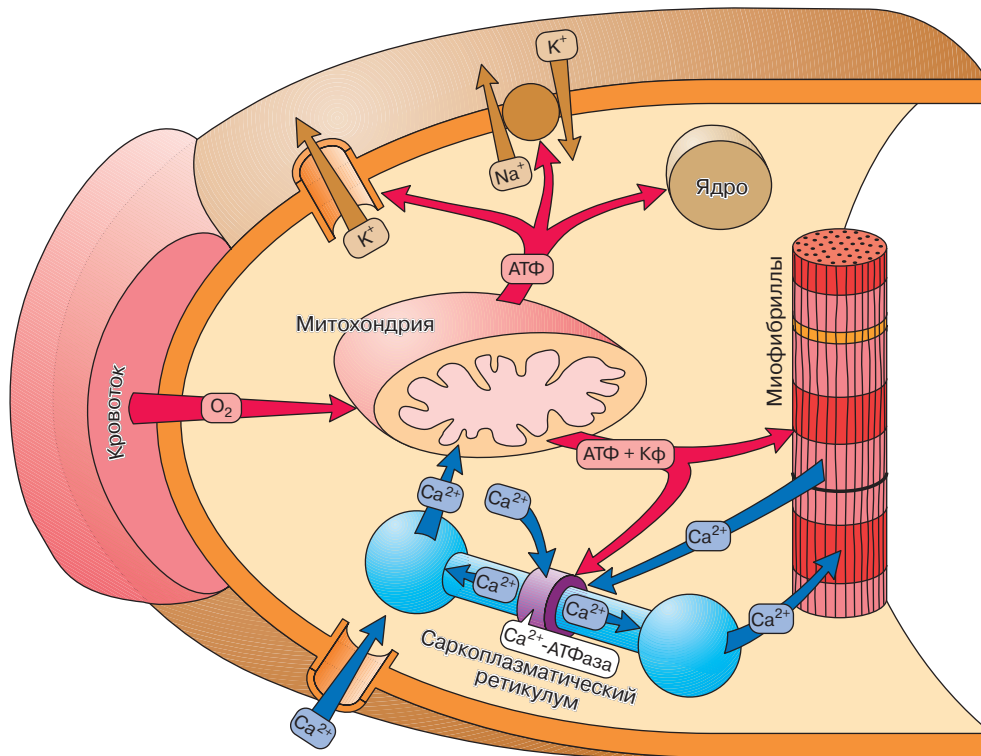
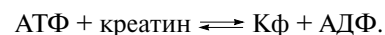


Рис. 1. Основные энергопотребляющие структуры кардиомиоцита. Кислород и субстраты, поступающие в клетки из капилляров, используются для синтеза АТФ в основном в митохондриях. Макроэргические фосфаты (АТФ и креатинфосфат Кф) транспортируются к сократительным белкам (миофибриллам), ядру, саркоплазматическому ретикулуму (СР), Na^+ - K^+ -насосу и K^+ -каналам сарколеммы. Регуляция сократительной функции кардиомиоцитов осуществляется ионами Ca^{2+} . Они поступают в клетки снаружи, через кальциевые каналы, и вызывают высвобождение ионов Ca^{2+} , содержащихся в концевых цистернах СР. Большинство этих ионов связываются с миофибриллами и вызывают их сокращение, вместе с тем они постоянно поглощаются обратно в продольные каналцы СР с помощью Ca^{2+} -АТФазы, и наступает расслабление миофибрилл

В связи с высокой потребностью миофибрилл в АТФ их снабжение осуществляется за счет АТФ, синтезированного в митохондриях. Другие же клеточные структуры, потребляющие значительно меньшее количество АТФ, например мембранные ионные насосы, способны работать, используя АТФ, образованный в реакциях гликолиза. Дополнительным преимуществом этого процесса является наличие гликолизных цепочек непосредственно у мест потребления АТФ, это позволяет избежать тех ограничений, которые существуют при транспорте АТФ в саркоплазме.

Помимо АТФ легко мобилизуемой формой энергии является другое макроэргическое соединение – креатинфосфат (Кф), концентрация которого примерно на 30% выше, чем АТФ. Молекулы Кф более удобны для транспортировки в клетке. Они образуются на внешней мембране митохондрий благодаря активнос-

ти фермента креатинфосфокиназы (КФК), катализирующего прямую реакцию преобразования АТФ в Кф:



Обратная реакция происходит в местах использования энергии и катализируется другим изоферментом КФК. В результате в клетке транспортируются в основном молекулы Кф и креатина, в то время как молекулы АТФ и АДФ локализованы в участках синтеза или расхода энергии. При усиленной работе миокарда в миофибриллах ускоряется использование АТФ, ускоряется и распад Кф и освобождающийся креатин возвращается назад к митохондриям, стимулируя новообразование Кф.

НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ В КАРДИОМИОЦИТАХ

Процесс энергообразования может быть нарушен разными способами. В данной статье рассмотрен только

эффект ишемии. Его основу составляют несколько компонентов, каждый из которых нарушает образование энергии: гипоксия, прекращение доступа субстратов к клеткам и удаления из них продуктов обмена, ацидоз (закисление среды). При внезапной ишемии миокарда прекращается синтез АТФ в митохондриях и в клетках происходит быстрое снижение уровня Кф, а затем и АТФ. Недостаточное энергоснабжение по-разному сказывается на функции клеточных органелл. Наиболее глубоко нарушается функция сократительного аппарата – основного потребителя энергии. Недостаток АТФ в миофибриллах проявляется двояким образом – уменьшается количество связей-мостиков между актиновыми и миозиновыми нитями и зависящая от них сила сокращения, а также возникают неразмываемые связи между некоторыми молекулами миозина и актина, в результате дальнейшее перемещение нитей в данном саркомере становится невозможным – возникает контрактура. Она длится до тех пор, пока не будет рефосфорилирована молекула АДФ. Следствием контрактуры является нарушение растяжимости миокарда, затрудняющее наполнение сердца и снижающее его насосную функцию.

Мембранные ионные насосы характеризуются относительно низкой потребностью в энергии и в основном обеспечиваются АТФ из гликолиза, вследствие чего их функция более устойчива к условиям недостатка энергии. Поэтому при ишемии миокарда электрическая активность сердца сохраняется гораздо более длительное время, чем его сократительная способность.

Принципиально важным явлением, наблюдаемым в начальной стадии ишемии, является крутое снижение уровня сократительной функции сердца при относительно умеренном снижении уровня АТФ и Кф. Такое сочетание представляется необходимым для сохранения жизнеспособности клеток, поскольку имеющегося запаса АТФ + Кф при прежней интенсивности сократительной функции хватает всего на несколько десятков сокращений. Выживание клеток в течение некоторого периода ишемии возможно благодаря существованию защитных механизмов, направленных прежде всего на ограничение расхода АТФ в миофибриллах.

Защитные механизмы, мобилизуемые при ишемии.

Первым и наиболее ранним механизмом такого рода следует считать открытие АТФ-зависимых калиевых каналов (рис. 2). Эти каналы при нормальном содержании АТФ закрыты, но недостаточный ресинтез АТФ независимо от его причины сопровождается открытием каналов и усиленным выходом K^+ из клеток в соответствии с концентрационным градиентом. При этом длительность потенциала действия значительно укорачивается, следовательно, уменьшается и время, в течение которого ионы Ca^{2+} входят в клетки и активируют

миофибриллы. Поскольку величина трансмембранного потенциала клеток в высокой степени зависит от соотношения ионов K^+ внутри и снаружи, происходящее при длительной ишемии накопление K^+ снаружи мембраны значительно снижает величину мембранного потенциала и возбудимость клеток. Снижается и частота самопроизвольных возбуждений сердца вплоть до полной его остановки.

Защитное действие двух других факторов обусловлено их прямым воздействием на кальциевую активацию миофибрилл. Один из таких факторов – это закисление миоплазмы, ацидоз. Показатель кислотности миоплазмы рН в норме близок к 7,0, при этом количество положительных водородных (H^+) и отрицательных гидроксильных (OH^-) ионов в миоплазме примерно одинаково. Прекращение окисления в митохондриях при ишемии сопровождается активацией гликолиза, накоплением лактата (легко диссоциирующей молочной кислоты) и других недоокисленных метаболитов. В результате концентрация H^+ возрастает, рН сдвигается в кислую сторону, и его уровень в кардиомиоцитах может достигать 6,0 и менее.

