

ду сърдечната честота и продължителността на живота е в сила за всички представители на животинското царство, включително човека.

Общият брой на сърдечните удари през живота е постоянен

Изследванията показват, че при бозайниците общият брой сърдечни удари по време на живота е удивително постоянна величина, въпреки различната продължителност на живота им. Когато броят на сърдечните удари е в зависимост от телесното тегло, разликата в продължителността на живота може да бъде голяма, достигаща дори до половин милион пъти от хамстера до кита. Тези данни при тежават своята значимост, доколкото, от еволюционна гледна точка, те представят зависимост между продължителността на живота и наличната енергия, която може да бъде обобщена накратко така: "по-малки енергийни нужди, по-продължителен живот". Съпоставката между хомеотермните и хиберниращите животни предоставя още интересни факти. При хомеотермните животни понижението на телесната температура се прехвърлява чрез засилване на метаболитната активност, свързано с повишение на сърдечната честота. При хиберниращите животни понижението на метаболитната активност се дължи на понижението на телесната температура и сърдечната честота. Средната сърдечна честота, която при нехиберниращи мартоти е 150 удара за минута, се понижава с 3 до 5 удара за минута по време на зимен сън.

Azbel предлага концепцията, че при по-малките животни сърдечната честота е по-висока и продължителността на живота е по-кратка, като в сравнение с по-големите животни разликата в сърдечната честота може да достигне 35 пъти, а разликата в продължителността на живота - 20 пъти. Той допуска, че продължителността на живота е предопределена от активността на енергийния обмен в живите клетки и че обратната зависимост между продължителността на живота и сърдечната честота е проява на феномен, според който сърдечната честота е факторът, определящ метаболитната активност и енергийните нужди.

Въпреки че фактът за константния брой сърдечни удари в рамките на един живот е доказан само за бозайници, има множество причини да се смята, че тази закономерност е общовалидна за животинския свят. Така например сърцето на гигантската галапагоска костенурка, при сърдечна честота 6 удара в минута и продължителност на живота 177 години, ще произведе общо 5.6×10^8 удара за целия ѝ живот. Подобна стойност е изчислена и при пъх - 6.3×10^8 сърдечни удара за живот с продължителност 5 години при сърдечна честота 240 удара за минута. Наистина, броят на сърдечните удари по време на живота е почти постоянен при различните бозайници, въпреки разликата в продължителността на живота им, която може да достигне и 40 пъти.

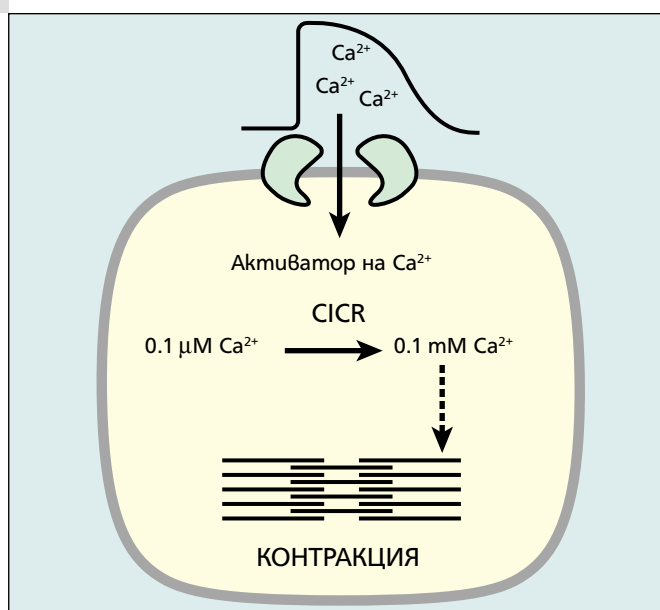
Как може да бъде удължен животът?

