

ՀՏԴ 616.1: 796. 071

Աթլետների բրադիկարդիայի առաջացման նեյրոնային մեխանիզմները

Լ.Մ. Մելիքյան

ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ս. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

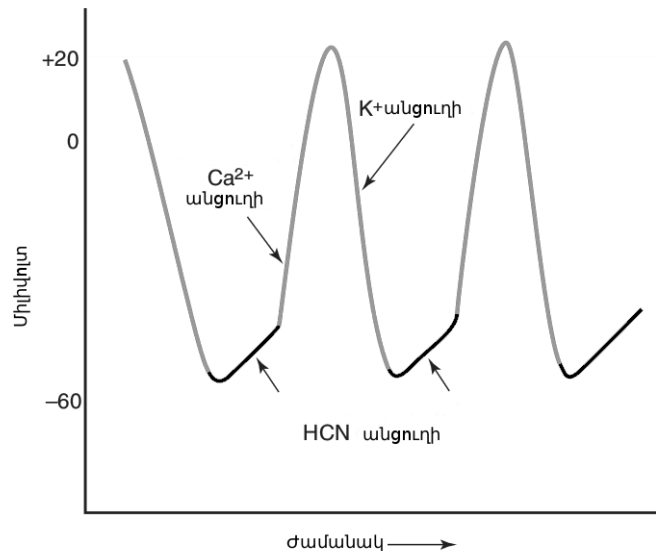
Բանալի բառեր. սրտի ռիթմավար, HCN անցուղի, իրական ժամանակյա պոլիմերագային շղթայական ռեակցիա, R-R ինտերվալ, սրտի ռիթմի փոփոխականության HF և LF կոմպոնենտներ

Չափահաս մարդկանց սրտի ռիթմը տատանվում է 60-100 զ/ր միջակայքում: Բրադիկարդիա է համարվում, եթե հանգստի ժամանակ սրտի զարկերի թիվը ընկնում քիչ է 60-ից: Հանգստի ժամանակ մարդիկների մոտ սրտի զարկերի թիվը 60-ից պակաս է: Մարզման ընթացքում կծկումների թիվը կարող է հասնել 150-ի, իսկ առավելագույնը 185-195 զ/ր: Ընդ որում ոչ մարզված անձանց մոտ սրտի զարկերի առավելագույն քանակը ավելի մեծ է վերոնշյալ 195-ից [8]: Աթլետների մոտ, հատկապես նրանց մոտ, ովքեր պետք է մարզեն դիմացկունությունը, տոկունությունը, առաջանում է հանգստի ժամանակ դանդաղասրտություն: Սրտի հանգստի ռիթմը 40-60 զ/ր այս մարզիկների մոտ տարածված է, իսկ առաջատար մարզիկների մոտ գիշերվա ընթացքում պակաս է 30 զ/ր-ից [11]: Մարզման տեսակները երկու հիմնական խմբի են բաժանվում՝ ուժային և տոկունության: Առաջին խմբի տիպիկ օրինակ է ծանրամարտը, իսկ երկրորդինը՝ մարաթոնյան վազքը: Այս երկու տիպի մարզիկների մոտ օրգանիզմի վերակառուցումը տարբեր ձևով է ընթանում մարզումների ժամանակ: Դանդաղասրտությունը՝ նույն բրադիկարդիան, դիտվում է մարաթոնյան վազորդների մոտ, այսինքն այն սպորտաձևերում, որտեղ անհրաժեշտ է երկարաժամյա դիմացկունություն, տոկունություն: Եթե սկզբնական շրջանում մարզիկների համար առավելության ցուցանիշ է սակավ զարկը, ապա հետագայում փորձառու մարզիկների մոտ կարող են առաջանալ սրտի հետ կապված խնդիրներ՝ անգամ մինչև էլեկտրոնային կարդիոստիմուլյատորի իմպլանտացիայի անհրաժեշտություն [2]: *Աթլետի բրա-*

դիկարդիա ախտորոշման ժամանակ տվյալ անձնավորության մոտ առկա են երեք նշաններ. բրադիկարդիա, կարդիոմեգալիա և սրտային հիպերտրոֆիա: Կարդիոմեգալիան սրտի չափերի մեծացումն է, իսկ հիպերտրոֆիան մկանային պատերի հաստացումը: Սրտի խոռոչների մեծացումը՝ մոտ 40%-ով, մարզիկների մոտ հարմարողական փոփոխություն է, որը անհրաժեշտ է, որպեսզի մարզման ժամանակ մեծ քանակության արյուն մղի մկաններ: Սակայն հանգստի ժամանակ, երբ մկաններին մեծ քանակով արյուն պետք չէ, համատեղ այն հանգամանքի հետ, որ սրտի խոռոչը մեծ է, առաջանում է դանդաղասրտության ֆիզիոլոգիական ռեակցիա: Սիրտը դանդաղ է աշխատում, սակայն մեծ ծավալով, ու ապահովում է օրգանիզմին անհրաժեշտ արյան քանակը:

