

4. Тимофеева А. А. Вопросы медико-социальной экспертизы при болезни Паркинсона. / Тимофеева А. А., Белозерцева И. И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2016. - №116(9) – С. 93-97.

5. Шиндряева Н.Н. Фармакоэкономический анализ ведения пациентов с болезнью Паркинсона [Электронный ресурс] // Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomicheskiiy-analiz-vedeniya-patsientov-s-boleznuyu-parkinsona> (дата обращения 10.03.21).

6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономический анализ лечения болезни Паркинсона [Электронный ресурс] // Научная электронная библиотека «КиберЛенинка» URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoeconomicheskiiy-analiz-lecheniya-boleznii-parkinsona> (дата обращения 10.03.21).

УДК 615.015.12

**Кондрашова Ю.К., Тагоев Ю.Ш., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
РОЛЬ МАГНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ
МИОКАРДА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kondrashova Yu.K., Tagoev Yu.Sh., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.
CONTRIBUTION OF MAGNESIUM TO MYOCARDIUM POTASSIUM
CHANNELS FUNCTIONING**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: julikondrashova@mail.ru

Аннотация. В статье проведен обзор литературы, в котором изучались свойства калиевых каналов сердца и влияние магния на данные каналы. Результаты исследований показали, что снижение концентрации калия в сочетании с понижением магния ведут к развитию аритмии.

Annotation. The article reviews literature dwelling upon the properties of cardiac potassium channels and the contribution of magnesium to their functioning. The studies have shown that potassium concentration decrease in combination with magnesium level decrease lead to the development of arrhythmia.

Ключевые слова: калиевые каналы, магний, дефицит магния.

Key words: potassium channels, magnesium, magnesium deficiency.

Введение

K^+ -каналы миокарда – трансмембранные белки, которые обеспечивают пассивный транспорт ионов калия через клеточную мембрану по электрохимическому градиенту. Эти каналы участвуют в регуляции мембранного потенциала покоя, формы и продолжительности потенциала действия, частоты возбуждения пейсмейкерных клеток, реполяризации мембраны кардиомиоцитов [14]. Функционирование калиевых каналов миокарда зависит от многих факторов, в т. ч. от тканевого содержания магния, его недостаток может приводить к нарушениям ритма и проводимости.

Цель исследования – изучить роль магния в функционировании калиевых каналов миокарда.

K^+ -каналы состоят из субъединиц двух видов: α - и β . α – субъединицы участвуют в образовании поры и определяют тип канала. Бета-субъединицы являются вспомогательными и модулируют активность α -субъединиц [14].

В зависимости от активирующего стимула, K^+ -каналы сердца человека делятся на потенциал-зависимые (K_v) и лиганд-зависимые, включающие аденозинтрифосфат-чувствительные (IK_{ATP}) и ацетилхолин-активируемые (IK_{ACh}) токи [8, 12].

Функционально калиевые каналы подразделяются на 2 группы:

1. Переходные, ток по которым направлен наружу – I_{to1} . Эти каналы активируются быстро, что лежит в основе ранней реполяризации (фаза 1);

2. Каналы выпрямления – IK . Данные каналы отвечают за последнюю фазу реполяризации мембраны (фаза 3) и переход к мембранному потенциалу покоя [12]. В зависимости от направления ионного тока, IK классифицируются на каналы внутреннего и наружного выпрямления.

1. Каналы внутреннего выпрямления

Калиевые каналы внутреннего выпрямления (K_{ir} , от англ. K^+ inward rectifier) – гетеро- и гомотетрамерные структуры, проводящие калиевый ток внутрь клетки.

Функционально и морфологически K_{ir} -каналы можно разделить на четыре группы [1]:

– классические (IK_1 , α -субъединица – $K_{ir2.x}$);
– транспортные каналы (α -субъединицы - $K_{ir1.x}$, $K_{ir4.x}$, $K_{ir5.x}$ и $K_{ir7.x}$) – участвуют в процессах трансэпителиального транспорта калия, не экспрессируются в миокарде;

– каналы, активируемые G-белками ($K_{ir3.x}$) – GIRK (G protein-coupled inwardly-rectifying K^+ -channels);

– АТФ-чувствительные K^+ -каналы ($K_{ir6.x}$) — K_{ATP} -каналы.

