

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России
в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов*

**Р.Р.НИГМАТУЛЛИНА, С.Н.ЗЕМСКОВА, А.Л.ЗЕФИРОВ
А.В. СМЕРНОВ**

**КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ
СЕРДЦА**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ**

КАЗАНЬ 2003

**Р.Р. НИГМАТУЛЛИНА, С.Н. ЗЕМСКОВА, А.Л. ЗЕФИРОВ
А.В. СМЕРНОВ**

РЕЦЕНЗЕНТЫ: А.Д. Ноздрачев, академик РАН, профессор, зав. кафедрой общей физиологии Санкт-Петербургского университета;

В.А. Ткачук, академик РАМН, член-корр. РАН, профессор, декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного медицинского университета;

А.Л. Азин, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и физиологии Марийского государственного университета.

**КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА:
УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.**

В учебном пособии изложены современные представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе функционирования и регуляции сердца и определяющих основные свойства сердечной мышцы, такие как автоматия, возбудимость, проводимость и сократимость. Особое внимание уделено ионным каналам кардиомиоцитов, принимающим участие в возникновении мембранного потенциала и генерации возбуждения в сердце. В пособии раскрываются механизмы регуляции работы сердца и роль рецепторов в реализации эффектов фармакологических препаратов. Представлен физиологический анализ некоторых нарушений работы сердца. Пособие рекомендовано для студентов, аспирантов, интернов, ординаторов медицинских вузов и врачей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. СТРОЕНИЕ СЕРДЦА	5
1.1. ОБОЛОЧКИ СЕРДЦА	8
1.2. КАМЕРЫ СЕРДЦА	8
1.3. КЛАПАНЫ СЕРДЦА	8
1.4. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ СЕРДЦА	11
2. СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ	12
2.1. Возбудимость	13
2.2.1. Краткая характеристика ионных токов сердца	17
2.2.2. Рефрактерный период сердечной мышцы	22
2.2. АВТОМАТИЯ	23
2.3. Проводимость	27
2.4. СОКРАТИМОСТЬ	29
2.4.1. Электро-механическое сопряжение в сердечной мышце	31
2.4.2. Механизм сокращения сердечной мышцы	35
3. НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА	40
3.1. ФАЗОВАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА	41
3.2. ГИПЕРТРОФИЯ СЕРДЦА	46
4. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ	48
5. РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА	63
5.1. ВНУТРИСЕРДЕЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ	63
5.2. ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ	68
5.3. РОЛЬ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ, ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА	71
6. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА В ЭМБРИОНАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ	87
7. ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ	91
ЛИТЕРАТУРА	100

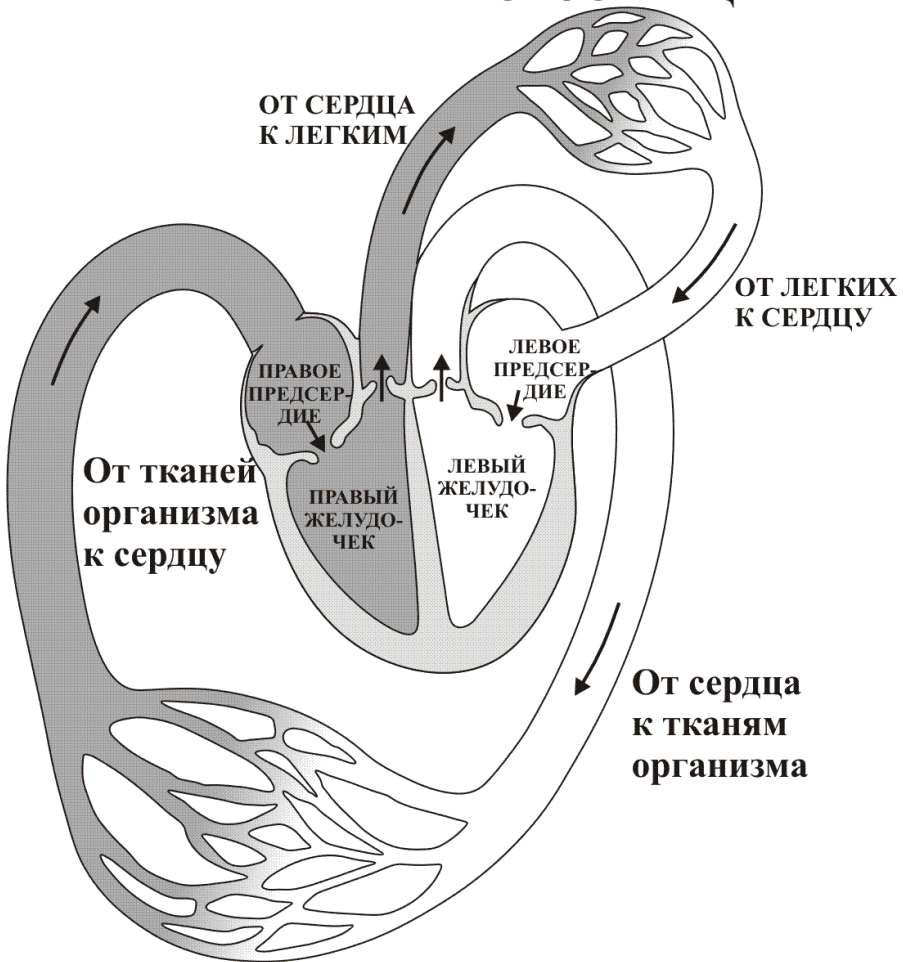
1. СТРОЕНИЕ СЕРДЦА

Одной из важнейших физиологических систем нашего организма является система кровообращения, представленная сердцем и сосудами. Для выполнения своих функций кровь должна двигаться по сосудам непрерывно и под определенным давлением. Такое движение возможно благодаря ритмическим сокращениям сердца и эластичности стенок аорты и крупных артерий. Прежде всего кровообращение необходимо для доставки кислорода и питательных веществ к тканям и транспорта продуктов метаболизма (включая CO_2 и тепло) к местам их выделения из организма.

Сердце человека весит примерно 300 г и расположено в средостении; оно имеет конусовидную форму и наклонено вперед и влево. Из-за особенностей эмбрионального развития верхушка сердца расположена внизу, а основание – вверху. Сердце состоит из четырех камер – двух предсердий – в основании сердца, и двух желудочков, составляющих верхушку сердца (рис. 1.1). Между предсердиями и желудочками располагаются клапаны, состоящие, главным образом, из соединительной ткани, а правое и левое предсердие (также как правый и левый желудочек) разделены мышечными перегородками. С функциональной точки зрения сердце представляет собой два насоса, которые работают в определенной последовательности.

Правое предсердие и правый желудочек обеспечивают движение бедной кислородом крови по легочному кругу кровообращения; левое предсердие и левый желудочек обеспечивают кровообращение в остальной части тела, то есть движение насыщенной кислородом крови по большому кругу кровообращения, так называемое системное кровообращение. В покое каждая половина сердца перекачивает примерно 5000 мл крови в минуту (*минутный объем* или *сердечный выброс*). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем составляет 75 ударов в минуту и при каждом сокращении сердце выбрасывает в артериальную систему 70 мл крови (*ударный* или *систолический объем*). Соответственно, минутный объем равен произведению частоты сердечных сокращений на ударный объем. Поэтому при физической нагрузке сердечный выброс может увеличиваться в 5 раз как за счет увеличения ЧСС (в основном у нетренированных людей), так и за счет увеличения ударного объема (у спортсменов).

МАЛЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ



БОЛЬШОЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Рис. 1.1. Функции сердца. В периферических капиллярах кислород крови диффундирует в межклеточную жидкость и затем в клетки, а из клеток в кровь переходит углекислый газ. Дезоксигенированная кровь возвращается в правое предсердие, и правый желудочек изгоняет кровь в сосуды легких, где углекислый газ обменивается на кислород. Оксигенированная кровь из легких возвращается в левое предсердие, а левый желудочек изгоняет кровь в системное кровообращение.

Таблица 1.1. Строение сердца и функции его отделов

Отдел сердца	Функция
Перикард	Двухслойный мешочек, выполняющий защитную функцию.
Предсердия: правое предсердие левое предсердие	<i>Верхние, принимающие камеры сердца.</i> Получает дезоксигенированную кровь из сосудов системного кровообращения через верхнюю и нижнюю полые вены и нагнетает ее в правый желудочек. Получает оксигенированную кровь из легочного круга, после чего кровь поступает в левый желудочек.
Желудочки: правый желудочек левый желудочек	<i>Нижние камеры сердца, выполняющие насосные функции.</i> Получает кровь из предсердия через трехстворчатый клапан и нагнетает ее в легочной круг кровообращения. Получает кровь из предсердия через двухстворчатый (митральный) клапан и нагнетает ее в большой круг системного кровообращения.
Клапаны сердца: трехстворчатый и двухстворчатый полулунные клапаны	<i>Препятствуют обратному току крови.</i> Препятствуют обратному току крови из правого желудочка в правое предсердие и из левого желудочка в левое предсердие. Препятствуют обратному току крови из легочной артерии в правый желудочек (легочной клапан) и из аорты в левый желудочек (аортальный клапан).
Коронарные артерии: правая коронарная артерия левая коронарная артерия левая передняя нисходящая артерия оггибающая артерия	<i>Обеспечивают кровоснабжение самого сердца.</i> Снабжает кровью правое предсердие, правый желудочек, нижнюю часть левого желудочка, заднюю часть перегородки, сино-атриальный и атрио-вентрикулярный узлы. Снабжает кровью переднюю стенку левого желудочка, переднюю часть межжелудочковой перегородки и верхушку левого желудочка. Снабжает кровью левое предсердие, боковую и заднюю поверхности левого желудочка, и иногда сино-атриальный и атрио-вентрикулярный узлы.
Синоатриальный узел	“Пейсмекерный” узел, генерирует электрические импульсы, обеспечивая нормальный ритм сердечных сокращений.
Атриовентрикулярный узел	Через этот узел в норме проводятся импульсы из предсердия в желудочки. Может генерировать импульсы при выключении сино-атриального узла и является водителем ритма второго порядка.
Пучок Гиса	Обеспечивает проведение потенциалов действия.
Волокна Пуркинье	Осуществляют быстрое проведение потенциалов действия от пучка Гиса, синхронизируют сокращения желудочков.

1.1. ОБОЛОЧКИ СЕРДЦА

Стенка сердца состоит из трех слоев или оболочек: *эндокарда*, *миокарда* и *эпикарда* (рис. 1.2.). Эндокард – внутренний слой, представлен эндотелиальными клетками, выстилающими внутреннюю поверхность камер сердца и клапаны. Миокард – средний слой, представляет собой поперечно-полосатую мускулатуру и выполняет сократительную функцию. Эпикард или висцеральный перикард покрывает наружную поверхность сердца, плотно прилегает к сердцу, к легочной артерии и аорте.