Сразу после начала ишемии в клетках начинают накапливаться ионы фосфата, освобождающегося при распаде молекул АТФ и Кф. Как ионы водорода, так и фосфата снижают чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} . Это было показано [3] в опытах на изолированных миокардиальных волокнах, находящихся в среде, состав которой близок к внутриклеточному (рис. 3). При низкой концентрации Ca^{2+} (менее 0,1 мкМ) миофибриллы расслаблены. Ступенеобразный подъем концентрации Ca^{2+} при нормальном уровне фосфата и H^+ сопровождается приростом силы, развиваемой волокнами, вплоть до максимума. Получающаяся кривая характеризует кальциевую чувствительность миофибрилл. Повторение опыта в условиях ацидоза значительно сдвигает эту кривую вправо, то есть снижает силу сокращения при той же концентрации Ca^{2+} . Добавление к этой среде ионов фосфата сдвигает эту кривую еще больше, что указывает на дальнейшее снижение чувствительности сократительных белков к Ca^{2+} .

Следующим защитным фактором является аденозин, накапливающийся во внеклеточном пространстве в значительном количестве вследствие некомпенсируемого распада АТФ. Ранее уже упоминавшееся сосудорасширяющее действие аденозина может оказать полезный эффект при очаговой ишемии, когда расширение артериол в соседних с зоной ишемии областях в какой-то степени улучшает кровоснабжение ишемической зоны. Но еще более важным может быть другой эффект аденозина, связанный с блокадой адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов. В результате неизбежно высвобождающийся из окончаний симпатических

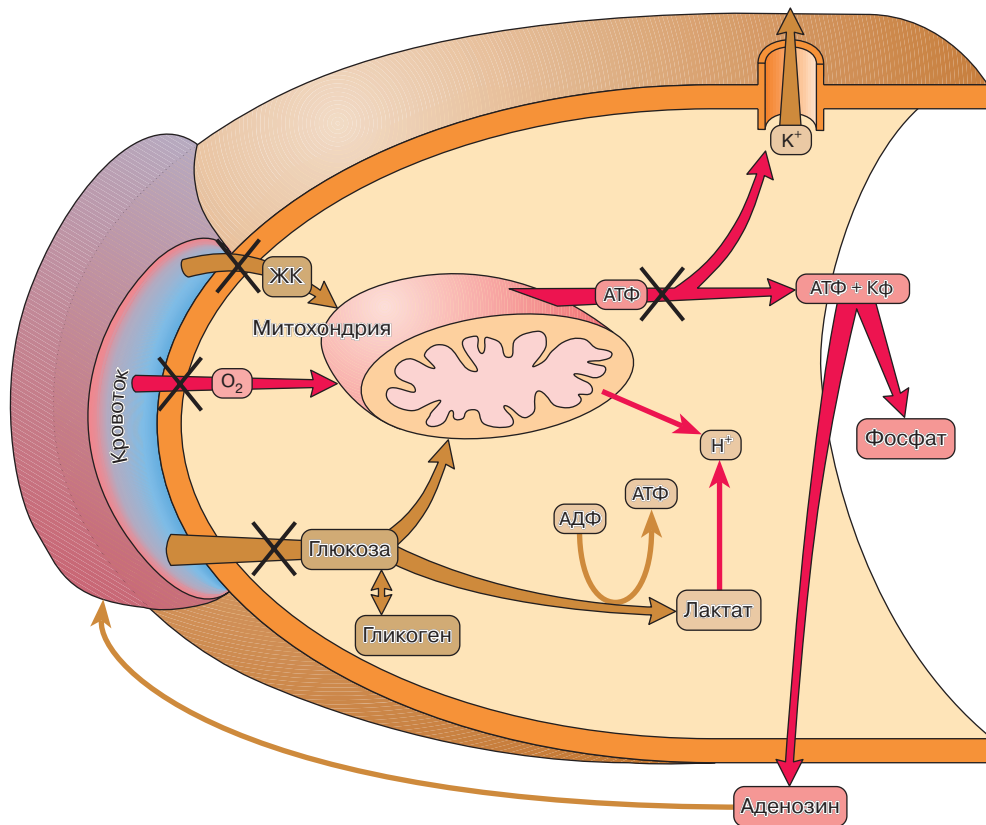


Рис. 2. Метаболические последствия ишемии миокарда (объяснения в тексте)

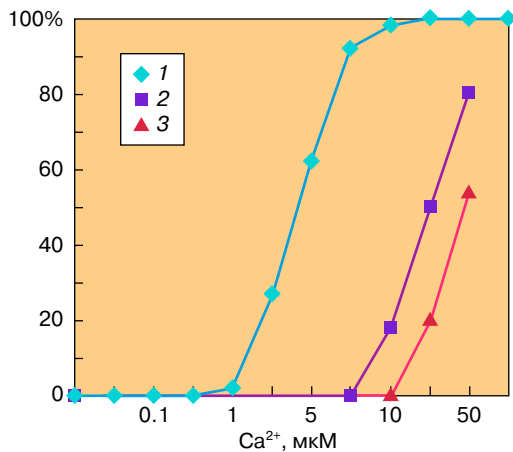


Рис. 3. Влияние действия ацидоза и накопления фосфата на кальциевую чувствительность миофибрилл миокарда. По абсциссе – концентрация Ca^{2+} в среде, по ординате – относительная сила сокращения миокардиальных волокон с гиперпроницаемой сарколеммой (обработка ЭГТА). 1 – опыты при нормальном рН = 7,0; 2 – в условиях ацидоза (рН = 6,6); 3 – ацидоз + фосфат (10 мМ)