1.1. Роль магния в функционировании IK_1 -каналов

Недостаток магния усугубляет гипокалиемию и повышает ее устойчивость к лечению препаратами калия. Кроме того, дефицит магния обостряет потери калия и приводит к усугублению негативного влияния гипокалиемии на тканевом и органном уровнях [2].

Магний оказывает воздействие на ритм сердца, влияя как на сократимость миокарда, так и на его электрическую активность. Это воздействие связано с тем, что Mg^{2+} является обязательным компонентом выпрямительных калиевых каналов Kir2.x, блокирующих выход ионов K^+ из клетки [6]. Все эти функции иона Mg^{2+} поддерживают стабильный мембранный потенциал кардиомиоцита, поэтому на фоне гипомagneмии происходит усиление нервно-мышечной возбудимости миокарда, отмечается положительный батмотропный эффект за счёт INaK-тока. Это стимулирует развитие аритмий [15]. К белкам кардиомиоцитов, активность которых непосредственно зависит от калия и магния, относятся калиевые выпрямительные каналы (Kir2.1/2/3) [2]. Выпрямительный калиевый канал типа Kir2.1 играет важную роль в генерации потенциала действия [7].

Регуляция происходит через «выпрямительный эффект» (происходит увеличение притока калия внутрь клеток), основанный на блокировании магнием транспорта калия из клетки. При недостатке магния усиливается транспорт калия из клетки, «выпрямительный эффект» значительно уменьшится, что также приводит к удлинению интервала QT кардиограммы и к повышению риска развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (torsade de pointes) [3].

Механизм, позволяющий I_{K1} -каналам (Kir2.1/2/3) поддерживать потенциал покоя и препятствующий рассеиванию электрохимического градиента в момент генерации потенциала действия заключается в следующем: ионы K^+ могут свободно проходить через пору канала при гиперполяризации мембраны. Деполяризация мембраны ведет к поступлению катионов Mg^{2+} под действием электрического поля из цитоплазмы в пору канала, что ведет к блокировке входа для калия [1].

Процесс снятия блокады канала наступает при повторной гиперполяризации и проходит в два этапа [1]:

1. диссоциация связи ионного канала и Mg^{2+} ;
2. усиление выпрямления из-за диссоциации полиаминов.

I_{K1} -каналы (изоформы Kir2.x - Kir2.1, Kir2.2 и Kir2.3) присутствуют в кардиомиоцитах предсердий, желудочков и волокнах Пуркинье. Основной функцией Kir2.x-каналов является поддержание деполяризации в фазу плато потенциала действия [1].

1.2. Роль магния в функционировании K_{ATP} -каналов

Различают K_{ATP} -канал сарколеммы (sarco K_{ATP}) и митохондриальный (mito K_{ATP}) K_{ATP} -канал [9].

Функции K_{ATP} -каналов:

1. Связывают метаболизм миокарда с электрической активностью мембраны [9] путём формирования электрохимического ответа на изменение внутриклеточного содержания АТФ. Эти каналы закрываются при повышении концентрации АТФ внутри клетки и повышают возбудимость мембраны [4];

2. Регулируют гомеостаз мембранного потенциала [15];

3. Обеспечивают продолжительный адаптивный потенциал действия в ответ на повышение частоты сердечных сокращений во время стрессовых ситуаций [10].

Сарколеммальные $K_{ATФ}$ -каналы состоят из порообразующих субъединиц Kir6, которые в свою очередь связаны с регуляторными субъединицами рецептора сульфонилмочевины (SUR) [10]. Эта субъединица усиливает чувствительность к MgАДФ, сульфонилмочевине и её производным, выполняет транспорт магния внутрь саркоплазматического ретикула мышечных клеток, вызывает гидролиз АТФ, что ведет к блокированию проникновения ионов K^+ через α -субъединицу Kir6.2 [14].

