

ВЛИЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЯ НА ВЕЛИЧИНУ НАБУХАНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ И ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ “КАЛЬЦИЕВОМ ПАРАДОКСЕ”

В.В.АЛАБОВСКИЙ, А.А.ВИНОКУРОВ, А.И.ДМИТРАЩУК

Воронежская Государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко.
Студенческая ул. 10, 394622 Воронеж

Цель исследования заключалась в изучении влияния внеклеточной концентрации натрия на величину набухания кардиомиоцитов и выяснение роли этого процесса в повреждении сердца при “кальциевом парадоксе”.

Эксперименты, проведенные на изолированных сердцах белых крыс, показали, что реперфузия сердца Са-содержащим раствором (Ca^{2+} 2,0 мМ) после 10 минут перфузии бескальциевой средой ($\text{pCa}=7,0$) вызывает увеличение содержания внутриклеточной воды в миокарде (до $7,54 \pm 0,2$ мл/г сухой массы), снижение концентрации АТФ (с $23,5 \pm 0,7$ до $4,9 \pm 0,1$ мкмоль/г сухой массы) и фосфокреатина (с $34,3 \pm 4,7$ до $0,7 \pm 0,03$ мкмоль/г сухой массы), выход миоглобина из сердца (493 ± 22 мкг/г сухой массы). Снижение концентрации Na^+ (до 30 — 80 мМ при постоянном осмотическом давлении) или добавление строфантина (50 мкМ) в бескальциевой среде и последующая реперфузия исходным Са-содержащим раствором увеличивает содержание воды в сердце (до $15,6$ — $20,95$ мл/г сухой массы), снижение концентрации АТФ и фосфокреатина (до нуля), выход миоглобина (до 1442 — 1791 мкг/г сухой массы). Повышение уровня Na^+ в бескальциевом растворе (до 180 — 220 мМ), но не осмотического давления, уменьшало набухание кардиомиоцитов и ослабляло проявление “кальциевого парадокса”. Полученные результаты свидетельствуют об участии набухания кардиомиоцитов в повреждении сарколеммы при “кальциевом парадоксе”, которое зависит от концентрации Na^+ в бескальциевой среде.

Ключевые слова: сердце, кальций, энергетический обмен, “кальциевый парадокс”.

Введение. Массивный поток Ca^{2+} внутри клеток является одним из факторов гибели кардиомиоцитов при ишемии, гипоксии, реоксигенации или реперфузии [1,2,3]. Одним из наиболее распространенных способов его моделирования является перфузия его вначале бескальциевой средой, а затем — раствором с исходной концентрацией Ca^{2+} (“кальциевый парадокс”) [4,5]. Считают, что данный процесс протекает при многих патологических состояниях миокарда [1,3]. Несмотря на интенсивные исследования, механизм развития “кальциевого парадокса” все еще остается неясным. Одной из особенностей этого патологического явления является накопление в кардиомиоцитах Na^+ и снижение его трансмембранного градиента при удалении Ca^{2+} из внеклеточной среды. Полагают, что во время восстановления прежней концентрации Ca^{2+} происходит его интенсивное поступление внутрь клеток через систему Na-Ca обмена. Являясь активатором протеаз и фосфолипаз, Ca^{2+} , тем самым, инициирует процесс разрушения клетки [3,6,7]. Согласно другой гипотезе, причиной разрушения сарколеммы при реперфузии сердца Са — содержащим раствором является не увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , а осмотический градиент, возникающий вследствие накопления в кардиомиоцитах осмотически-активных веществ. Поступающий из интерстициального пространства поток воды вызывает набухание клеток и разрыв сарколеммы.

Однако, гипотеза А. Omachi с соавторами не учитывает участие системы Na-Ca обмена в развитии “кальциевого парадокса”, который регулируется трансмембранным градиентом натрия. Учитывая это, целью настоящего исследования явилось изу-

чение влияния внеклеточной концентрации натрия на величину набухания кардиомиоцитов и выяснение роли этого процесса в повреждении сердца при “кальциевом парадоксе”.