Париетальный листок перикарда это упругая соединительнотканная мембрана, которая прикреплена спереди к нижней части грудины, сзади – к грудному отделу позвоночника и внутри – к диафрагме. Между париетальным и висцеральным листками перикарда имеется *перикардialное пространство*, содержащее 5-20 мл перикардialной жидкости. Эта жидкость является смазкой для перикардialных поверхностей, облегчая их скольжение при каждом ударе сердца. Скопление жидкости в перикардialном пространстве уменьшает степень наполнение желудочков, что называется *сердечной тампонадой*.

1.2. КАМЕРЫ СЕРДЦА

Сердце состоит из четырех камер – две верхние – собирающие (*предсердия* - atria) и две нижние – выполняющие насосную функцию (*желудочки* - ventricles) (рис. 1.2.). Мышечная стенка отделяет камеры правой половины сердца от камер левой половины. Правое предсердие получает дезоксигенированную – венозную кровь, которая нагнетается в правый желудочек. Затем кровь поступает в легочный круг кровообращения, преодолевая очень низкое сопротивление. Левое предсердие получает оксигенированную кровь из легких, затем она поступает в левый желудочек (самую большую камеру сердца с большой мышечной массой), который нагнетает кровь в большой круг кровообращения, преодолевая очень высокое сопротивление.

1.3. КЛАПАНЫ СЕРДЦА

Сердечные клапаны – это выросты эндокарда, внутри которых содержатся эластические волокна, рассеянные гладкомышечные клетки, в цен-

тральной части - плотная соединительная ткань. Они позволяют крови протекать через сердце только в одном направлении. Клапаны открываются и закрываются пассивно, в зависимости от градиента давления в камерах сердца.

Различают два типа сердечных клапанов: 1) *атриовентрикулярные (створчатые* или предсердно-желудочковые) и 2) *полулунные* (рис. 1.3.). Атриовентрикулярные клапаны расположены между предсердиями и желудочками. Трехстворчатый клапан в правом сердце состоит из трех лепестков, а митральный (двухстворчатый) – в левом сердце – из двух. К краям атриовентрикулярных клапанов прикреплены сухожильные нити из соединительной ткани, берущие начало от сосочковых мышц, которые являются выростами мышечного слоя стенки желудочков. Сосочковые мышцы, сокращаясь, натягивают сухожильные нити и препятствуют выворачиванию клапанов в сторону предсердий во время систолы.

Полулунные клапаны состоят из трех чашечек (похожих при их смыкании на полумесяцы), которые открываются во время систолы желудочка, прижимаясь к стенке сосуда выходящим потоком крови, и закрываются во время диастолы, препятствуя обратному забрасыванию или регургитации крови в желудочки при их расслаблении. Следовательно, в отличие от атриовентрикулярных клапанов, полулунные клапаны во конце систолы, в фазу изгнания крови из желудочков, открыты. Клапан легочного ствола (между правым желудочком и легочной артерией) и аортальный (между левым желудочком и аортой) полулунные клапаны не снабжены сосочковыми мышцами.

Сердечные клапаны открываются и закрываются пассивно, вследствие возникновения разности давления крови по обе стороны от клапана. Движение клапанов можно зарегистрировать с помощью *эхокардиографии*.

Работа клапанов сопровождается звуковыми явлениями, которые называются *тонами сердца*, для прослушивания которых применяют стетоскоп. В каждом сердечном цикле сначала слышен более низкий и протяженный I тон и сразу за ним II тон – более высокий и короткий. После этого наступает пауза. Она более длительна, чем пауза между тонами. *Первый тон* называется *систолическим*, поскольку он появляется в начале систолы желудочков. *Второй тон* называется *диастолическим*, т.к. он появляется в начале диастолы сердца. Более детальный анализ тонов сердца возможен лишь при применении электронной аппаратуры и такой метод называется *фонокардиографией*. Суть метода заключается в преобразовании звуковых колебаний, возникающих при работе клапанов сердца, в электрические колебания. Для этого используют обычный чувствительный микрофон, который прикладывают к груди обследуемого и соединяют с усилителем и осциллографом. На экране осциллографа, кроме I и II тонов, можно различить не слышимые ухом III и IV тоны.

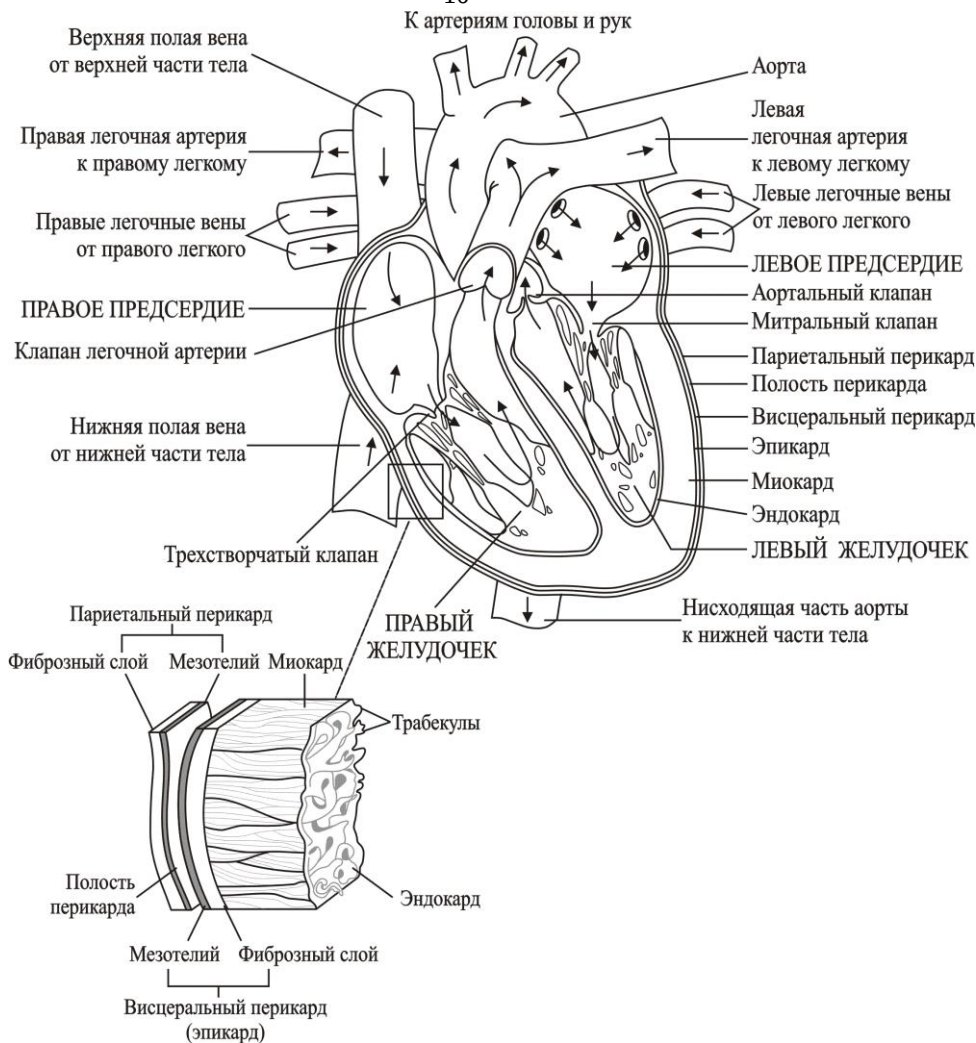


Рис. 1.2. Строение сердца и циркуляция крови в сердце. Кровь поступает в левое предсердие из правой и левой легочных вен, после чего она нагнетается в левый желудочек. Левый желудочек изгоняет кровь в аорту и сосуды системного кровообращения. Из сосудов системного кровообращения кровь возвращается в правое предсердие по верхней и нижней полым венам и нагнетается в правый желудочек. Из правого желудочка кровь поступает в сосуды легочного круга кровообращения по правой и левой легочным артериям.

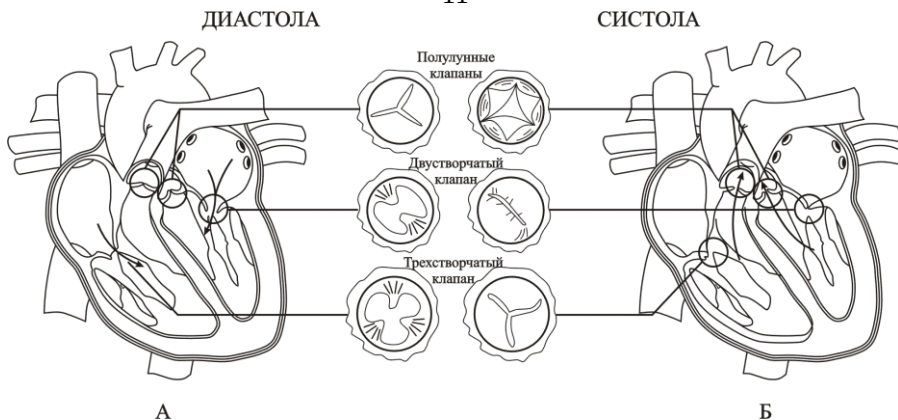


Рис. 1.3. Клапаны сердца. Полулунные, двухстворчатый и трехстворчатый клапаны показаны так, как они выглядят во время диастолы или наполнения желудочков (слева) и во время систолы или изгнания крови из желудочков (справа).

Важное диагностическое значение при поражениях клапанов сердца имеют так называемые *сердечные шумы*, возникающие вследствие вихреобразного (турбулентного) движения крови через отверстия клапанов. Их можно выявить, используя лишь стетоскоп. Они связаны либо с нарушением герметичности клапанов вследствие неплотного смыкания створок и лепестков клапанов (*недостаточность*), когда струя крови забрасывается обратно через неплотно сомкнутые створки (так называемая *регургитация*), либо с сужением (*стенозом*) клапанных отверстий. Самая распространенная патология – это *стеноз* или сужение аортального отверстия, что заставляет кровь с силой проталкиваться через это узкое отверстие.

1.4. КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ СЕРДЦА

Сердечная мышца для поддержания нормального уровня метаболизма требует очень богатой кислородом крови. Клетки миокарда снабжаются кровью правой и левой коронарными артериями, которые ответвляются от аорты чуть выше аортального клапана, и опоясывают сердце (рис. 1.4.). Сокращение мышц левого желудочка пережимает сосуды коронарного кровообращения и прекращает поступление крови к сердечной мышце во время систолы желудочков. Таким образом, 75% кровообращения по коронарным артериям осуществляется в диастолу, когда сердце расслаблено и сопротивление сосудов низкое.