Все още не е известно със сигурност дали понижаването на сърдечната честота може да удължи човешкия живот. Soburn et al. се опитали да докажат тази хипотеза по експериментален път при мишки, към храната на които добавили дигоксин; при мишките, получавали дигоксин, се наблюдавало понижението на сърдечната честота и значително удължение на продължителността на живота. Поради наличието на множество допълнителни фактори, напр. по-ниското телесно тегло на третираните с дигоксин мишки, не било възможно извеждането на ясна причинно-следствена зависимост. Хората със сърдечна честота 70 удара в минута и 80-годишна продължителност на живота са изключение от зависимостта сърдечна честота/продължителност на живота, изведена при бозайниците - животът им е по-дълъг спрямо очакванията въз основа на сърдечната честота. Изчислено бе, че понижението на сърдечната честота от 70 на 60 удара в минута би трябвало да доведе до удължение на човешкия живот от 80 до 93.3 години. **Установен факт обаче е повишеният риск от възникване на смърт в резултат от различни причини, вкл. сърдечно-съдови, свързани с повишение на сърдечната честота. В няколко клинични изследвания бе доказано, че сърдечната честота е важен рисков фактор по отношение сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност, не само сред пациентите с установено сърдечно-съдово заболяване или сърдечно-съдови рискови фактори като хипертония, но и в общата популация.**

Съкращението на сърцето

Способността на сърцето да се съкращава непрекъснато се обуславя от ритмичната промяна на вътреклетъчната концентрация на калциевите йони - основен посредник на мускулния контрактилитет. Този процес е енергийно зависим и се обезпечава от АТФ. Сред множеството функции, които изпълнява АТФ, е и участието му в процеса на контракция и релаксация на миофиламентите. Тези механизми са фино регулирани чрез комплексни взаимодействия, резултат от които е непрекъснато ритмично редуване на систола и диастола, тоест - сърдечните удари.

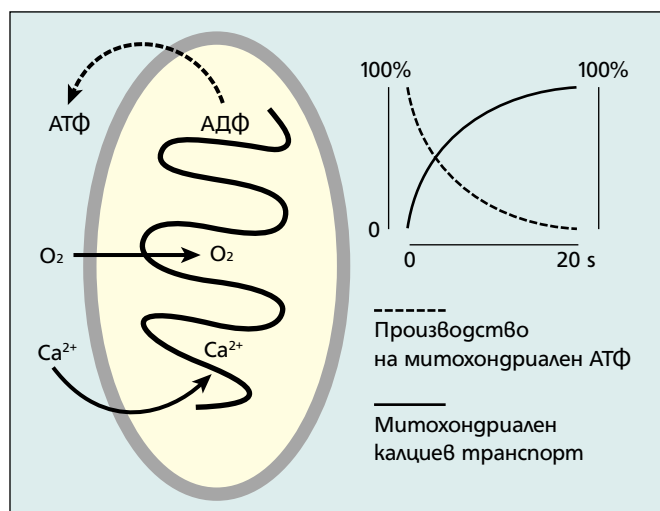
По време на акционния потенциал настъпва преходно повишение на интрацелуларната концентрация на калциевите йони, които взаимодействат с контрактилните елементи, резултат от което е настъпването на контракция, тоест систола, в процеса, известен като спрегнато възбуждение-контракция (фиг. 2). В сърцето този процес протича с участието на два типа калциеви каналчета: тип L - дихидропиридин-чувствителни калциеви каналчета в сарколемата и рианогин-чувствителни калциеви каналчета, освобождаващи калциеви йони от саркоплазмения ретикулум. Деполаризацията, с която започва акционният потенциал, води до инфлуks на калциеви йони, пропорционален на електро-



фиг. 2

химичния им градиент, обикновено с участието на калциевите канали, чувствителни на дихидропиридин и други вещества - блокери на калциевите канали. Този инфлукс на калциевы йони не е достатъчен за инициране на контракцията на сърдечната клетка, но води до освобождаване на калциевы йони от саркоплазмения ретикулум през рианодин-чувствителните калциевы канали по механизъм, известен като калциево-индуцирано калциево освобождаване. Повишената интрацелуларна концентрация на калциевите йони предизвиква мускулна контракция.