Методика. Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых беспородных крыс, перфузированных по методу Лангендорфа оксигенированным ($t=37^{\circ}\text{C}$) раствором Рингера-Локка (в мМ): NaCl — 140; NaH_2PO_4 — 0,5; KCl — 5,0; трис-ОН ($\text{pH}=7,4$); CaCl_2 — 2; глюкозы-11. Под эфирным наркозом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и сердце помещали в охлажденный раствор Рингера-Локка. В аорту вводили канюлю и со скоростью 10 мл/мин в течение 15 минут подавали исходный раствор для стабилизации сократительной функции и показателей энергетического состояния. Затем сердце перфузировали бескальциевой средой, содержащей 0,5 мМ ЭДТА в течение 10 минут. По окончании перфузии бескальциевой средой через сердце пропускали исходный раствор, содержащий 2,0 мМ CaCl_2 .

Изменение концентрации натрия производили только во время перфузии сердца бескальциевой средой. При уменьшении содержания в растворе хлорида натрия осмотичность сохраняли добавлением соответствующего количества сахарозы. Реперфузию во всех сериях экспериментов осуществляли исходным раствором.

Через 5 минут реперфузии исходным раствором замораживали сердце при температуре жидкого азота щипцами Волленбергера и готовили тканевые экстракты с помощью 6% трихлоруксусной кислоты. После центрифугирования при 3000 g супернатант нейтрализовали 2 N KOH при $0-4^{\circ}\text{C}$ и определяли содержание адениннуклеотидов стандартными ферментативными методами [8]. Содержание креатина оценивали спектрофотометрически с помощью альфа-нафтола. Концентрацию фосфокреатина вычисляли по разности содержания в ткани креатина и суммарного креатина (креатин + фосфокреатин) [9]. Выделение митохондрий и изучение параметров их дыхания производили оксиграфически по методикам, описанным ранее [2]. Содержание миоглобина в оттекающем перфузате оценивали непрерывно с помощью проточной кюветы спектрофотометрически [10]. Белок определяли биуретовым методом. Концентрацию ионов кальция в растворах контролировали с помощью ионоселективного электрода ЭИ-Са-01 и электронного потенциометра ВЛ-750.

Величину набухания кардиомиоцитов оценивали по накоплению воды в ткани сердца, определяя содержание воды в миокарде, соотнесенное на 1 грамм сухой массы. Для этого образцы сердечной мышцы высушивали при 100° в течение 24 часов.

Для оценки глубины повреждения кардиомиоцитов при “кальциевом парадоксе” использовали следующие показатели: содержание в ткани сердца адениннуклеотидов, фосфокреатина и креатина, концентрация в оттекающем перфузате миоглобина, сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, величину контрактуры миокарда [3,4].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и непараметрических критериев статистики. В работе были использованы миоглобин лошади и трисамин (“Sigma”), ферменты и коферменты “Boehringer Mannheim GmbH” (Германия). Остальные реактивы: отечественного производства квалификации “х.ч.”. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, анализа вариации ANOVA.

Результаты и обсуждение. Проведенные эксперименты показали, что перфузия сердца бескальциевой средой, содержащей 0,5 мМ ЭДТА в течение 10 минут с последующей реперфузией исходным раствором, содержащим 2,0 мМ Са, приводит к зна-

чительным изменениям энергетического состояния кардиомиоцитов табл 1. Установлено, что развитие "кальциевого парадокса" сопровождается снижением концентрации адениннуклеотидов, фосфокреатина и креатина более чем на 50-90% по сравнению с исходным состоянием. В митохондриях сердца отмечается разобщение процессов окисления и фосфорилирования, снижение показателя АДФ/О и скорости фосфорилирования (табл 2). Одновременно отмечается выход значительного количества миоглобина в оттекающий от сердца перфузионный раствор. Развитие "кальциевого парадокса" в сердечной мышце вызывало набухание кардиомиоцитов и увеличение количества воды в ткани.