В присутствии аденозинтрифосфата $K_{ATФ}$ -каналы инактивируются, а MgАДФ – активируются. Например, стимуляция ионами K^+ активности СаАТФазы саркоплазматической сети кардиомиоцитов наблюдается только при внутриклеточных концентрациях $[MgATФ]$ более 2 ммоль/л [1]. Во внутриклеточной жидкости, для которой характерно высокое содержание ионов магния, АТФ и АДФ присутствуют в основном в виде комплексов с магнием, $[MgATФ]^{2-}$ и $[MgADФ]^-$. Во многих ферментативных реакциях, в которых АТФ участвует в качестве донора фосфатной группы, активной формой АТФ является его комплекс с магнием, $[MgATФ]^{2-}$ [5].

Наибольшая плотность $K_{ATФ}$ -каналов наблюдается на вставочных дисках желудочковых кардиомиоцитов. $K_{ATФ}$ -каналы в области вставочного диска обладают такими свойствами, как однонаправленная проводимость, способность к ингибированию АТФ и активации под действием MgАДФ [10].

2. Калиевые каналы внешнего выпрямления

HERG-канал является каналом внешнего выпрямления и обеспечивает реполяризующий ток I_{Kr} в потенциал сердечного действия. HERG содержит 4 идентичных альфа-субъединицы ($Kv11.1$), которые образуют поры канала через плазматическую мембрану. Белок HERG содержит домен датчика напряжения, который образован трансмембранными сегментами S1-S4, и этот домен может воспринимать изменения мембранного потенциала через клеточную мембрану.

Внеклеточная концентрация Mg^{2+} оказывает прямое действие на HERG – каналы, модулируя калиевый ток. Небольшими изменениями концентраций ионов Mg^{2+} регулируется скорость дезактивации HERG-каналов. Эти ионы действуют путем модификации стробирования канала [11].

Внеклеточный Mg^{2+} регулирует кинетику активации канала путем связывания с двумя кислотными остатками, расположенными в трансмембранных сегментах S2 и S3. Ион-связывающий сайт между S2 и S3 является консервативной особенностью этих каналов [11].

Так как внеклеточный Mg^{2+} вызывает концентрационно-зависимый сдвиг мембранного потенциала, приводит к открытию канала HERG и к повышению внешнего реполяризующего калиевого тока, то дефицит магния будет снижать токи I_{Kr} . Поскольку I_{Kr} играет ключевую роль в нормальной клеточной реполяризации, подавление этого калиевого тока может привести к удлинению

интервала QT. Это часто является причиной угрожающих жизни нарушений ритма сердечной деятельности [13].

Выводы:

1. Ион магния является компонентом выпрямительных калиевых каналов Kir2.x, необходим для нормального функционирования канала Na/K-АТФазы и модулирует скорость дезактивации HERG-канала.

2. Подавление калиевого тока через каналы HERG при дефиците магния приводит к торможению процессов реполяризации и формированию условий для развития нарушений ритма сердца.

Список литературы:

1. Громова О.А. Калийсберегающие свойства магния / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин и др. // Кардиология. - 2013. - №10. - С. 38–48.

2. Громова О.А. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда / О.А. Громова, И.Ю. Торшина, А.Г. Калачева и др. // Клинические семинары. - 2016. - №3 — С. 73-80.

3. Громова О.А. Систематический анализ молекулярных функций магний-зависимых белков миокарда и перспективы использования препаратов органического магния в кардиологии / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин и др. // Человек и Лекарство. - 2013. - №1 — С. 2-13.

4. Гурьев М. Калиевые каналы внутреннего выпрямления [Электронный ресурс] // Каналы и каналопатии. – 2020. – №4. URL: <https://medach.pro/post/2078> (03.11.20)

5. Ленинджер А. Основы биохимии: учебник / А. Ленинджер — М.: Мир, 1985. - 360 с.