В проводната система на сърцето (vlakната на Purkinje) са идентифицирани други калциевы канали, означени като калциевы канали тип Т, които участват в модулирането на пейсмейкърната активност. Калциевите канали тип Т (определяни още като нископразови или нисковолтажно-активирани канали) се отварят при ниско ниво на деполаризация (около -40 mV при потенциал на покой в рамките на -80 до -100 mV), докато каналите тип L (високопразови или високволтажно-активирани) се отварят при ниво на деполаризация -20 mV. Калциевите канали



фиг. 3

тип Т, както и натриевите канали, вземат участие в ранния етап на деполаризация на vlakната от проводната система и участват в инициацията на сърдечното съкращение.

По време на диастола калциевите йони напускат клетката по три основни механизма. Активират се саркоплазмените калциево-натриеви и калциевы помпи (последните с ограничен капацитет), докато калциевы помпи с много по-голяма мощност пренасят калциевы йони към саркоплазмения ретикулум. В сърдечния мускул активността на калциевата помпа на саркоплазмения ретикулум се регулира от механизъм на фосфорилиране/дефосфорилиране с участието на фосфоламбан - мембранно-асоцииран протеин с молекулна маса 27 kD. Митохондриите участват в процеса на намаляване на вътреклетъчната калциева концентрация само при патологични условия. Процесите на митохондриален калциев транспорт и продукция на АТФ са компетитивни по отношение на вътрешната митохондриална мембрана, където се осъществяват (фиг. 3).

Как сърцето консумира енергията си

Основен енергетичен резерв на сърдечната тъкан е АТФ, чиято енергия се използва при процесите на електрохимично възбуждение, контракция, релаксация и възстановяване и поддържане на електрохимичните трансмембранны градиенти, определящи потенциала на покой. Въпреки че сърдечният дебит може да бъде повишен бързо до шест пъти и това изисква огромно количество енергия, сърдечният мускул, за разлика от други тъкани, притежава неголеми резерви от АТФ, достатъчни за обезпечаване само на няколко сърдечни удара. За сметка на това висока е концентрацията на креатинфосфат (КФ), който позволява синтез на АТФ от АДФ посредством реакция на фосфорилиране, катализирана от ензима креатинкиназа.

АТФ се синтезира в митохондриите на сърдечната тъкан при аеробното окисление на множество субстрати. При покой АТФ се синтезира при бета-окислението на мастни киселини (60-70%) и при възгледхидратния катаболизъм (30%), включително катаболизма на екзогенна глюкоза и лактат. Порядко като субстрати могат да бъдат използвани аминокиселини и кетотела.

При липса на контрактилност на сърдечния мускул, дължаща се на преустановяване на сърдечната дейност или камерно мъждене, кислородната консумация се понижава с 60-70%. Това означава, че контрактилната активност на сърдечния мускул се осигурява от продукцията на високоенергийните фосфати (АТФ и КФ) по пътя на окислителното фосфорилиране. По време на мускулната контракция АТФ се хидролизира от миозиновите глави. Енергията на АТФ се използва и от натриево-калциевите и калциевите помпи в процеса на изпомпване на интрацелуларните калциевы йони към саркоплазмения ретикулум и екстрацелуларното пространство, а така също и при поддържане на потенциала

на покой чрез активен трансмембранен транспорт на натриеви, калиеви и калциеви йони. Натриево-калиевата помпа в сарколемата консумира 10-15% от енергията на общото количество АТФ, а по-малко от 5% от тази енергия са необходими за генериране на акционен потенциал и провеждането му. Малко от общото количество АТФ е необходимо за фосфорилиране на протеини по пътя на синтез на цАМФ или активация на протеинкиназата. Значително количество АТФ чрез хидролизата си осигурява енергетично процесите на йонен транспорт през митохондриалните мембрани, поддържането на митохондриалните структури и обем, синтеза на на триглицериди и гликоген и др. Накрая, малко количество от енергията на АТФ се изразходва в празни цикли. Голяма част от общото количество АТФ се превръща в топлина и само 20-25% от него - в механична работа.