нервов нейромедиатор норадреналин неспособен оказать обычное активирующее действие на функцию кардиомиоцитов, и это также замедляет процесс снижения запасов макроэргических фосфатов.

Таким образом, уже в начальном периоде ишемии параллельно активируются несколько защитных механизмов, уменьшающих как вход ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, так и чувствительность сократительного аппарата к ним. При сочетании всех указанных механизмов уровень сократительной функции изолированного сердца падает при ишемии очень быстро (в пределах 30 с), примерно до 5–10% от исходного уровня, в то время как уровень макроэргических фосфатов снижается весьма умеренно. Эта особенность позволяет кардиомиоцитам экономно расходовать имеющийся запас энергии и пережить неблагоприятный период. При длительной ишемии (несколько часов) углубление энергодифицита и усиление ацидоза приводят к деструкции клеточных органелл и некрозу клеток.

Компенсаторные факторы при ишемии. В реальных условиях благодаря наличию разветвленной сосудистой сети в стенках сердечной мышцы даже полная

закупорка артерии небольшого размера не всегда приводит к ишемии данного участка миокарда. Фактически более или менее значительная зона находится скорее в условиях сниженного кровотока — гипоперфузии, что позволяет сохранить ее жизнеспособность, а последующее улучшение кровоснабжения — восстановить сократимость кардиомиоцитов данной ишемической зоны.

Зона ишемии может быть уменьшена как при действии естественных регуляторов, так и под влиянием лекарственных препаратов. К первым относятся уже упоминавшийся аденозин, ионы K^+ , а также сравнительно недавно открытый сосудорасширяющий фактор, выделяемый эндотелием сосудов, — окись азота (NO). Именно окись азота является посредником действия многих известных сосудорасширяющих средств, наиболее известным представителем которых является нитроглицерин. Последний уже давно используется для устранения сосудистых спазмов.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Инфаркт миокарда сопровождается ишемией участка сердца (регионарной ишемией), а многочасовые операции на сердце — полной (тотальной) ишемией. Сохранение структуры кардиомиоцитов во время тяжелого ишемического периода зависит от срока ишемии и скорости энергозатрат. Поэтому при многочасовых операциях на сердце обязательным условием сохранения жизнеспособности миокарда является использование различных способов защиты кардиомиоцитов.

Уже давно широкое распространение при операциях на сердце получили так называемые кардиоплегические растворы или смеси. Основным действующим фактором этих растворов является повышенная в 4–5 раз по сравнению с внеклеточным уровнем концентрация ионов K^+ . Перфузия сердца через коронарные артерии таким раствором практически сразу прекращает сократительную активность кардиомиоцитов вследствие снижения их возбудимости и тем самым резко снижает их потребность в энергии.

Другим важным фактором переживания сердца в ишемическом периоде является использование пониженной температуры — гипотермии. Возникающее под ее влиянием резкое снижение активности ферментов, в том числе АТФаз, способствует и замедленному использованию запаса АТФ. Выяснилось, что наиболее оптимальным уровнем гипотермии является 10–15°. Более глубокая гипотермия нарушает работу мембранных насосов, вследствие чего происходит накопление Ca^{2+} в миоплазме и миофибриллах — развивается холодная контрактура миокарда.

Эти два фактора давно доказали свою эффективность в кардиохирургической практике. Многочислен-

ные попытки добиться дополнительной защиты миокарда при помощи добавления к перфузату разных химических соединений в общем оказались сравнительно малоэффективными. Тем не менее многие хирургические школы продолжают поиск дополнительных способов защиты миокарда, которые отличаются различным сочетанием компонентов или способов сохранения сердца. Значительные надежды возлагались в 80-е годы на перфторуглеродные соединения, обладающие высокой способностью растворять кислород [4] и тем самым замещать эритроциты, в связи с чем они получили романтическое название “голубая кровь”. Как дешевый кровезаменитель, перфторуглеродные соединения имели определенную сферу применения, в частности при острой кровопотере, однако из-за их побочных эффектов они не получили широкого применения в кардиохирургии.