Таблица 1

Влияние концентрации Na^+ на содержание адениннуклеотидов, фосфокреатина и креатина в сердце при "кальциевом парадоксе" (мкмоль/г сухой массы) $\text{M} \pm \text{m}$

концентрация ионов натрия в бескальциевой среде	АТФ	АДФ	АМФ	креатин	фосфокреатин
интактное сердце	23,5±0,7*	8,5±0,3*	1,1±0,02*	51,7±1,7*	34,3±4,70*
$\text{Na}^+ = 140$ (контроль)	4,9±0,1	3,5±0,1	2,8±0,10	35,2±1,1	0,7±0,03
$\text{Na}^+ = 80$	0±0*	2,5±0,3*	2,5±0,10	24,6±1,4*	0±0*
$\text{Na}^+ = 30$	0±0*	2,4±0,3*	2,2±0,10*	17,4±0,4*	0±0*
$\text{Na}^+ = 170$	8,9±0,8*	2,8±0,2	2,4±0,20	54,8±1,8*	5,6±0,80*
$\text{Na}^+ = 200$	12,6±0,3*	2,7±0,2*	1,4±0,10*	69,9±3,8*	8,8±1,60*
$\text{Na}^+ = 220$	14,8±1,2*	3,1±0,2	1,1±1,04*	69,8±4,2*	19,8±1,40*

Примечание: звездочкой отмечены достоверные отличия для $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Влияние концентрации Na^+ , сахарозы и строфантина во время перфузии сердца бескальциевой средой на количество воды в миокарде, выход миоглобина из сердца при реперфузии Са-содержащим раствором. ($\text{M} \pm \text{m}$)

особенности состава бескальциевой среды	количество воды мл/г сухой массы	количество миоглобина мкг/г сухой массы
$\text{Na}^+ = 30 \text{ mM}$	20,95±0,25**	1791,0±74,0**
$\text{Na}^+ = 80 \text{ mM}$	15,60±0,28**	1442,0±102,0**
$\text{Na}^+ = 140 \text{ mM}$	7,54±0,20	493,0±22,2
$\text{Na}^+ = 200 \text{ mM}$	3,49±0,10**	212,0±14,0*
$\text{Na}^+ = 220 \text{ mM}$	2,66±0,85**	95,0±5,0**
$\text{Na}^+ = 140 \text{ mM}$ сахароза 120 mM	7,29±0,28	489,0±16,9
$\text{Na}^+ = 140 \text{ mM}$ сахароза 240 mM	8,30±0,21	519,9±16,1
$\text{Na}^+ = 140 \text{ mM}$ сахароза 50 mM	20,70±0,82**	2120,0±38,0**
$\text{Na}^+ = 200 \text{ mM}$ сахароза 50 mM	18,82±1,10**	2119,0±37,1**

Примечание: Представлены данные 5-14 экспериментов в серии. Обозначены достоверные отличия для $p < 0,05$ — одной звездочкой, для $p < 0,001$ — двумя звездочками по сравнению с контролем ($\text{Na}^+ = 140 \text{ mM}$).

Снижение концентрации хлорида натрия в бескальциевой среде до 30-80 мМ (осмотичность сохраняли добавлением соответствующего количества сахарозы) при реперфузии Са- содержащим раствором усиливало выход миоглобина из сердца более чем в 4 раза по сравнению с экспериментами, в которых бескальциевая среда содержала физиологическую концентрацию хлорида натрия (табл 2). Одновременно отмечалось полное разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, уменьшение до нуля концентрации АТФ и фосфокреатина в мышце сердца.

Учитывая, что во время перфузии сердца бескальциевой средой происходит набухание кардиомиоцитов, мы попытались ослабить этот процесс путем увеличения внеклеточного осмотического давления. При этом предполагалось, что уменьшением величины отека кардиомиоцитов удастся ослабить выход миоглобина в раствор. Эксперименты показали, что добавление 240-340 мМ сахарозы в бескальциевую среду, содержащую 30-80 мМ Na⁺, не ослабляет интенсивность выхода миоглобина из сердца при реперфузии Са- содержащим раствором (табл 3).