Човешкото сърце се съкращава средно около 100 800 пъти дневно. Това отговаря на 36.8×10^6 сърдечни удара за година и 29×10^8 - за живот със средна продължителност 80 години. Сърцето продуцира и консумира около 30 kg АТФ дневно или около 11 000 kg за година и 880 000 kg за цял живот. Следователно цената на един сърдечен удар е около 300 mg АТФ. Понижението на сърдечната честота с 10 удара за минута ще доведе до спестяване на 5 kg АТФ дневно. За да синтезира АТФ, миокардът се нуждае от кислород, който се използва в митохондриите при процесите на окислително фосфорилиране. Azbel изчислил, че базалната кислородна консумация на атом телесна тъкан е 10 молекули кислород при всички животни, което, отнесено към сърдечната честота, отговаря на приблизително на 10^{-8} молекули кислород за един сърдечен удар. Удивително, тази стойност (10×10^8), умножена по броя на сърдечните удари за един живот, корелира със средната стойност, установена при бозайниците (7.3×10^8).

Има ли благоприятен ефект намалението на сърдечната честота при човека?

Въпреки че тези изчисления са направени въз основа на опростени данни, те отчитат ключовата роля на сърдечната честота и допускат значителна потенциална полза на клетъчно ниво при нейната редукция. Тъй като кислородната доставка в сърдечната тъкан обичайно се извършва по време на диастолата посредством коронарния кръвоток, ясно е, че при патологични промени в миокарда и при нарушение в доставката на кислород (исхемична болест на сърцето, някои форми на сърдечна недостатъчност) благоприятно въздействие могат да окажат понижаващи сърдечната честота агенти. **Предвид на това, че сърдечната честота е основният фактор, определящ нивото на кислородната консумация, може да се очаква, че редукцията ѝ ще намали функционалното обременяване на сърцето. Употребата на бета-блокери може да доведе до подобряване на енергетичния баланс на миокарда и по-благоприятно съотношение между силата и често-**

тата на сърдечното съкращение. Спестяването на енергия на миокардно ниво представлява още един аспект на зависимостта между сърдечната честота и продължителността на живота, изразяващ се в понижаване на общата метаболитна активност на организма. Интересен е фактът, че повишената смъртност при хора с висока сърдечна честота се отгава на повишен риск от настъпване на смърт поради развитие на коронарно заболяване. Прегледното мъжкене, особено в постоперативния период, е често усложнение в сърдечната хирургия; логичното лечение представлява монотерапия или комбинирана терапия с бета-блокери и антагонисти на калциевите каналчета. По такъв начин сърцето определя честотата, с която се съкращава, а сърдечната честота от своя страна може да увреди сърцето. **Понастоящем все още не е известно дали първичната редукция на сърдечната честота може ефективно да удължи човешкия живот, въпреки че редица клинични изследвания потвърждават подобрената преживяемост при пациенти с миокарден инфаркт, хипертония и сърдечна недостатъчност, третирани с медикаменти, понижаващи сърдечната честота. Обратно, повишеният инотропен ефект, резултат от повишена бета-адренергична стимулация, влошава прогнозата. Както вече бе споменато, самото сърце може да извлече най-голяма полза от понижената честота на съкращение.**

Заключение

Епидемиологични изследвания показват, че понижението на сърдечната честота е свързано с общо понижаване на смъртността и в частност - на сърдечно-съдовата смъртност. Сърдечната честота е независим предиктивен фактор по отношение изхода от преживян миокарден инфаркт. Фармакологичното повлияване на сърдечната честота с помощта на медикаменти от групата на бета-блокери и калциевите антагонисти води до общо понижаване на смъртността и подобряване на изхода от сърдечно-съдовото заболяване. Все още не са детайлно изяснени механизмите, по които се осъществяват тези благоприятни ефекти, но най-вероятно те са комплексни. Въпреки общата полза за организма и всички негови тъкани, това се отнася в особено голяма степен за увредения миокард с нарушения в енергийното осигуряване, тъй като редукцията на сърдечната честота значимо понижава енергийните нужди на сърдечната мускулатура.

По отношение на общата популация сърдечната честота има прогностична стойност. Обратна зависимост между сърдечната честота и продължителността на живота се наблюдава при животните и вероятно обяснение е, че сърдечната честота е маркер за активността на метаболизма. Още веднъж изглежда правдоподобна "спасителната" теория. Въпросът, дали човешкият живот може да бъде удължен чрез понижаване на сърдечната честота, остава неразрешен, но притежава очарование, насърчаващо усилията в тази област на науката.

Превог: Мая Живкова