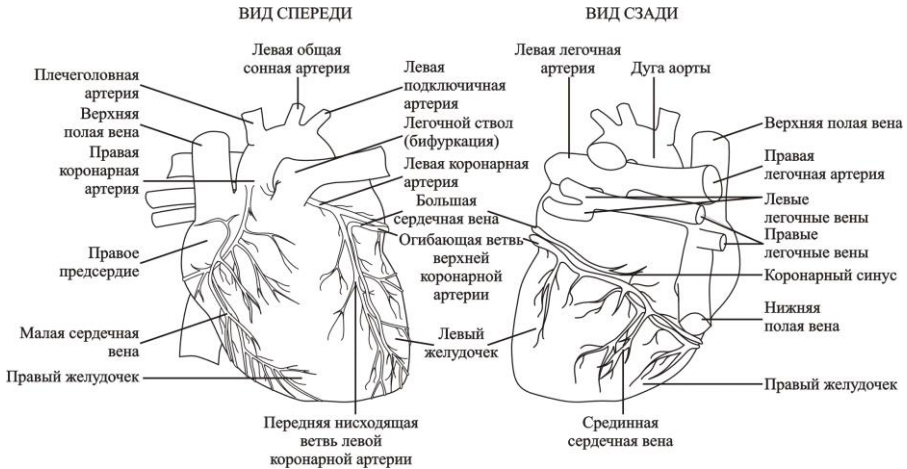


Рис. 1.4. Коронарные артерии. Правая и левая ветви нисходящей коронарной артерии располагаются над аортальным клапаном, в норме они снабжают миокард оксигенированной кровью.

Для обеспечения адекватного уровня кровообращения через коронарные артерии диастолическое давление крови не должно опускаться ниже 60 мм рт. ст. При увеличении нагрузки на сердце (например, при выполнении упражнений) коронарное кровообращение увеличивается. Коронарные вены, собирающие кровь от большей части миокарда, впадают в коронарный синус в правом предсердии. От некоторых областей, расположенных преимущественно в правом сердце, кровь поступает непосредственно в сердечные камеры.

2. СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

К основным свойствам сердечной мышцы относятся возбудимость, автоматия, проводимость и сократимость.

Живые клетки обладают *возбудимостью*, т.е. свойством отвечать на раздражение возбуждением. *Возбуждение*- это ответ ткани на ее раздражение, проявляющееся в специфической для нее реакции – генерации потенциала действия (ПД). Возникновение таких сигналов обусловлено градиентом или разностью концентраций ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- по обе стороны от мембраны, а также активностью специализированных белковых молекул, пронизывающих поверхностную мембрану клетки - ионных каналов и ионных насосов.

Ионные каналы обеспечивают движение ионов через мембрану по концентрационному градиенту - то есть пассивный транспорт ионов, а *ионные насосы* - против концентрационного градиента - то есть активный транспорт. В поверхностной мембране возбудимых клеток различают следующие виды ионных каналов.

Натриевые каналы: отвечают за деполяризацию мембраны кардиомиоцитов в ходе генерации ПД, приводящую к ее возбуждению. *Потенциал-зависимые или потенциал-чувствительные каналы* управляются сдвигом потенциала на мембране. Они открываются только в ответ на электрическое раздражение. Быстро активируются и инактивируются в течение 1-2 мс.

Калиевые каналы: отвечают за реполяризацию мембран кардиомиоцитов в ходе потенциала действия.

Кальциевые каналы: в возбудимых клетках различают 5 типов кальциевых каналов, которые имеют различные свойства и обладают разной чувствительностью к химическим веществам. В сердце основными являются кальциевые каналы L-типа (от англ. long duration – каналы с длительным временем открытого состояния) и Т-типа (от англ. transient – «мгновенные», т.е. быстрые каналы).

Сердечная мышца состоит из рабочих и атипических кардиомиоцитов. *Атипические кардиомиоциты* имеют диаметр 2-3 мкм, содержат много митохондрий и саркоплазмы, мало миофибрилл, малочувствительны к недостатку O_2 и похожи на эмбриональную мышечную ткань. Остальные (*рабочие*) кардиомиоциты диаметром 20-30 мкм, имеют много миофибрилл, мало саркоплазмы, очень чувствительны к недостатку O_2 , не способны к спонтанной деполяризации, однако могут сокращаться, поэтому их назвали *рабочими кардиомиоцитами*.

2.1. Возбудимость

Возбудимость – это способность сердечных клеток возбуждаться в ответ на стимул. Возбудимость может изменяться под влиянием автономной нервной системы, гормонов, электролитов, питательных веществ, нарушения снабжения кислородом, медикаментов или инфекций. В кардиомиоцитах, как и в других клетках возбудимых тканей (например, гладкомышечных клетках или нейронах), существует разница между внутриклеточной и внеклеточной концентрациями ионов, что создает концентрационный и электрический градиент для движения ионов через полупроницаемую клеточную мембрану. В покое внутренняя поверхность клетки заряжена отрицательно, а внешняя – положительно. Эта разность называется *мембранным потенциалом* - МП. МП обусловлен, прежде всего, разницей концентраций ионов калия (K^+) и натрия

(Na^+). Несмотря на то, что оба эти иона присутствуют и внутри и снаружи клетки, ионов калия всегда больше внутри клетки, а ионов натрия – снаружи.

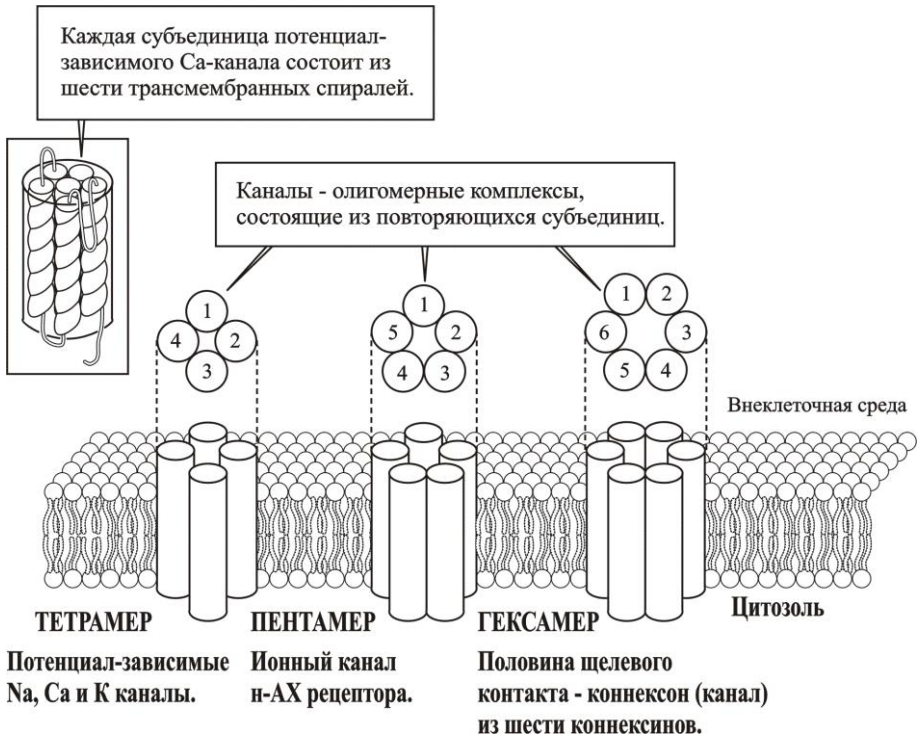


Рис. 2.5. Структура ионных каналов. Большинство ионных каналов состоят из четырех – шести белковых субъединиц, которые образуют в плоскости мембраны своеобразную «розетку». Канал может содержать идентичные субъединицы – это гомоолигомер и не идентичные субъединицы – это гетероолигомер.

Очень важным свойством является селективная или избирательная проницаемость каналов для ионов. Покоящаяся мембрана проницаема только для ионов K^+ и почти непроницаема для ионов Na^+ . Вследствие этого поток ионов K^+ из цитоплазмы во внешнюю среду значительно превышает противоположно направленный поток ионов Na^+ , поэтому внутри клетки остается больше анионов (заряд отрицательный), а снаружи – больше катионов (заряд положительный).

При раздражении кардиомиоцитов стимулами пороговой силы возникает быстрое колебание или изменение мембранного потенциала, названное *потенциалом действия (ПД)* (рис. 2.6.). ПД состоит из двух фаз – восходящей или *деполяризации* и нисходящей или *реполяризации*. Кстати, суммарный ПД, который отражает распространение ионных токов по всем кардиомиоцитам, регистрируется в клинике в виде всем известной ЭКГ.

В основе ПД любой возбудимой клетки лежат изменения ионной проницаемости плазматической мембраны кардиомиоцита. В фазу деполяризации проницаемость мембраны для Na^+ резко повышается, т.к. открываются Na^+ -каналы и поток ионов Na^+ из внешнего раствора в цитоплазму начинает превышать направленный наружу калиевый ток. Это приводит к кратковременному изменению заряда на мембране, внутреннее содержимое клетки становится положительным по отношению к ее наружной поверхности. Повышение проницаемости для Na^+ сменяется инактивацией Na^+ -каналов, проницаемость мембраны для Na^+ вновь понижается, а для K^+ - возрастает, клетка возвращается в состояние покоя и эта фаза называется реполяризацией. В процессе де- и реполяризации нарушается концентрационный градиент, т.к. некоторое количество ионов Na^+ проникает в клетку, а ионы K^+ покидают ее. Для восстановления градиента необходим активный транспорт, который бы работал против уже имеющегося градиента концентраций этих ионов. Эту роль выполняет молекула *Na-K-насоса* или Na-K АТФазы, которая переносит ионы Na^+ из клетки наружу, а ионы K^+ - в клетку.