Որոշք են դանդաղասրտության հիմքում ընկած նեյրոնային մեխանիզմները: Արտասրտային կարգավորման հետևանքով է առաջանում, թե հենց սրտում տեղի ունեցող փոփոխությունների հետևանքով: Սրտի ռիթմը արագացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգը, իսկ դանդաղեցնում պարասիմպաթիկը՝ մասնավորապես թափառող նյարդը: Փաստորեն սրտի ռիթմի քննարկման ժամանակ պետք է հաշվի առնել երեք հիմնական գործոններ՝ սրտի ռիթմավար համակարգը, թափառող նյարդը և սրտային սիմպաթիկ նյարդերը: Սրտային ռիթմավարը ծոցնախասրտային հանգույցն է, որն օժտված է ինքնաձին ղրդունակությամբ և ունակ է գեներացնելու 60-100 գործողության պոտենցիալ / րոպեում: Գործողության պոտենցիալը կենսաէլեկտրական հատկություն է, որով հիմնականում օժտված են նյարդային և մկանային բջիջները: Այս գործողության պոտենցիալը տարածվում է սրտի մկանաթելերին և վերջիններս ռիթմին համապատասխան կծկվում են: Ռիթմավար բջիջներում ռիթմիկ գործողության պոտենցիալ ստեղծելու համար մեծ դեր են խաղում HCN անցուղիները (նկ. 1): Այս անցուղիները սրտի մկանաթելերի հանգստի ժամանակ, երբ հիպերպոլյարիզացված է հյուսվածքը, բացվում և դեպի բջջի ներս են թողնում նատրիումի դրական լիցքը, որը նպաստում է գործողության պոտենցիալի առաջացմանը: Այստեղից էլ H անվանատառը: HCN անցուղու CN տառերը կապված են ցիկլիկ նուկլեոտիդ անվան հետ, քանի որ այս անցուղիները բացվում են նաև ցիկլիկ նուկլեոտիդների առկայությամբ՝ cAMP, cGMP, cCMP [9, 12, 13]: cAMP-ի քանակը շատանում է սիմպաթիկ β1 ռեցեպտորների վրա ադրենալինի և նորադրենալինի ազդեցությունից և պակասում է պարասիպաթիկ M2 (մուսկարինային 2) ընկալիչների վրա ազդեցությունից ազդեցությունից [5]: Ռիթմավար բջիջներում կան նաև պարասիմպաթիկ M2 ընկալիչներով ղեկավարվող կալիումական անցուղիներ: Այս անցուղիները ազդեցությունից ազ-

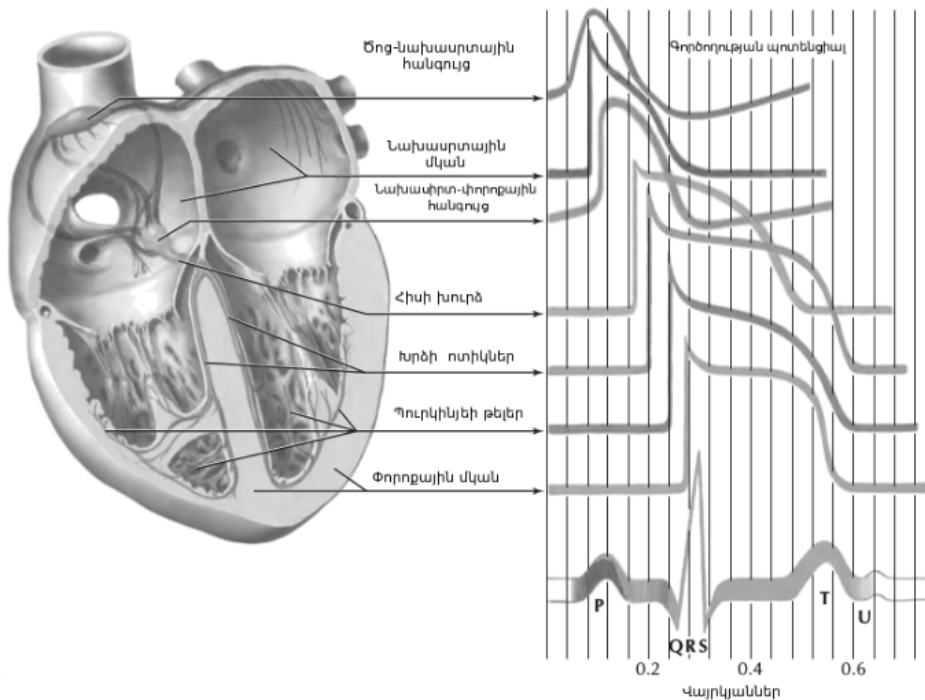
դեցությամբ բացվում և դուրս են թողնում K^+ իոնները՝ դանդաղեցնելով ծոցնախասրտային հանգույցում գործողության պոտենցիալի առաջացումը [4, 15]: Այսպիսով վագուս նյարդը վերոնշյալ 2 մեխանիզմներով դանդաղեցնում է սրտի ռիթմը:



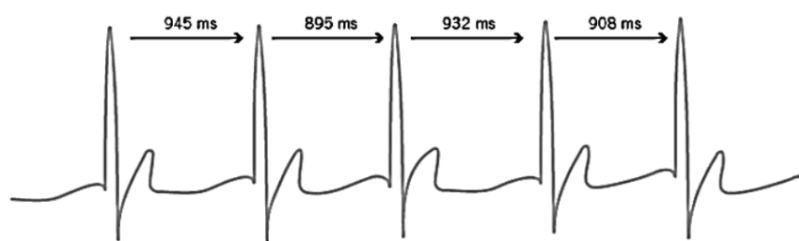
Նկ. 1. HCN անցուղիների մասնակցությունը ռիթմավար բջիջներում գործողության պոտենցիալի առաջացմանը: Այս պրոցեսում ընդգրկված են նաև պոտենցիալակախյալ կալցիումական և կալիումական անցուղիները: Գործողության պոտենցիալի կրկնվող պրոցեսը կոչվում է «մեմբրանային ժամացույց»: Հերթականությամբ բջջային թաղանթի 3 անցուղիները՝ HCN-ը, կալցիումականը և կալիումականը, բացվում են և փակվում վոլտաժին համապատասխան: Կարևոր է նշել, որ վերը նկարագրված կալիումական անցուղիները վոլտաժով ղեկավարվող են և այս առումով տարբերվում են M2 ռեցեպտորներով ղեկավարվող մյուս կալիումական անցուղիներից, թեև ազդեցության արդյունքը նույնն է. դուրս բերել կալիումը բջջից՝ քչացնել դրական լիցքը:

Բրադիկարդիա ունեցող աթլետների մոտ երբեք ուղղակիորեն չեն ստուգել թափառող նյարդի ակտիվությունը՝ վագալ տոնը: Դա անհնարին է իրագործել, քանի որ վագուսի նյարդերը խառը նյարդեր են այն առումով, որ պարունակում են զգացող և շարժիչ նյարդաթելեր: Վագուսի ակտիվացումից սրտի ռիթմը դանդաղում է, և այս փաստը հիմք է հանդիսացել ենթադրելու, որ մարզիկների դանդաղասրտության պատճառը բարձր վագալ տոնն է: Թափառող նյարդի ակտիվության ուղղակի չափում հնարավոր չէ իրագործել մարդկանց մոտ, բացի այդ, ինչպես վերը նշվեց, այն ունի խառը նյարդաթելեր, որը

նույնպես դժվարացնում է հետազոտությունը: Սակայն անուղղակի հետազոտություն հնարավոր է իրագործել սրտագրության (նկ. 2, 3) R-R



Նկ. 2. Սրտի հյուսվածքներում գործողության պոտենցիալների համախումբը ստեղծում է Էլեկտրասրտագրի տիպիկ պատկերը: Առաջինը սկսում է գործել ծոցնախասրտային հանգույցը՝ սրտի գլխավոր ռիթմավարը:



Նկ. 3. R-R ինտերվալի վարիացիաները սրտի աշխատանքի ընթացքում: Էլեկտրասրտագրի համակարգչային վերլուծությունը ինտերվալի աննշան փոփոխությունների մեջ օրինաչափություններ է դուրս բերում: Դրանց թվին է պատկանում բարձր հաճախականության՝ HF և ցածր հաճախականության՝ LF կոմպոնենտները: Շատ հետազոտողներ համարում են, որ HF կոմպոնենտը X զանգուղեղային նյարդի գործունեության ցուցանիշ է:

ինտերվալի միկրոփոփոխությունների միջոցով: R-R ինտերվալի միկրոփոփոխությունները կոչվում են *սրտի ռիթմի փոփոխականություն* (Heart Rate Variability – HRV): Այս հետազոտությունը իրականացվում է համակարգչի միջոցով: HRV-ը ունի բարձր հաճախականության և ցածր հաճախականության կոմպոնենտներ՝ HF և LF համապատասխանաբար: R-R ինտերվալի փոփոխության բարձր հաճախականության կոմպոնենտը՝ HF-ը, կախված է թափառող նյարդի ազդեցությունից: Բազմաթիվ հեղինակներ պնդում են [7, 10, 14], որ HF-ը կապված է վագուսի հետ և այն անուղղակիորեն կարող է ցույց տալ թափառող նյարդի ակտիվությունը: Հետազոտություններ են կատարվել չմարզված անհատների մոտ և ապացուցվել է, որ տոկունության մարզումներից հետո HF կոմպոնենտը աճել է՝ զուգահեռ սրտային ռիթմի իջեցմանը՝ մարզումների հետ կապված [1]: Սիրտը նյարդավորող ավտոնոմ նյարդային համակարգի ֆարմակոլոգիական բլոկադայի բազմաթիվ փորձեր են իրականացվել, հիմնականում ատրոպինով, պրոպրանոլոլով, և արդյունքում դանդաղասրտությունը չի անհետացել: Եթե դանդաղասրտությունը թափառող նյարդի ակտիվությունից էր առաջացել, ապա այն չպիտի լիներ ֆարմակոլոգիական բլոկադայից հետո [3]: Ցույց է տրվել, որ մարզված կենդանիների մոդելում մեկուսացված, այսինքն թափառող նյարդից դեներվացված, ծոցնախասրտային հանգույցի ինքնաբերաբար առաջացող ռիթմը դանդաղ է: Վերջին տասնամյակում մոլեկուլյար կենսաբանության և լաբորատոր տեխնոլոգիաների զարգացումը նոր պատկերացումներ է մտցրել տարբեր երևույթների մեկնաբանության մեջ: Եթե նախկինում ծոցնախասրտային հանգույցի շատ հիվանդություններ կապում էին ֆիբրոզի հետ, ապա այժմ հաստատված է, որ այդ պաթոլոգիաները առաջանում են ծոցնախասրտային հանգույցում գտնվող HCN իոնային անցուղիների քանակի և գործունեության փոփոխություններից: *Իրական-ժամանակյա պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա* (Real-time PCR) հետազոտությունը ցույց է տվել մարզված կենդանիների մոտ ծոցնախասրտային հանգույցում իոնային անցուղիների լայնատարած վերափոխումներ, այդ թվում HCN անցուղիների քչացում[6]:

Մարզման ժամանակ ակտիվանում է սիմպաթիկ և պասիվանում պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգը: Այս անձանց մոտ անընդհատ տեղի է ունենում HCN անցուղիների համագործակցություն սիմպաթիկ մեդիատորների հետ: Եթե սրտի խոռոչների մեծացմանը զուգընթաց HCN անցուղիների քանակի իջեցումը ադապտացիոն բնույթ է կրում, ապա գերմարզումների ժամանակ կարող է տեղի ունենալ հավասարակշռության խախտում: HCN անցուղիների քանակի իջեցումը՝ դաունռեգուլյացիան, կարող է անցնի ֆիզիոլոգիական սահ-