В последние годы значительный интерес привлек метод прекодиционирования. Его сущность состоит в использовании одного или нескольких кратковременных (3–5 мин) ишемических эпизодов перед периодом длительной ишемии. Оказалось, что миокард при этом значительно лучше переживает длительную ишемию, что объясняют активацией естественных защитных механизмов.

Важную роль в защите миокарда, подвергнутого ишемии, играет также и способ выхода из состояния ишемии. Быстрое восстановление кровотока оказывает повреждающее действие на метаболизм кардиомиоцитов, сопоставимое с воздействием самой ишемии. Это обусловлено внезапным снятием метаболической защиты, устранением защитных механизмов: вымыванием K^+ и H^+ из внеклеточной среды, восстановлением клеточной возбудимости, уменьшением степени ацидоза. В результате кальциевая активация миофибрилл восстанавливается раньше, чем уровень макроэргических фосфатов, и это приводит к их быстрому истощению и прогрессированию вызванных ишемией нарушений метаболизма. Дополнительным сильным фактором повреждения при реперфузии является образование свободнорадикальных форм кислорода в связи с тем, что нарушенные структуры митохондрий неспособны полностью использовать поступающий в клетку кислород. Поэтому необходимо проводить реперфузию (восстановление кровотока после ишемии) постепенно или использовать при реперфузии другие способы, замедляющие восстановление сократительной функции сердца до возможно более полного восстановления уровня макроэргических фосфатов.

Уровень Кф восстанавливается при реперфузии весьма быстро, в пределах 1–2 мин, однако АТФ достигает своего прежнего уровня в пределах нескольких дней (недели). Причиной столь замедленного восстановления

является клеточный дефицит аденозина — необходимо-го компонента АТФ. Молекулы аденозина, покинувшие клетки во время ишемии, при реперфузии легко вымываются. Синтез же аденозина в кардиомиоцитах происходит очень медленно, что естественно замедляет и восстановление клеточного запаса АТФ.

Проблема реперфузии ишемического миокарда актуальна не только для хирургов, но и для терапевтов, которые имеют сейчас на вооружении эффективные тромболитические препараты, позволяющие разрушить внутрисосудистый тромб и тем самым восстановить кровоснабжение ишемического участка сердца. Однако эффективность этих препаратов ограничена сроком их применения — лишь раннее их введение в кровоток (в пределах одного часа после тромбоза) действительно оказывается полезным. Более позднее введение, даже после разрушения тромба, уже неспособно предотвратить гибель кардиомиоцитов в зоне ишемии. Поэтому предупреждение ишемии как с помощью сосудорасширяющих лекарств, так и хирургическим путем (с помощью наложения шунта между аортой и коронарной артерией, в обход суженного участка) является по-прежнему одним из наиболее эффективных средств в арсенале кардиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа инфарктов миокарда в общей структуре смертности населения цивилизованных стран в 60–70-е годы, а также начало операций по пересадке сердца, связанных с длительным прекращением кровоснабжения сердечной мышцы, стимулировали изучение процессов, происходящих в кардиомиоцитах при ишемии.

Внезапное прекращение окислительного синтеза АТФ могло бы вызвать гибель кардиомиоцитов в пределах нескольких минут, если бы они не располагали естественными защитными механизмами. Эти механизмы направлены на быстрое подавление сократительной активности — основного потребителя энергии в клетках. Такое самоограничение потребления энергии позволяет клеткам экономно расходовать имеющийся в них запас энергии для поддержания жизнеспособности в течение десятков минут. Устранение причин, вызвавших ишемию, в этом периоде способно восстановить сократимость кардиомиоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Скулачев В.П.* Законы биоэнергетики // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 1. С. 9–14.
2. *Антони Х.* Функция сердца // Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. 2-е изд. 1996. Т. 2. С. 454–497.
3. *Векслер В.И., Елизарова Е.П., Капелько В.И.* Влияние фосфата и ацидоза на кальциевую чувствительность миофибрилл // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1985. № 2. С. 133–135.
4. *Иваницкий Г.Р.* Мир глазами биофизика. М.: Педагогика, 1985. С. 122–127.

Рецензент статьи Ю.А. Владимиров

* * *

Валерий Игнатьевич Капелько, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патологии сердца Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ. Область научных интересов — проблема сократительной функции сердца и ее энергообеспечения в норме и при заболеваниях сердца. Автор 352 научных работ и одной монографии.