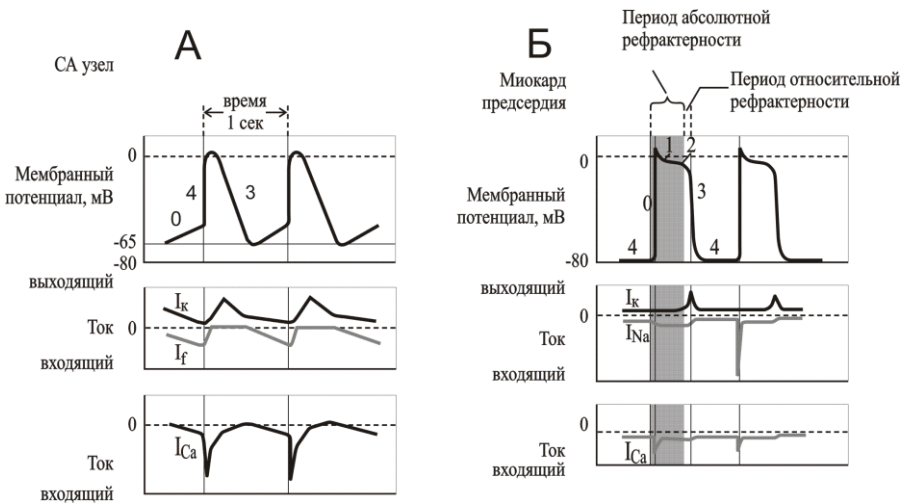


Рис. 2.6. Фазы потенциала действия атипичного (А) и рабочего кардиомиоцитов (Б) и ионные токи.

В кардиомиоцитах активную роль в генерации ПД и в инициации мышечного сокращения играют также ионы кальция и хлора. В фазе деполяризации проницаемость мембраны кардиомиоцитов для Ca^{2+} увеличивается и ионы Ca^{2+} поступают в клетку. Этот входящий Ca^{2+} ток запускает освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, после чего внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличивается и он взаимодействует с сократительными элементами, вызывая сокращение мышечных волокон миокарда.

ПД кардиомиоцитов представляет собой суммарную картину последовательно изменяющихся во времени ионных токов, представленных в таблице 2.2.

1. Na^+ ток (I_{Na}) отвечает за фазу быстрой деполяризации мембраны рабочих кардиомиоцитов предсердий и желудочков и волокон Пуркинье.
2. Ca^{2+} ток (I_{Ca}) отвечает за фазу быстрой деполяризации ПД, генерируемых в сино-атриальном и атриовентрикулярном узлах, а также запускает процесс сокращения всех кардиомиоцитов.
3. K^+ ток обеспечивает реполяризацию мембраны всех кардиомиоцитов.
4. “Пейсмекерный” ток (I_f) обеспечивает пейсмекерную активность (расе- темп, make – делать, то есть способность “задавать определенный темп”) клеток- водителей ритма синоатриального и атриовентрикулярного узлов и волокон Пуркинье.

Изменения МП в ходе генерации ПД традиционно принято разделять на фазы, которые показаны на рис. 2.6А – для ПД волокон проводящей системы и на рис. 2.6Б – для ПД миокарда желудочков.

Фаза 0 – восходящая фаза ПД, фаза деполяризации. Если она обусловлена только I_{Ca} (рис. 2.6А) – она будет развиваться медленно, если I_{Ca} и I_{Na} (рис. 2.6Б) – эта фаза будет быстрой.

Фаза 1 – это фаза короткой быстрой реполяризации, обусловленная инактивацией I_{Na} или I_{Ca} , и, возможно, активацией небольшого количества K^+ каналов (временный выходящий ток).

Фаза 2 – плато, наблюдается только в ПД кардиомиоцитов желудочка. Эта фаза связана с входом ионов Ca^{2+} или Na^+ через их основные каналы.

Фаза 3 – реполяризация, зависит от выхода ионов K^+ – это I_{K} .

Фаза 4 – отражает медленную спонтанную диастолическую деполяризацию, во время этой фазы клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов генерируют ПД. На рис. 2.7. приведены потенциалы действия, регистрируемые в кардиомиоцитах проводящей системы сердца и в рабочих кардиомиоцитах предсердий и желудочков.

Таблица 2.2. Основные ионы и ионные токи мембраны кардиомиоцитов, обеспечивающие генерацию ПД (по W.J.Lederer, 2003)

Обозначение тока	Название тока	Канал	Ион	Блокаторы
I_{Na}	Na^+ ток	Потенциалчувствительный Na^+ -канал	Na^+	Тетродотоксин, местные анестетики
I_{Ca}	Ca^{2+} ток	L-тип Ca^{2+} -канала	Ca^{2+}	Нифедипин, верапамил
I_K	Реполаризующий K^+ ток	Потенциалчувствительный K_v -канал	K^+	Ba^{2+} , Cs^{2+} , тетраэтил-аммоний (ТЭА)
I_f	Пейсмекерный ток	Активируемый гиперполяризацией H-канал	Na^+ , K^+	Cs^{2+}

2.1.1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИОННЫХ ТОКОВ СЕРДЦА

Na^+ ток - основной ток в сердечной мышце. Самый значительный ионный ток- I_{Na} , - это поток ионов через натриевые каналы, поскольку их плотность составляет 200 Na^+ -каналов на квадратный микрометр мембраны. Они есть в мышцах предсердий и желудочков, в волокнах Пуркинье. В кардиомиоцитах синоатриального и атриовентрикулярного узлов этот ток отсутствует.

I_{Na} обусловлен классическими потенциал-зависимыми Na^+ -каналами, имеющими α - и β -субъединицы. α -субъединица Na^+ -каналов сердечной мышцы имеет места для фосфорилирования, что делает ее чувствительной к стимуляции через *цАМФ-зависимую протеинкиназу*. В покое (при отрицательном МП) эти каналы закрыты, однако они способны мгновенно активироваться (в течение 0,1 - 0,2 мс) в ответ на локальную деполяризацию, вызываемую распространяющимся ПД, и создают массивный входящий ток. Этот ток лежит в основе восходящей фазы ПД (рис. 2.6Б, фаза деполяризации). Когда МП становится положительным, эти каналы закрываются, то есть идет процесс инактивации, который развивается медленнее, чем процесс актива-

ции, но все же достаточно быстро. Во время фазы плато ПД, когда МП поддерживается на уровне, немного выше 0 (фаза 2), этот ток не исчезает полностью, и дает небольшой, но важный вклад в поддержание фазы “плато”.

Потенциалы действия кардиомиоцитов

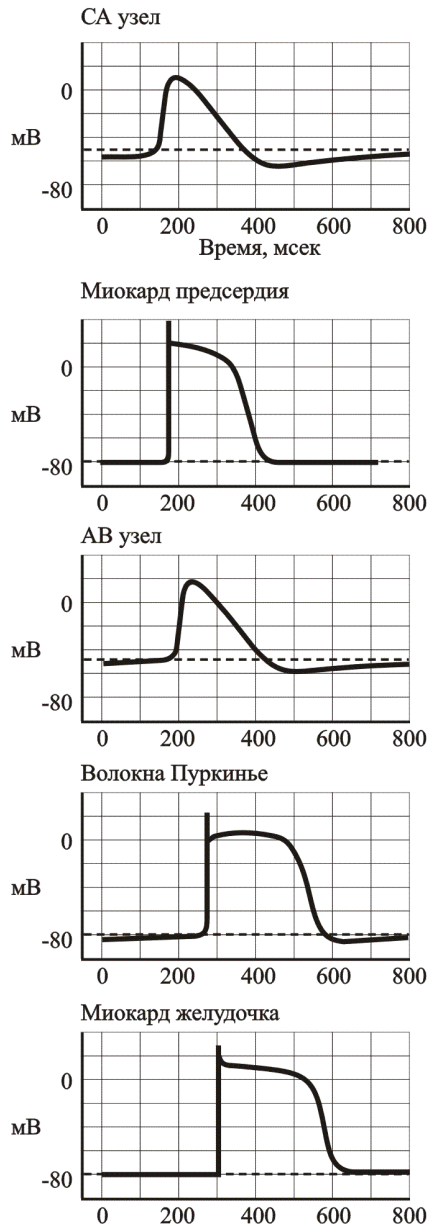


Рис. 2.7. Потенциалы действия различных участков сердца

Ca²⁺ ток кардиомиоцитов обеспечивается преимущественно каналами L-типа. Кальциевый ток присутствует во всех кардиомиоцитах. Са²⁺-каналы L-типа являются доминирующими в мембране сердечных клеток, хотя обнаружены еще и каналы Т-типа, однако количество их невелико. В синоатриальном узле I_{Ca} участвует в развитии *пейсмекерной активности*. В синоатриальном и в атриовентрикулярном узлах I_{Ca} является входящим током, который обуславливает *восходящую фазу* (фаза деполяризации) ПД. А поскольку эти клетки лишены “быстрых” Na⁺-каналов, то восходящая фаза развивается медленнее, чем в мышечных клетках предсердий и желудочков (сравните рис. 2.6 А и Б). Следовательно, крутизна нарастания спонтанной диастолической деполяризации мембраны происходит здесь с меньшей скоростью, что приводит к так называемой “*электрической задержке*” проведения возбуждения в атриовентрикулярном узле и задержке сокращения желудочков относительно сокращения предсердий. Эта особенность обеспечивает необходимое время для того, чтобы сначала сократились оба предсердия и эффективно протолкнули кровь в желудочки, и только после этого наступило сокращение обоих желудочков.

I_{Ca}, хотя и в гораздо меньшем объеме, участвует также (вместе с I_{Na}) и в развитии восходящей фазы быстрой деполяризации ПД мембраны рабочих кардиомиоцитов предсердий и желудочков, а также атипических кардиомиоцитов волокон Пуркинье, что способствует более быстрому проведению ПД в этих тканях. Са²⁺-каналы, как и Na⁺, закрыты при отрицательном МП и при более положительных значениях быстро активируются (в течение 1 мс) и затем инактивируются (время полуспада – 10 - 20 мс). Са²⁺ ток присутствует и во время фазы 2 ПД, где он участвует в формировании фазы плато. В рабочих кардиомиоцитах миокарда предсердий и желудочков ионы Са²⁺, входящие через L-тип каналов, активируют освобождение Са²⁺ из саркоплазматического ретикула по типу Са-зависимого освобождения Са²⁺. Блокаторы L-типа Са²⁺ каналов - верапамил, дилтиазем и нифедипин ингибируют I_{Ca}, и используются как терапевтические препараты.

Реполяризирующий K⁺ ток развивается медленно. Длительность ПД сердечной мышцы на два порядка (примерно в 100 раз) больше, чем длительность ПД скелетных мышц. Поэтому, реполяризирующий K⁺ ток - I_K, развивается медленнее, со значительной задержкой; он обнаружен во всех кардиомиоцитах, и отвечает за реполяризацию мембраны в конце ПД (фаза 3 рис. 2.6 А и Б). При отрицательных значениях МП поток ионов K⁺ невелик, при деполяризации K⁺ каналы активируются медленно - в течение 20 - 100 мс, но не инактивируются, в отличие от других каналов. В клетках синоатриального и атриовентрикулярного узлов этот ионный ток участвует в развитии спонтанной диастолической деполяризации.