Таблица 3

Влияние сахарозы и концентрации Na⁺ во время перфузии сердца бескальциевой средой на количество воды в миокарде, выход миоглобина из сердца при реперфузии Са- содержащим раствором. М±м

концентрация ионов натрия	количество воды мл/г сухой массы	количество миоглобина мкг/г сухой массы
Na ⁺ =140 мМ	7,54±0,20	493,0±22,1
Na ⁺ =30 мМ	20,95±0,25 p ₁ <0,01	1791,1±74,7 p ₁ <0,01
Na ⁺ =80 мМ	15,60±0,28 p ₁ <0,01	1442,0±102,3 p ₁ <0,01
Na ⁺ =30 мМ сахароза 340 мМ	20,02±0,74 p ₁ <0,01 p ₂ <0,5	1800,2±18,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,5
Na ⁺ =80 мМ сахароза 240 мМ	15,32±0,83 p ₁ <0,01 p ₂ <0,5	1760,2±190,2 p ₁ <0,01 p ₂ <0,5

Примечание: Представлены данные 5-14 экспериментов в серии. P₁ — достоверность отличий по сравнению с контролем (Na⁺ = 140 мМ); P₂ — достоверность отличий по сравнению с соответствующей концентрацией Na⁺ без сахарозы.

Таким образом, снижение концентрации Na⁺ в бескальциевой среде усиливает набухание кардиомиоцитов и увеличивает выход миоглобина из сердца при “кальциевом парадоксе”. Причем эти изменения не зависят от величины осмотического давления внеклеточной среды.

Повышение концентрации ионов натрия до 170-220 мМ в бескальциевой среде ослабляло выход миоглобина из сердца при реперфузии Са- содержащим раствором, препятствовало снижению уровня АТФ и фосфокреатина, разобщению процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях (табл 1,2). Одновременно гипернатриевая среда ослабляла накопление воды в миокарде более чем в 2 раза по сравнению с контролем.

Для уточнения механизма действия высокой концентрации Na были проведены эксперименты, в которых осмотическое давление бескальциевой среды было увеличено путем добавления сахарозы, но не хлорида натрия. Опыты показали, что та-

кие растворы не снижают накопление воды в миокарде и глубину повреждения сердца при "кальциевом парадоксе".

Для исключения влияния на "кальциевый парадокс" резких перепадов осмотического давления, вызываемых сменой различных перфузионных растворов, нами были проведены эксперименты, в которых в Са- содержащий реперфузионный раствор добавлялась сахароза для создания осмотического давления, равного гипернатриевой среде. Таким образом, во время перфузии сердца осмотическая активность внеклеточной среды оставалась постоянно высокой. Опыты показали, что в этих условиях повышенная внеклеточная концентрация натрия защищала сердце также эффективно, как и в предыдущих опытах (рис.). Следовательно, изменения осмотического давления раствора не влияют на проявление защитных свойств гипернатриевой среды.

Все это свидетельствует о незначительной роли повышенной осмотичности гипернатриевой среды в уменьшении набухания кардиомиоцитов и ослаблении "кальциевого парадокса".

Предполагается, что высокий внеклеточный уровень натрия способен создавать более высокий трансмембранный градиент Na^+ только в условиях сохранения активности Na, К-АТФазы [11]. Для уточнения данного положения нами были проведены эксперименты, в которых изучалось влияние гипернатриевой среды в условиях, приводящих к снижению активности Na, К-АТФазы. С этой целью в бескальциевый раствор добавляли 50 мМ строфантина. Реперфузию сердца осуществляли исходным раствором, содержащим физиологический уровень Ca^{2+} и Na^+ . Эксперименты показали, что в присутствии блокатора Na, К-АТФазы гипернатриевая среда теряет защитные свойства и усиливает набухание кардиомиоцитов. При этом выход миоглобина из сердца существенно превышает контрольные значения (табл 2).

Таким образом, для осуществления действия гипернатриевой средой необходимо сохранение активности Na, К-АТФазы. Содержание Na^+ в бескальциевой среде определяет не только содержание воды в миокарде, но и глубину его повреждения при восстановлении физиологической концентрации Ca^{2+} .

Математический анализ показал высокую степень корреляции между количеством воды в миокарде и показателями глубины повреждения кардиомиоцитов рис Б, В.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что величина набухания кардиомиоцитов и глубина их повреждения регулируется прежде всего концентрацией Na^+ в бескальциевой среде. Осмотический компонент играет второстепенную роль. Такой вывод хорошо согласуется с результатами, полученными в лаборатории Reg A. Chapman [3,6,7].