մանները՝ բերելով բոլոր այն խնդիրները, որոնք բնութագրական են *աթլետի բրադիկարդիա* վիճակի համար: Հեղինակի կարծիքով, HCN անցուղիների դաունռեգուլյացիան ֆիզիոլոգիական սահմաններից դուրս, հավանաբար, տեղի է ունենում սիմպաթիկ մեդիատորների երկարատև խրոնիկ ազդեցության հետևանքով, այնպես, ինչպես նկարագրված են դաունռեգուլյացիայի առաջացման պատճառները գրականությունում: Եթե X զանգուղեղային նյարդը առաջացնում է դանդաղասրտություն, դա չի նշանակում որ դանդաղասրտությունը անպայման առաջացել է վազուսից: Իսկ ինչպե՞ս վարվել այն գաղափարի հետ, որ HF կոմպոնենտը բարձրացած է, և ապացուցված է, որ այն համապատասխանում է վազուսի գործունեությանը: Հեղինակի կարծիքով HF կոմպոնենտի մեծացումը և HCN անցուղիների քչացումը իրար հետ սերտ կապի մեջ են: Ասվածը կայանում է հետևյալում. HF կոմպոնենտը անվանում են նաև R-R ինտերվալի տատանման շնչառական «գոտի», քանի որ այն արտացոլում է սրտի ռիթմի վարիացիաները շնչառության հետ կապված: Ներշնչման ժամանակ կրծքավանդակում ճնշումը պակասում է և ստիպում, որ արյուն շատ լցվի նախասրտեր: Վերջինիս հետևանքով դրդվում են ցածր ճնշման բարոռեցեպտորները, որոնք, ի տարբերություն բարձր ճնշման բարոռեցեպտորների, արգելակում են թափառող նյարդը: Մարզիկների մոտ HCN անցուղիների քչացման վիճակում թափառող նյարդի նկատմամբ ռիթմավար բջիջների զգայունությունը՝ հետևաբար HF կոմպոնենտը, մեծացած պետք է լինի: Վերջինս պայմանավորված է թե K^+ իոնների դուրս բերման, թե cAMP քչացման մեխանիզմով: Այսպիսով կարելի է եզրակացնել, որ մարզիկների մոտ դանդաղասրտությունը պայմանավորված է սրտի ռիթմավար համակարգի վերակառուցմամբ և ադապտացիայի միջոցով, այլ ոչ թե թափառող նյարդի ակտիվության մեծացմամբ:

Поступила 20.04.18

Нейрональные механизмы возникновения синдрома спортивного сердца

Л.М.Меликян

В таких видах спорта, где требуется выносливость, организм приспособляется к нарастанию физической нагрузки. Значительные изменения происходят в сердечно-сосудистой системе, основным показателем которых является брадикардия в состоянии покоя. Причиной последнего, предполагается действие блуждающего нерва, но молекулярные механизмы подразумевают снижение количества HCN ионных каналов.

Neuronal mechanisms of Athletic heart syndrome development

L.M.Melikyan

In sports, where endurance is required, the organism rebuilds according to the training requirements. Significant changes in the cardiovascular system take place, the main index of which is bradycardia at rest. The cause of the latter can be the activity of the vagus nerve, but the molecular mechanisms suggest that there takes place downregulation of the quantity of HCN ion channels.

Գրականություն

1. Al-Ani M□, Munir S□M□, White M□, Townend J□, Coote J□H□ Changes in R-R variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1996, Vol. 74, p. 397–403.
2. Baldesberger S□, Bauersfeld U□, Candinas R. *et al.* Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur. Heart J.*, 2008, Vol. 29, p. 71–78.
3. Boyett M□R□, D'Souza A□, Zhang H□ *et al.* Viewpoint: Is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the sinoatrial node rather than high vagal tone? *J. Appl. Physiol.*, 2013, Vol.14, p.1351–1355.
4. Boron W.F□, Boulpaep E.L. *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
5. Douglas C.L., Baghdoyan H.A., Lydic R. M2 muscarinic autoreceptors modulate acetylcholine release in prefrontal cortex of C57BL/6J mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, Vol. 29, p.3.
6. D'Souza A., D'Souza A., Bucchi A. *et al.* Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the channel HCN4. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 5, p.75.
7. Fouad F.M., Tarazi R.C., Ferrario C.M. *et al.* Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am. J. Physiol. Heart*, 1984, Vol. 246, p. 838–842.
8. Guyton and Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 2016, Ch. 85. N.Y.
9. He Chao, Chen Fang, Li Bo, Hu Zhian. Neurophysiology of HCN channels: From cellular functions to multiple regulations. *Progress in Neurobiology*, 2014, Vol.12, p. 1–23.
10. Hollander A.P., Bouman L.N. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart rate reflex. *J. Appl. Physiol.*, 1975, Vol. 38, p.272–278.
11. Jensen-Urstad K., Saltin B., Ericson M. Pronounced resting bradycardia in male elite runners is associated with high heart rate variability. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 1997, Vol. 7, p. 274–278.
12. Mishra Poonam, Narayanan Rishikesh High-conductance states and A-type K⁺ channels are potential regulators of the conductance-current balance triggered by HCN channels. *Journal of Neurophysiology*, 2015, Vol. 1, p. 1.
13. Neymotin S.A., McDougal R.A., Bulanova A.S. *et al.* Calcium regulation of HCN channels supports persistent activity in a multiscale model of neocortex. *Neuroscience*, 2016, Vol. 316, p. 344–366.
14. Ordway G.A., Charles J.B., Randall D.C. *et al.* Heart rate adaptation to exercise training in cardiac-denervated dogs. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*, 1982, Vol. 52, p.1586–1590.
15. Rang H.P. *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. VIII edition, Ch. 21, 2015.