Неселективный катионный ток - I_f. Так называемый “пейсмекерный ток” - I_f, обнаружен в мембранах кардиомиоцитов синоатриального и атрио-

вентрикулярного узлов и в волокнах Пуркинье (рис. 2.6 А). Обусловлен этот ток работой неспецифического катионного H-канала (hyperpolarization-activated - то есть активируемого гиперполяризацией). Поскольку через этот канал идут и K и Na ионы, *потенциал реверсии* для I_f каналов равен -20 мВ, то есть находится между потенциалами равновесия для K^+ (-90 мВ) и для Na^+ (+50 мВ). H-каналы имеют необычные свойства (поэтому их обозначили буквой “f” от слова “funny” - смешной, забавный), они активируются при гиперполяризации мембраны в конце фазы 3 ПД. Активируются они медленно (время активации - 100 мс) и не инактивируются, H-каналы обеспечивают входящий, *деполярирующий* ток по мере того, как они медленно активируются в конце фазы 3. Однако I_f не единственный ток, отвечающий за пейсмекерную активность, в развитие фазы 4 в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах вносят вклад также I_{Ca} и I_K .

Рабочие кардиомиоциты предсердий и желудочков. Необходимо отметить, что МП таких кардиомиоцитов значительно более отрицателен (-80 -90 мВ), чем МП атипических кардиомиоцитов проводящей системы (рис. 2.7.). Следовательно, возбудимость не обладающих пейсмекерной активностью кардиомиоцитов гораздо ниже, чем у пейсмекерных клеток.

Кардиомиоциты предсердий. В пределах предсердий ПД распространяется непосредственно от клетки к клетке. ПД сократительных или рабочих кардиомиоцитов - это результат сложения трех потенциалозависимых мембранных токов: 1) I_{Na} 2) I_K и 3) I_{Ca} . Они не обладают в норме спонтанной (то есть пейсмекерной) активностью. Предсердия снабжены 4-мя специальными *проводящими пучками* (рис. 2.8.). Один из них - *пучок Бахмана* (передний межпредсердный миокардиальный пучок), проводит импульсы от синоатриального узла к левому предсердию. Три других интернодальных (межузловых) пучка - передний, средний и задний проводят ПД от синоатриального к атриовентрикулярному узлу. Следовательно, первый шаг в распространении ПД - это деполяризация предсердий в направлении, совпадающем с анатомической осью сердца, - справа налево и сверху вниз.

Кардиомиоциты желудочков. Последовательность событий при активации желудочков занимает в общей сложности 100 мс. Единственный путь электрической связи предсердий и желудочков проходит через атриовентрикулярный узел. После того, как ПД достигнет атриовентрикулярного узла, он распространяется по пучку Гиса, волокнам Пуркинье и входит в миокард желудочков, где ПД передается от клетки к клетке. Следующий этап- деполяризация межжелудочковой перегородки слева направо, затем развивается деполяризация переднего отдела перегородки. Миокард всегда деполяризуется в направлении от эндокарда (клетки, выстилающие желудочки) к перикарду (клетки наружной поверхности сердца). Миокард левого желудочка деполяризуется в направлении к верхушке сердца, в то время как волокна Пуркинье проводят ПД к основанию левого желудочка.

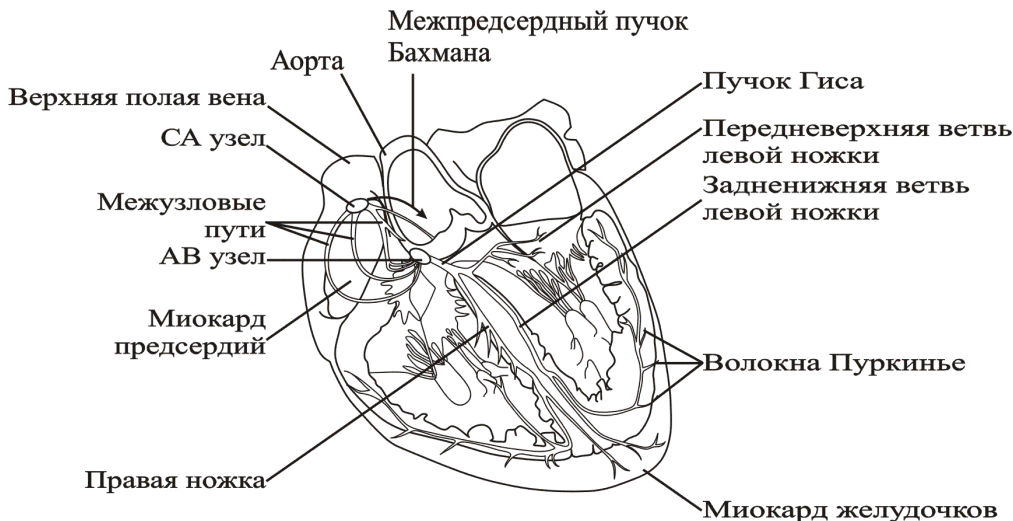


Рис. 2.8. Проводящая система сердца.

Затем волна деполяризации распространяется от верхушки к основанию желудочков по волокнам Пуркинье. Последней деполяризуется задняя поверхность левого желудочка.

В кардиомиоцитах желудочков обнаружены 3 основных потенциал-зависимых ионных тока: 1) I_{Na} 2) I_K и 3) I_{Ca} (рис. 2.6 Б). Здесь нет тока I_f , следовательно, в норме эти кардиомиоциты не обладают пейсмекерной активностью. Начинаясь от уровня МП в -80 мВ, восходящая фаза быстрой деполяризации в миокарде желудочков является следствием активации I_{Na} каким-то внешним стимулом (например, импульсом, проводимым по волокнам Пуркинье или пришедшим из соседней клетки). Особенно значимым для мышцы желудочков является Ca^{2+} ток, т.к. он обеспечивает вход ионов Ca^{2+} , активирующих освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула. Фазы быстрой реполяризации (фаза 1), плато (фаза 2) и реполяризации (фаза 3) обусловлены теми же механизмами, что и в миокарде предсердий (рис. 2.6. Б).

2.1.2. РЕФРАКТЕРНЫЙ ПЕРИОД СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Сердечная мышца, как и все электровозбудимые ткани, во время развития потенциала действия нечувствительна к новому возбуждению, то есть ре-

фрактерна. Следовательно, *рефрактерный период сердца* – это интервал времени, в течение которого нормальный сердечный импульс не может повторно возбуждать уже возбужденную область сердечной мышцы. Это период *абсолютной рефрактерности*. В норме период абсолютной рефрактерности желудочков длится от 0,25 до 0,3 с, что соответствует продолжительности потенциала действия (0,3 с или 300 мс). Затем наступает период *относительной рефрактерности*, длительностью примерно 0,05 с, в течение которого мышца уже восстанавливает свою возбудимость, но она остается все еще пониженной. В этот период мышца может быть возбуждена, но только в ответ на очень сильный стимул. В самом конце периода рефрактерности наблюдается короткий период гипервозбудимости (так называемый “уязвимый” период). Рефрактерный период мышцы предсердия намного короче и составляет примерно 0,15 с, а период относительной рефрактерности – 0,03 с. Поэтому предсердия могут сокращаться с большей частотой, чем желудочки. Длительность ПД кардиомиоцитов, а следовательно и период рефрактерности, не является строго фиксированной константой и может укорачиваться при увеличении частоты сердечных сокращений.

Ионные механизмы рефрактерности. Как уже говорилось, однократно активированные кардиомиоциты желудочков будут рефрактерны к повторной активации. Этот период абсолютной рефрактерности объясняется инактивацией входящих токов - I_{Na} и I_{Ca} , поэтому дополнительный электрический стимул не будет иметь никакого эффекта. В конце фазы плато клетка начинает реполяризоваться, т.к. начинает увеличиваться I_K . По мере восстановления I_{Ca} и I_{Na} после инактивации наступает период относительной рефрактерности. В этот период дополнительный электрический стимул может вызвать генерацию ПД, но гораздо меньшей амплитуды.

Рефрактерность защищает сердце от возможного сокращения в ответ на частые повторные стимулы, которые могут приходить, например, из эктопических (расположенных вне проводящей системы) очагов генерации ПД. Рефрактерность также предотвращает развитие в сердечной мышце тетанусов (сильное, длительное сокращение), наблюдаемых в скелетной мускулатуре. Экстрасистолические сокращения снижают эффективность насосной функции сердца, а тетанусы могли бы привести к тому, что сердце все время находилось бы в систоле.

2.2. АВТОМАТИЯ

Способность сердечных пейсмекерных клеток инициировать импульсы спонтанно, без участия внешнего нейрогуморального контроля, называется автоматией. Доказательством автоматии является опыт “изолированного сердца” - то есть сердце, помещенное в соответствующие условия, продол-

жает сокращаться даже будучи изолированным из организма. Для сокращения же скелетной мышцы, наоборот, обязательно нужна стимуляция иннервирующего ее нерва. Самую высокую частоту сердечных сокращений обеспечивают пейсмекерные клетки синоатриального узла. Способность клеток синоатриального узла к автоматии обусловлена изменениями ионной проницаемости мембраны. Даже в покое в этих клетках мембранный потенциал не стабилен, т.к. постоянно происходит снижение калиевой проводимости и одновременное увеличение проводимости, Ca^{2+} и H -каналов, что смещает МП в положительную сторону – к пороговому уровню. После того, как спонтанная деполяризация достигнет порогового уровня, в клетке генерируется ПД. При действии норадреналина порог достигается быстрее, и частота сердечных сокращений увеличивается (рис. 2.9.В). АХ, наоборот, замедляет процесс достижения порогового уровня и частота сердцебиений уменьшается (рис. 2.9Б). На скорость развития спонтанной деполяризации влияют также гормоны, температура тела, лекарственные препараты и болезни.

Синоатриальный узел - главный пейсмекер сердца. Термин пейсмекерная активность относится к спонтанной деполяризации клеточной мембраны, которая приводит к возникновению ПД в других, невозбужденных клетках. В нормальном сердце различают клетки, способные спонтанно деполяризоваться, которые располагаются в синоатриальном узле, атриовентрикулярном узле, пучке Гиса и волокнах Пуркинье. Эти клетки сердца способны инициировать сердцебиение, однако пейсмекер, генерирующий импульсы с самой большой частотой, будет доминировать, а остальные клетки будут только проводить импульсы, возникшие в этом месте. В нормальных условиях главным генератором ПД является синоатриальный узел.