Известно, что снижение внеклеточной концентрации Ca^{2+} (менее 1 мкМ) приводит к потере медленными каналами своей селективности и поступлению через них ионов натрия внутрь клеток [3,6,7]. Кроме того, ионы натрия могут проникать в кардиомиоциты через систему Na-Са обмена. Одновременно происходит снижение активности Na, К-АТФазы более чем на 50-75% [4, 5]. Вследствие этого, концентрация натрия в цитоплазме увеличивается в 5-10 раз по сравнению с физиологическими условиями [3]. Некоторые исследователи не исключают возможности того, что одновременно с Na^+ в клетках накапливается Cl^- [12, 13]. В результате этих изменений в клетки по осмотическому градиенту поступает вода, и происходит набухание кардиомиоцитов (cell swelling). Следует отметить, что повреждения клеток в этот момент не происходит, а увеличение количества внутриклеточной воды не удается ослабить даже двукратным повышением внеклеточного осмотического давления с помощью

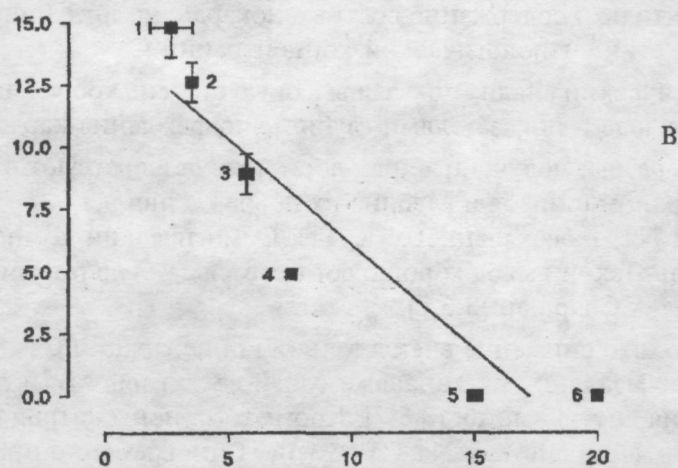
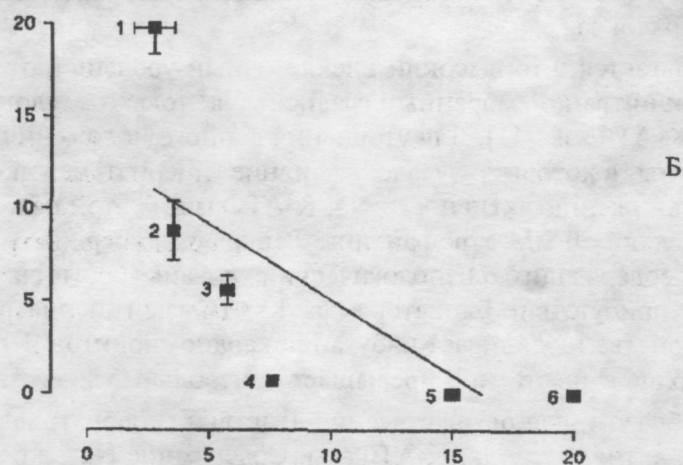
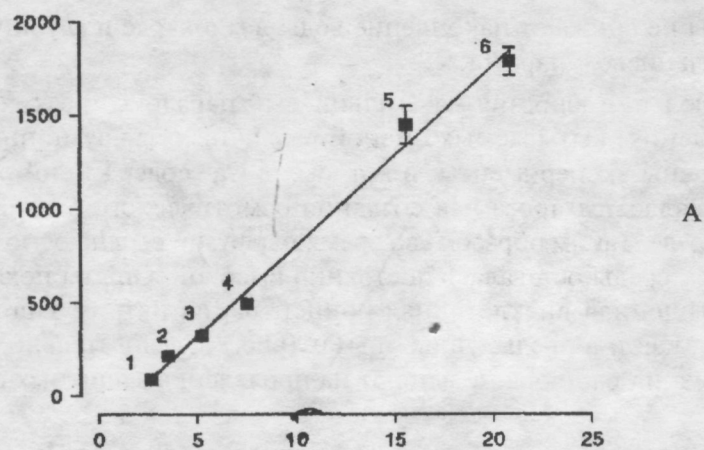


Рис. Зависимость содержания АТФ (А) и фосфокреатина (Б) в сердце ($\mu\text{моль/г}$ сухой массы) и количества миоглобина, потерянного в раствор (мкг/г сухой массы), за 12 минут реперфузии (В) от количества воды в ткани (мл/г сухой массы). По оси X — содержание воды в миокарде (мл/г сухой массы).