6. Сафарян А.С. Роль магния в развитии сердечно-сосудистой патологии и возможности ее предотвращения и коррекции препаратами магния / А.С. Сафарян, В.Д. Саргсян, Т.В. Камышова и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2019. - С. 725-735.

7. Bendahhou S. Corticosteroid-exacerbated symptoms in an Andersen's syndrome kindred. / Bendahhou S., Fournier E., Gallet S. [et al.] // Hum Mol Genet. - 2007. - P. 16-29.

8. Berwick Z.C. Contribution of voltage-dependent K⁺-channels to metabolic control of coronary blood flow / Z.C. Berwick, G.M. Dick, S.P. Moberly [et al.] // NIH-PA Author Manuscript. – 2013. – P. 1-19.

9. Gross G.J. K_{ATP}-channels and myocardial preconditionin / G.J. Gross, J.N. Peart // Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee. – 2003. – p. 921-930.

10. Hong M. Heterogeneity of ATP-sensitive K⁺-Channels in Cardiac Myocytes / M. Hong, L. Bao, E. Kefaloyianni [et al.] // Journal of biological Chemistry. – 2012. – P. 41258- 41258.

11. Lin M. Differences Between Ion Binding to eag and HERG voltage sensors Contribute to Differential Regulation of Activation and Deactivation Gating. / M. Lin, D. Papazian. // Channels. - 2007. - №6 - P. 429-437.

12. Nerbonne J.M. Molecular Basis of Functional Myocardial Potassium Channel Diversity / J.M. Nerbonne // Card Electrophysiol Clin. Author manuscript. – 2016. – №8 - P. 257-273.

13. Po S. S. Modulation of HERG Potassium Channels by Extracellular Magnesium and Quinidine. / Po, S.S., Wang, D.W., Johnson, J.P. [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. - 1993. - №33 – P. 81-185.

14. Tamargo J. Pharmacology of cardiac potassium channels / J. Tamargo, R. Caballero, R. Go´mez [et al.] // Cardiovascular Research. – 2004. – №62. – p. 9-33.

15. Vester E.G. Clinico-electrophysiologic effects of magnesium, especially in supraventricular tachycardia. / E.G. Vester // Herz. - 1997. - P. 40–50.

УДК 615.036

**Корнилова И.А., Фомин Н.А., Хлынова А.Э., Куртин А.А., Сорокина Ю.А.
ПОЛИПРАГМАЗИЯ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Кафедра общей и клинической фармакологии
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нижний Новгород, Российская Федерация

**Kornilova I.A., Fomin N.A., Khlynova A.E., Kurtin A.A., Sorokina Yu.A.
POLYPHARMACY IN COMORBID PATIENTS WITH COVID-19**

Department of general and clinical pharmacology
Privolzhsky Research Medical University
Nizhny Novgorod, Russian Federation

E-mail: zwx@inbox.ru

Аннотация. Цель работы установление корреляции между структурой лекарственных назначений у пациентов с диагнозом “COVID-19” и степенью дыхательной недостаточности. В ходе исследования были проанализированы данные медицинских карт 53 пациентов. Пациентам до 65 лет с дыхательной недостаточностью 1 и 2 степени специалистами было назначено в среднем 7 препаратов. Пациентам старше 65 лет при дыхательной недостаточности 1 степени в среднем 11 препаратов, а со 2 степенью – 9 препаратов. Терапия подбирается каждому пациенту с учётом индивидуальных потребностей в соответствии с временными рекомендациями Министерства здравоохранения РФ.

Annotation. The aim of the study was to establish a correlation between the structure of drug prescriptions in patients diagnosed with COVID-19 and the degree of respiratory failure. The study performs data from the medical records of 53 patients. In patients under 65 years of age with respiratory insufficiency of the 1st and 2nd degree, specialists prescribe an average of 7 drugs. Patients over 65 years of age with