Пейсмекерная активность базируется на 2-х фундаментальных *принципах*. Первый - входящие или деполяризующие мембранные токи взаимодействуют с выходящими или гиперполяризующими токами, в результате чего устанавливается регулярный цикл чередования спонтанной де- и реполяризации. Второй - в атипических кардиомиоцитах эти токи взаимодействуют на протяжении фазы 4 (медленная спонтанная диастолическая деполяризация) в довольно узких пределах изменения диастолических потенциалов: от -70 до -50 мВ в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узлов, и от -90 до -65 мВ в волокнах Пуркинье.

Синоатриальный узел располагается в правом предсердии и является главным и единственным местом возникновения электрических сигналов в сердце млекопитающих (табл. 2.3). В этом небольшом участке сердца расположены специфические клетки, способные генерировать импульсы с самой большой частотой, что обеспечивает нормальный ритм сердечных сокращений - 60 ударов в минуту и больше. Ритмичность генерации импульсов обеспечивается взаимодействием трех потенциал-зависимых ионных токов: 1) I_{Ca} 2) I_{K} и 3) I_{f} . Сумма выходящего тока (I_{K} , рис. 2.6 А) и двух входящих токов (I_{Ca} и I_{f}) обеспечивают развитие медленной спонтанной диастолической де-

поляризации фазы 4 ПД в клетках синоатриального узла. МП в клетках синоатриального узла не превышает -60 --70 мВ. По мере достижения порога, равного примерно -55 мВ, происходит активация I_{Ca} и он становится регенеративным (самоусиливающимся или самоподдерживающимся), и возникает восходящая фаза ПД. Эта деполяризация быстро “выключает” (инактивирует) I_f и процесс начинается снова. Эти мембранные токи находятся под контролем местных или циркулирующих в крови веществ (например, ацетилхолина, адреналина, норадреналина), и являются мишенью для действия терапевтических препаратов, изменяющих сердечный ритм (блокаторов Ca^{2+} каналов или β -адренергических блокаторов).

Атриовентрикулярный узел. Атриовентрикулярный узел расположен в виде кольца чуть выше атриовентрикулярной перегородки (рис. 2.8.) и является *пейсмекером второго порядка* в сердце млекопитающих (табл. 2.3.). В норме атриовентрикулярный узел возбуждается импульсами, приходящими по проводящему пути. Также как и в клетках синоатриального узла, ритмичность его работы является результатом взаимодействия трех потенциал-зависимых токов: 1) I_{Ca} 2) I_K и 3) I_f .

Свойства клеток синоатриального и атриовентрикулярного узлов во многом похожи - они имеют одинаковые форму и динамику ПД (рис. 2.7.), пейсмекерный механизм и чувствительность к препаратам. Но частота сердечбиений, обеспечиваемая работой этого узла, составляет всего 40 ударов в минуту, поэтому в норме он не является водителем ритма. Однако, если синоатриальный узел, по каким-либо причинам, остановится, то атриовентрикулярный узел может взять на себя контроль за деятельностью сердца.

Система пучок Гиса - волокна Пуркинье. Эта система волокон начинается от атриовентрикулярного узла пучком Гиса, который разветвляется на правую и левую ножки (рис. 2.8.). Правая ножка проводит электрические сигналы к миокарду правого желудочка, а левая - к левому желудочку. Анатомическое строение левой ножки вариабельно, она часто разветвляется на две веточки - левую переднюю и левую заднюю. Клетки пучка Гиса обладают самой низкой пейсмекерной активностью и могут обеспечить частоту сердечных сокращений, равную всего лишь 20- 30 ударам в минуту. Таким образом, эти волокна могут стать пейсмекерами только в том случае, если отключатся и синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. С другой стороны пучок Гиса и волокна Пуркинье чрезвычайно эффективно обеспечивают проведение возбуждения внутри желудочков, кроме того, они обладают высокой скоростью проведения ПД (4 - 5 м/с).

ПД, генерируемый в волокнах Пуркинье (рис. 2.7.), зависит от 4-х потенциал-зависимых ионных токов: 1) I_{Na} (не присутствует в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узлов); 2) I_{Ca} , 3) I_K и 4) I_f .

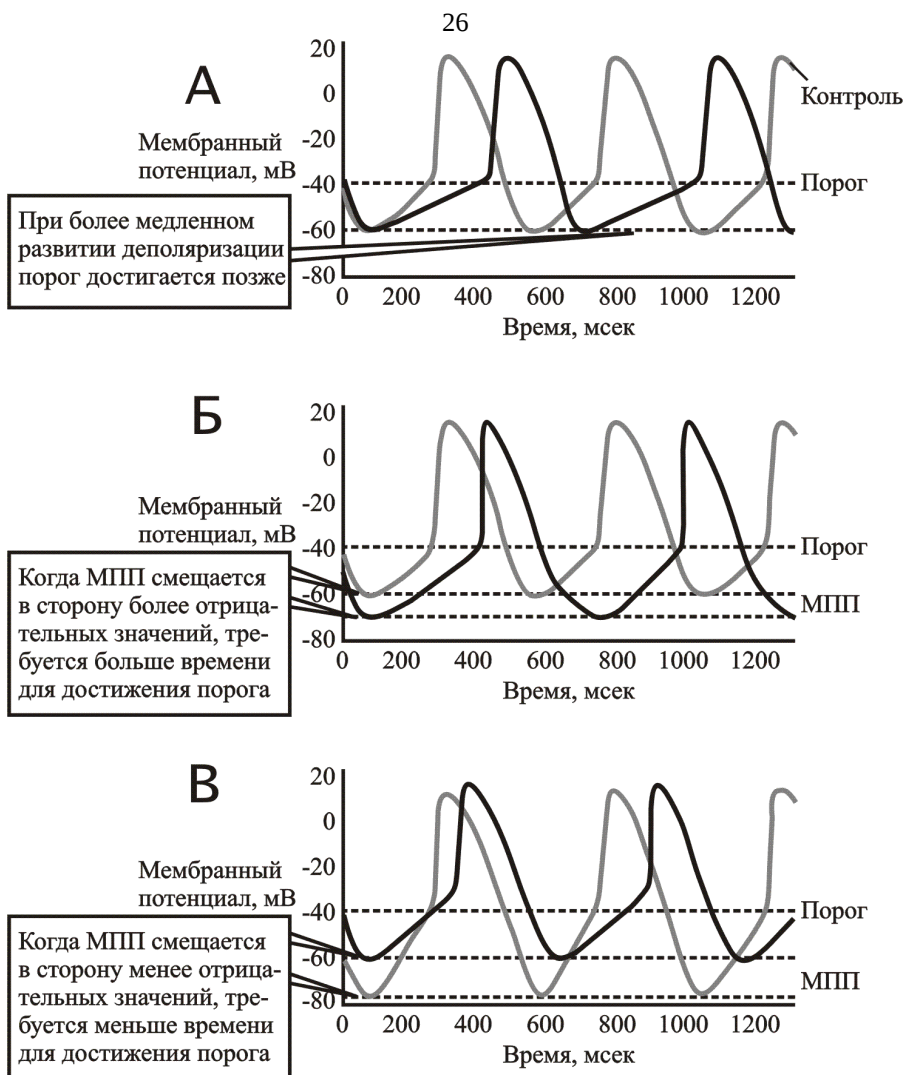


Рис. 2.9. Модуляция пейсмекерной активности

Таблица 2.3. Электрические свойства различных тканей сердца (по W.J.Lederer, 2003)

Ткань	Функция	Потенциал-зависимые ионные токи	β -адренергический эффект (например адреналина)	Холинергический эффект (например ацетилхолина)
Сино-атриальный узел	Главный пейсмекер	I_{Ca} , I_K , I_f	$\uparrow$ Скорость проведения $\uparrow$ Ритм пейсмекера	$\downarrow$ Ритм пейсмекера $\downarrow$ Скорость проведения
Мышцы предсердий	Сокращение	I_{Na} , I_{Ca} , I_K	$\uparrow$ Сила сокращения	Слабый эффект
Атрио-вентрикулярный узел	Вторичный пейсмекер	I_{Ca} , I_K , I_f	$\uparrow$ Скорость проведения $\uparrow$ Ритм пейсмекера	$\downarrow$ Ритм пейсмекера $\downarrow$ Скорость проведения
Пучок Гиса и волокна Пуркинье	Быстрое проведение ПД, третичный пейсмекер	I_{Na} , I_{Ca} , I_K , I_f	$\uparrow$ Ритм пейсмекера	$\downarrow$ Ритм пейсмекера
Мышцы желудочков	Сокращение	I_{Na} , I_{Ca} , I_K	$\uparrow$ Сократимость	Слабый эффект

Диастолическая деполяризация в этих клетках развивается очень медленно, поэтому она недостаточна для достижения порога и запуска ПД, и волокна Пуркинье не могут быть водителями ритма. Однако из-за присутствия I_{Na} они могут быстро проводить ПД по всему миокарду желудочков.

2.3. Проводимость

Проводимость – это свойство сердечных мышечных волокон проводить электрические импульсы по клеточной мембране. Сердечная мышца проводит потенциал действия и быстро и плавно, поэтому предсердия и желудочки сокращаются как единое целое. Между кардиомиоцитами есть вставочные диски - *нексусы*, благодаря которым ПД беспрепятственно распространяется

по всему миокарду (рис. 2.10). Однако, полосы соединительной ткани, отделяющие предсердия от желудочков, лишены таких дисков. Таким образом, предсердия оказываются электрически изолированы от желудочков, за исключением клеток проводящего пути – атриовентрикулярного узла. *Проводящая система сердца состоит из следующих частей: синоатриальный узел; атриовентрикулярный узел; пучок и ножки Гиса; волокна Пуркинье.*

Синоатриальный узел – пейсмекер или водитель ритма первого порядка, расположен в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие. При нормальных условиях синоатриальный узел генерирует электрические импульсы с частотой 60-80 в минуту, но эта частота может регулироваться. Три межузловых и один межпредсердный тракты проводят волну деполяризации, соответственно, от правого предсердия к атриовентрикулярному узлу и к левому предсердию. Синоатриальный узел находится под регулирующим влиянием симпатической и парасимпатической нервной системы.

Атриовентрикулярный узел локализован в нижней части межпредсердной перегородки. Он является пейсмекером второго порядка, но в норме не активен и получает импульсы от синоатриального узла, являясь единственным путем проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. В атриовентрикулярном узле проведение импульсов замедляется – это называется *атриовентрикулярной задержкой*, она равна 0,07 с. Атриовентрикулярная задержка обеспечивает координацию работы предсердий и желудочков, поэтому сокращение желудочков начинается только после того, как полностью завершится сокращение предсердий.

Следующий отдел проводящей системы сердца, относительно короткий – это общий пучок Гиса, который располагается в межжелудочковой перегородке и разветвляется на правую и левую ножки Гиса.