Линейная корреляция между количеством воды в миокарде и выходом миоглобина — $r = -0,994$; $p < 0,001$; между количеством воды в миокарде и концентрацией АТФ — $r = -0,927$; $p < 0,01$; между количеством воды в миокарде и концентрацией фосфокреатина — $r = -0,72$; $p < 0,1$;

Концентрация Na^+ в бескальциевой среде 1 — 30 mM ; 2 — 80 mM ; 3 — 140 mM ; 4 — 170 mM ; 5 — 80 mM ; 6 — 30 mM ;

сахарозы (табл 3). Однако, изменяя внеклеточную концентрацию Na^+ , можно существенно усилить или ослабить величину набухания кардиомиоцитов и их повреждение при “кальциевом парадоксе”. Важную роль в этом процессе имеет активность Na , K -АТФазы. В работах Chapman R.A. и его сотрудников показана важная роль поддержания активности Na -насоса сарколеммы в ослаблении потока Ca^{2+} внутрь клеток. Данный фермент играет важную роль в сохранении внутриклеточного осмотического давления. Полученные нами результаты находятся в соответствии с выводами выводами R.A.Chapman и его сотрудников.

Проведенные нами эксперименты показали, что снижение количества воды в миокарде обусловлено активированием фермента гипернатриевой средой [14] и не связано с повышенной осмотической активностью растворов. Добавление в раствор сахарозы для создания осмотичности, равной гипернатриевой среде, не сказывалось на величине набухания кардиомиоцитов, что объясняется отсутствием влияния сахарозы на потоки Na^+ в бескальциевой среде. Снижение концентрации Na^+ , уменьшающее активность Na -насоса [14], увеличивает содержание воды в миокарде. Такое же действие оказывает строфантин, селективный блокатор Na , K -АТФазы.

A.Omachi с соавторами считают, что растворы низкой концентрации Na^+ имеют более низкую ионную активность по сравнению с исходными средами перфузии. Это, по мнению P.Busselen [10], препятствует вымыванию Ca^{2+} из его связей на мембране, что позволяет сохранять физико-химические свойства липидного бислоя. Однако, нами установлено, что снижение концентрации Na^+ в бескальциевой среде усиливает повреждение сердца при реперфузии растворами с исходным содержанием Ca^{2+} и Na^+ . Такой результат противоречит предположениям A.Omachi с соавторами [15] и P.Busselen [10]. Поэтому наиболее вероятным объяснением механизма влияния градиента натрия остается гипотеза об участии системы Na - Ca ионообменного механизма в развитии “кальциевого парадокса” [2,3,6,7].

Таким образом, проведенные нами эксперименты дают основание считать, что предположение A.Omachi с соавторами о формировании осмотического градиента не противоречит так называемой “натриевой” гипотезе развития “кальциевого парадокса”.

Полученные результаты подтверждают так называемую “натриевую гипотезу” развития “кальциевого парадокса”, существенно уточнив некоторые ее положения. Известно, что перфузия сердца бескальциевой средой сопровождается накоплением в клетке различных осмолитов, и прежде всего, Na^+ и Cl^- . Этому способствует не только потеря селективности Ca^{2+} каналов сарколеммы, но и снижение активности Na , K -АТФазы. Последующая реперфузия сердца Ca^{2+} -содержащим раствором приводит к накоплению Ca^{2+} внутри клеток (посредством системы Na - Ca обмена сарколеммы), вызывает активирование гидролитических ферментов, что может сопровождаться образованием большого количества молекул средней и низкой массы, неспособных проникать через сарколемму. Накопление амфифильных молекул и жирных кислот, образующихся при гидролизе липидов, существенно изменяет текучесть липидного бислоя сарколеммы, прочность мембраны. Возможно, в результате этих изменений развивается значительный осмотический градиент и механическое разрушение кардиомиоцитов.