Правая ножка спускается с правой стороны межжелудочковой перегородки, левая ножка разделяется на переднюю и заднюю ветви, обе – в левом желудочке. Правая и левая ножки заканчиваются волокнами Пуркинье. Волокна Пуркинье образуют диффузную сеть проводящих волокон под эндокардом, способных быстро распространить волну деполяризации по всему миокарду желудочков. Активация желудочков начинается в перегородке и затем волна возбуждения распространяется от верхушки сердца к его основанию. В пределах стенки желудочков процесс деполяризации идет от эндокарда к эпикарду. Процесс реполяризации происходит в каждой клетке и не имеет связи с проводящей системой. Реполяризация идет в обратном порядке, поэтому клетки, деполяризованные последними, реполяризуются первыми. ПД, возникающий в волокнах Пуркинье, имеет самую большую длительность.

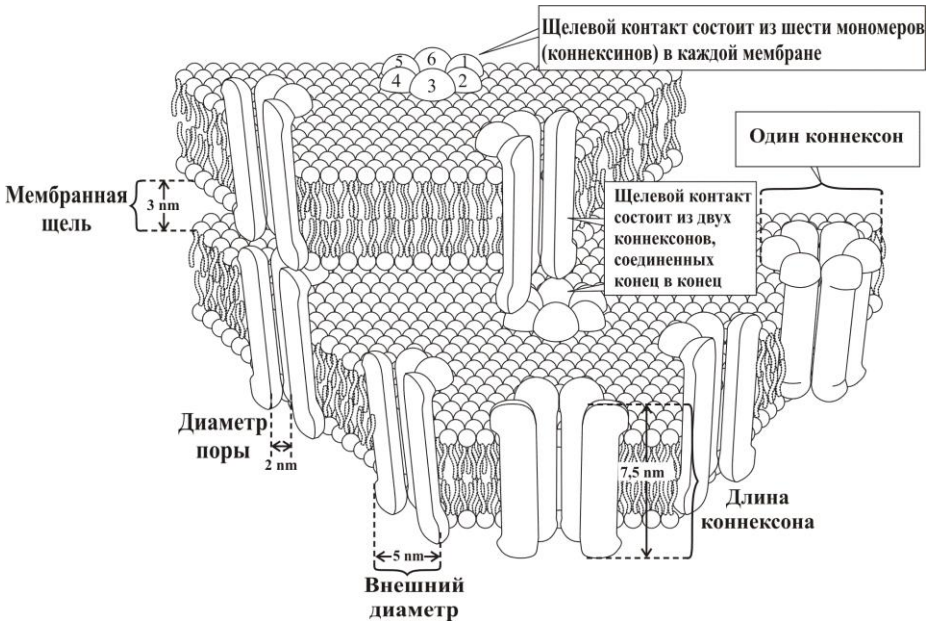


Рис. 2.10. Ультраструктура щелевого контакта (нексуса). В пре- и постсинаптических мембранах регулярно распределены «коннексоны», находящиеся точно друг против друга. Внутри них есть просвет, так что каждая пара расположенных по одной линии коннексонов образует канал, через который сообщаются две клетки.

2.4. СОКРАТИМОСТЬ

Сердечная мышца состоит из рабочих кардиомиоцитов цилиндрической формы, которые состоят из миофибрилл, Z линий, саркомеров, сарколеммы, саркоплазмы и саркоплазматического ретикулума (рис. 2.11.). Каждая из миофибрилл имеет повторяющиеся участки- саркомеры, которые состоят из филаментов. Это филаменты двух типов- толстые филаменты содержат преимущественно миозин и тонкие содержат преимущественно актин. Саркомеры отделяются один от другого Z линиями. Саркомеры соединяются в миофибрилле конец в конец. Повторяющиеся саркомеры создают поперечную исчерченность сердечной мышце, т.е. сердечная мышца нами видится как поперечно-полосатая.

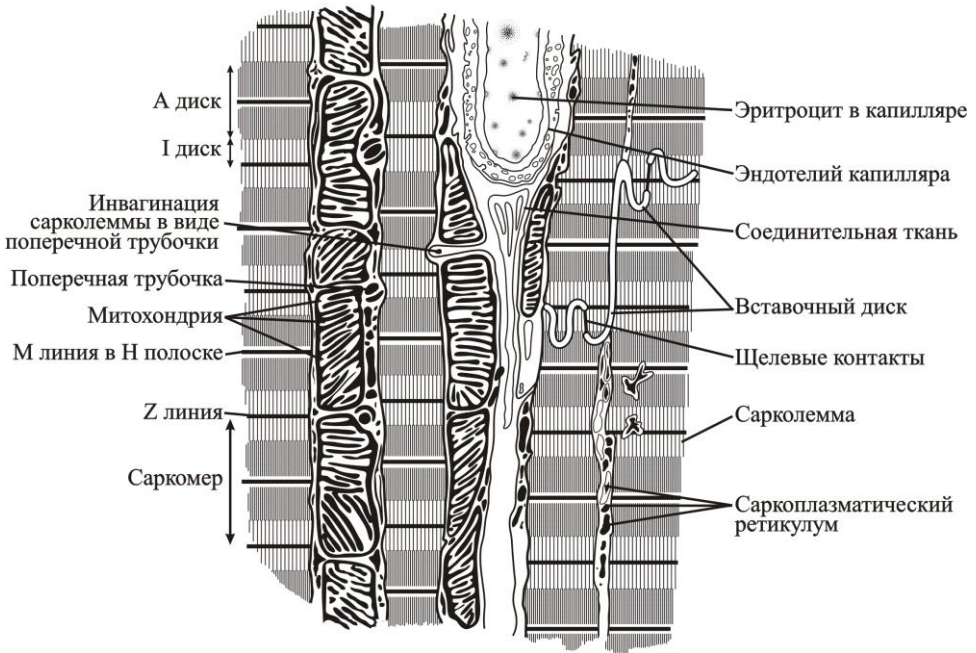


Рис. 2.11. Сердечная мышца (электронная микрофотография).

Тонкие филаменты (нити). Тонкие нити (рис. 2.12 А) состоят из *актина*, *тропомиозина* и *тропонина*. Тропонин это гетеротример, состоящий из тропонина Т (который связан с одной молекулой тропомиозина), тропонина С (который связывает Ca^{2+}) и тропонина I (от англ. inhibition), который связывает актин и ингибирует сокращение. Таким образом, каждый гетеротример тропонина взаимодействует с одной молекулой тропомиозина, которые взаимодействуют с семью мономерами актина. Тропоновиновый комплекс также прямо взаимодействует с нитями актина. Согласованное взаимодействие между тропонином, тропомиозином и актином приводит к актин-миозиновому взаимодействию, которое регулируется изменением $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Толстые нити. Подобно тонким нитям, толстые нити являются полимерами белков (рис. 2.12 Б). Толстые нити являются биполярным образованием, состоящим из молекул миозина-II. Каждая молекула миозина-II состоит из двух головок *тяжелых цепей* миозина, двух *регуляторных легких цепей* и двух *основных легких цепей*. Тяжелые цепи имеют три участка: *головку*, *шарнирную часть* и *хвостовую часть*. Легкая цепь регулирует АТФазную активность миозина. Активность легкой цепи миозина регулируется фосфорилированием Ca^{2+} -зависимых и Ca^{2+} -независимых киназ. *Сокращение миофибрилл объясня-*

ется теорией “скольжения” нитей актина и миозина относительно друг друга.

Потенциал действия запускает мышечное сокращение, деполяризуя Т-трубочки – инвагинации клеточной мембраны, через которые в клетку начинает поступать Ca^{2+} (рис. 2.14.). Достигая саркоплазматического ретикулума, ионы Ca^{2+} связываются с рианодиновыми рецепторами, что вызывает еще большее освобождение Ca^{2+} в саркоплазму. Ca^{2+} диффундирует к миофибриллам, где связывается с Са-связывающим белком – тропонином (рис. 2.13.). После активации актиновых филаментов ионами кальция, головки поперечных мостиков, расположенных на миозине, немедленно прикрепляются к активным местам на актине и происходит одно “гребковое” движение. Затем эти движения ритмически повторяются, нити актина скользят между нитями миозина и мышца укорачивается. После сокращения свободные ионы Ca^{2+} активно закачиваются обратно в саркоплазматический ретикулум и мышца расслабляется.

Одним из важных различий между скелетной и сердечной мышцами является то, что для нормального сокращения сердечной мышцы необходимо поступление внеклеточного кальция. В скелетной мышце весь запас Ca^{2+} находится в саркоплазматическом ретикулуме. В то время как в сердечной мышце этого недостаточно, сначала в клетку через Т-трубочки поступает внеклеточный Ca^{2+} , а затем он запускает высвобождение еще большего количества Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Именно поэтому блокаторы Ca^{2+} каналов могут изменить сократимость сердечной мышцы, но не обладают столь выраженным влиянием на скелетную мускулатуру.

2.4.1. ЭЛЕКТРО-МЕХАНИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ

Вход внеклеточного Ca^{2+} запускает освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, инициируя, тем самым, сокращение кардиомиоцитов. Длительность мышечного сокращения определяется временем, в течение которого концентрация Ca^{2+} остается повышенной. *Механизм, с помощью которого процесс возбуждения преобразуется в процесс увеличения $[\text{Ca}]_i$, назвали электромеханическим сопряжением.*

Деполяризация плазматической мембраны кардиомиоцитов желудочков распространяется по Т-трубочкам, расположенным поперек продольной оси миоцитов. В кардиомиоцитах есть также *аксиальные* Т-трубочки, расположенные параллельно продольной оси и соединяющие поперечные трубочки между собой. Т-трубочки имеют четкую организацию и проникают в мышцу в каждом саркомере в двух местах - там, где соединяются А и I полоски. Каждая Т-трубочка соединена с двумя цистернами саркоплазматического ретикулума. Саркоплазматический ретикулум - это органелла, которая со-

держит запасы внутриклеточного Ca^{2+} . Т-трубочка вместе с двумя цистернами называется *триадой*, и эта система играет решающую роль в сопряжении процессов возбуждения и сокращения в сердечной мышце. Деполяризация мембраны Т-трубочки вызывает освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула.