Авторы благодарят профессора R.A.Chapman и д-ра Krai — Rith Katamra (Бристоль, Великобритания) за участие при обсуждении некоторых результатов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алабовский В.В. Энергозависимые процессы миокарда при изменении внеклеточной концентрации натрия и активировании Na-Ca обмена. Автореф... дисс. докт. мед. наук. М.:1986, Университет Дружбы народов, -С.46
2. Алабовский В.В., Винокуров А.А.//Биохимия-1992.-Т.57-№.10.-С.1540-1547.
3. Chapman R.A., Tunstall J.//Prof.Biophys.Mol.Biol.-1987.-V.50.-P.67-96.
4. Dhalla N.S., Alto L.E., Singal P.K.//Eur.Heart J.-1983.-V.40.,V.51-56 (Suppl.H).
5. Lamers J.M.J., Stinis J.T., Ruigrok T.J.C.//Circ.Res.-1984.-V.54.-P.217-226.
6. Chapman R.A., Suleiman M.S., Rodrigo G.C., Tunstall J.//J.Mol.Cell.Cardiol.-1991.-V.23.-P.773-777.
7. Tunstall J., Russelen P., Rodrigo G.C., Chapman R.F.//J.Mol.Cell.Cardiol.-1985.-V.18.-P.241-254.
8. Bergmeyer H.-U./Methods in Enzymatic Analysis.1963: New York, Acad.Press P.1464-1468; 1777-1779; 2101-2110; 2129-2131.
9. Eggleton P., Elsdon S., Gough N.//Biochem.J.-1943.-V.37.-P.526-529.
10. Busselen P.//Europ.J.Physiol.(Pfluger's Arch.)-1987.-V.406.-P.458-464.
11. Sheu S.-S., Blaustein M.P./The Heart and Cardijvascular System.-1992.-P.903-943.
12. Pena-Rasgado C., K.D.McGruder, J.C.Summers, H.Rasgado-Flores//Am.J.Physiol.-1994.-V.267.-P.C768-C775.
13. Zhang J., Rasmusson R.L., Hall S., Lieberman M.//J.Physiol.-1993.-V.472.-P.801-820.
14. Кужман М.И., Алабовский В.В., Олейников О.Д.//Вести АМН СССР.-1984.-№.4.-С.35-41.
15. Omachi A., Kleps R., Henderson T.O., Labotka R.J.//Am.J.Physiol.-1994.-V.266.-P.H1729-H1737.

EFFECT OF EXTRACELLULAR SODIUM CONCENTRATION ON CARDIOMYOCYTE SWELLING AND MYOCARDIAL DAMAGE DURING THE CALCIUM PARADOX

V.V.Alabovsky, A.A.Winokurov, A.I.Dmitrachshuk

Department of Biochemistry. Voronezh State Medical Academy
Voronezh. 394622. Studencheskaya street 10. Voronezh. Russian Federation

The aim of investigation was to study the effects of extracellular sodium concentration on cardiomyocyte swelling and evaluation of this process in myocardial damage due to the calcium paradox. The experiments on isolated rat hearts showed that reperfusion by Ca- containing solution (Ca^{2+} 2,0 mM) after 10 minutes perfusion with Ca- free medium caused ameliration of water contents, depletion of high- energy phosphates, loss of myoglobin and uncoupling of respiration and phosphorylation in mitochondria. Either decreasing of sodium concentration (till 30-80 mM) or addition of strophant-hine (50 μM) resulted in exacerbation of calcium paradox (further augmentation of tissue water contents and incresing of cellular damage). Sucrose (240-340 mM), added low- sodium Ca- free solution was failed to prevent accumulation of water, loss of myoglobin and high- energy phosphates caused by subsequent perfusion with Ca- containing medium. Elevation of extracellular concentration of sodium ions (from 140 mM till 200-220 mM), but did not tonicity reduced cellular swelling, water accumulation in tissue, prevented loss of myoglobin and ATP, phosphocreatine level. The protective effect of hypersodium medium remained unchanged even sucrose was added to reperfusion solution to maintaine osmotic pressure throuthout experiment. There are close correlation between intensivity of water accumulation and degree of myocardial damage during the calcium paradox, that confirms particpance of Na- dependent cellular swelling in the delelopment of cellular abnormalities due to calcium paradox.

Key words: heart, calcium, energy metabolism, "calcium paradox".