Потенциал действия, возникая вследствие деполяризации, распространяется по мембране Т-трубочки. Деполяризация мембраны Т-трубочки активирует L-тип Ca^{2+} -каналов (L-происходит от long duration – т.е. каналы имеющие медленную кинетику работы), которые организованы в кластеры из четырех каналов, поэтому их называют тетрадами (рис. 2.15.). Эти потенциал-зависимые каналы играют главную роль в сопряжении электрического возбуждения и сокращения, так как являются сенсорами потенциала. Каждый из четырех Ca^{2+} -каналов в тетраде называют *дигидропиридиновыми рецепторами* (ДНР), так как они чувствительны к дигидропиридинам (digydropyridines), относящимися к классу антигипертензивных препаратов. Деполяризация мембраны Т-трубочек приводит к конформационным изменениям каждого из четырех Ca^{2+} -каналов L-типа, что вызывает два эффекта. Во-первых, через четыре канальные поры в саркоплазму входит Ca^{2+} . Во-вторых, что гораздо более важно, конформационные изменения в каждой из четырех субъединиц другого канала - Ca^{2+} -освобождающего канала в мембране саркоплазматического ретикулула. Ca^{2+} -освобождающий канал саркоплазматического ретикулула имеет гомотетрамерную структуру, отличающуюся от таковой L-типа Ca^{2+} -канала. Ca^{2+} -освобождающий канал саркоплазматического ретикулула известен еще как *рианодиновый рецептор*, т.к. он чувствителен к рианодину и кофеину, которые принадлежат к классу растительных алкалоидов.

По мере того, как L-тип Ca^{2+} -канала мембраны Т-трубочки открывает Ca^{2+} -освобождающий канал мембраны саркоплазматического ретикулула, запасенные в нем ионы Ca^{2+} покидают цистерны саркоплазматического ретикулула, что приводит к быстрому увеличению $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Ионы Ca^{2+} активируют тропонин С и инициируют цикл образования поперечных мостиков. Таким образом, *процесс электро-механического сопряжения охватывает период от деполяризации Т-трубочек до начала цикла образования поперечных мостиков.*

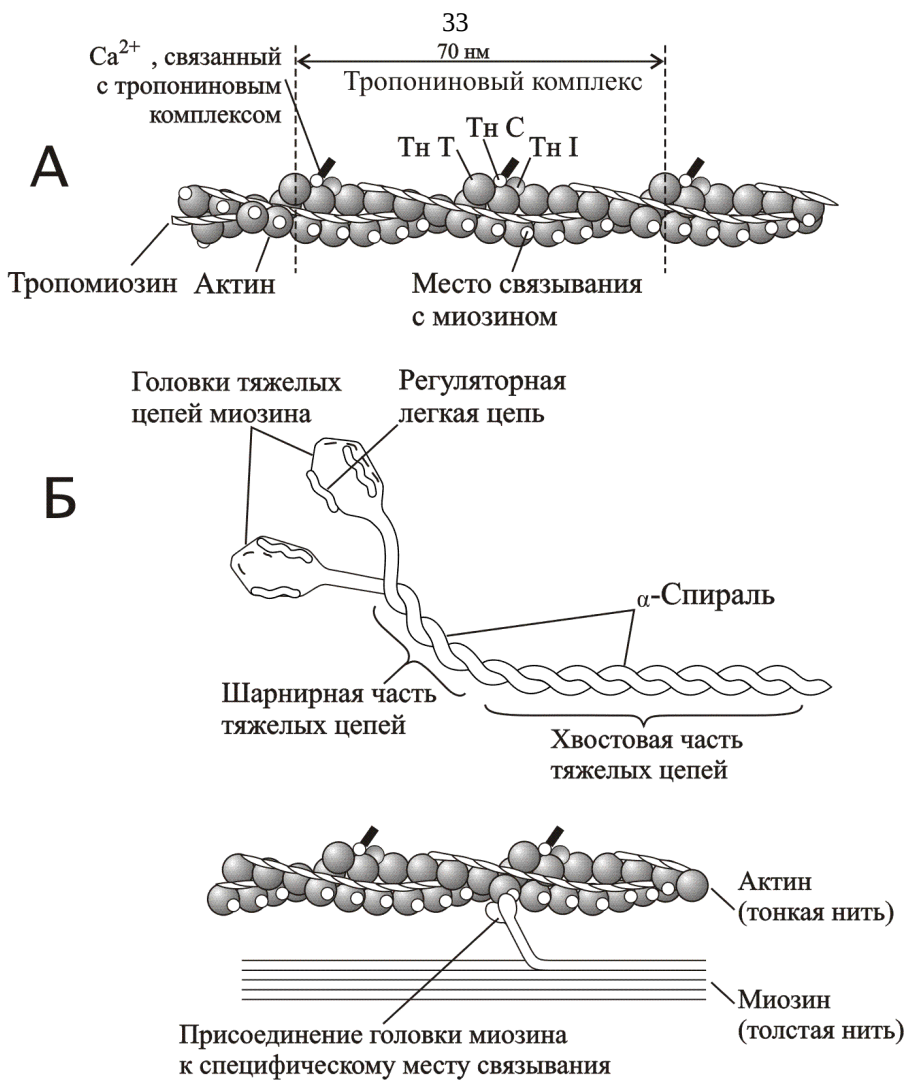


Рис. 2. 12. Структура тонких и толстых филаментов

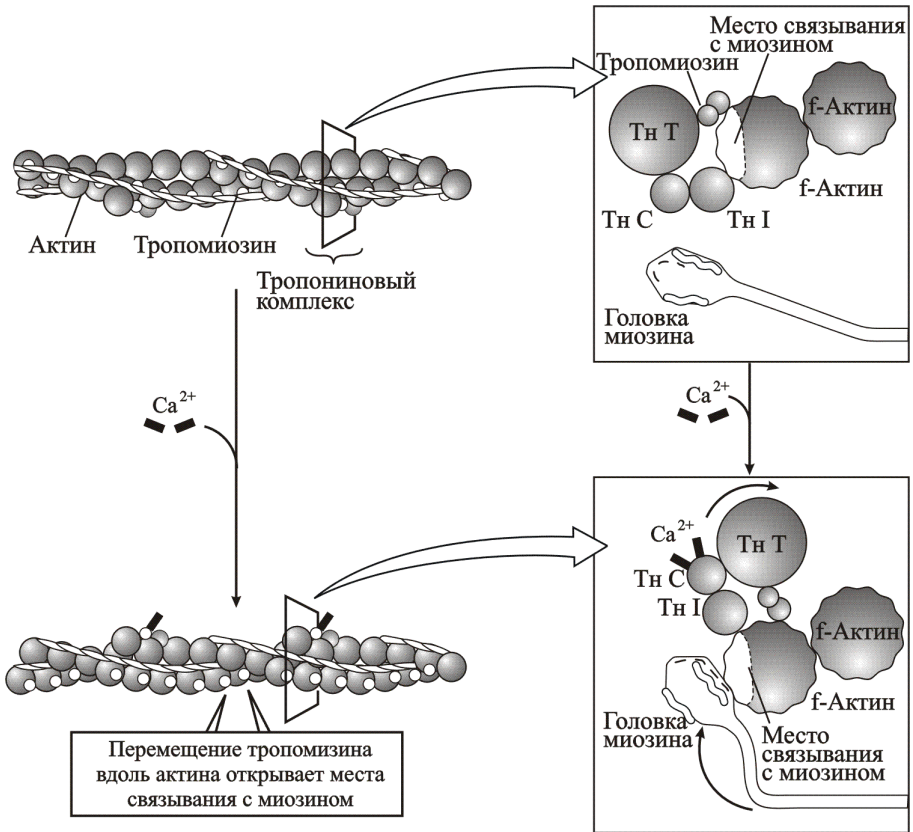


Рис. 2.13. Роль Ca^{2+} в запуске сокращения мышцы

В сердечной мышце вход Ca^{2+} через L-тип Ca^{2+} -каналов является крайне важным для увеличения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в непосредственной близости от рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума. Этот триггерный Ca^{2+} активирует соседние кластеры рианодиновых рецепторов и побуждает их к еще большему освобождению Ca^{2+} в цитоплазму (так называемое *вызванное Ca^{2+} освобождение Ca^{2+}*). Поэтому, если сердце поместить в бескальциевый раствор, оно сразу прекратит сокращаться. Отдельный эпизод Ca^{2+} -вызванного освобождения Ca^{2+} обеспечивает значительное, но локальное увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, так называемый *Ca^{2+} спарк (spark - вспышка)*. Его можно увидеть под конфокальным микроскопом при добавлении Ca^{2+} -чувствительного красителя. При одновременном открытии большого количества L-типа Ca^{2+} -каналов в сердечной мышце возникает множество Ca^{2+} спарков, что приводит к глобальному увеличению $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

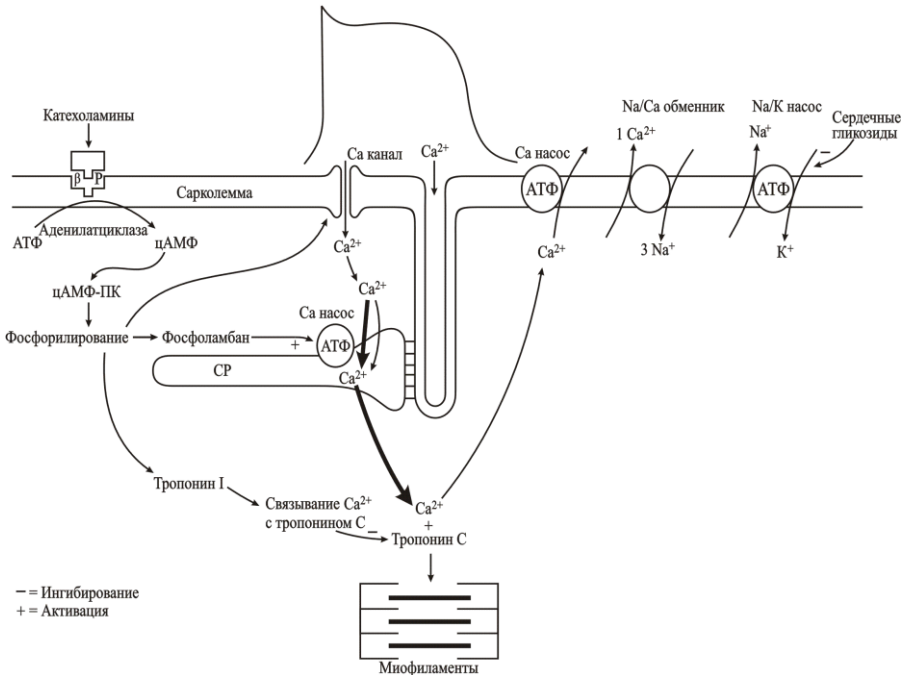


Рис. 2.14. Схема движения ионов кальция при электро-механическом сопряжении в сердечной мышце. Потенциал действия запускает поступление кальция из внеклеточной среды, затем Ca²⁺ вызывает освобождение Ca²⁺ из внутриклеточного депо - саркоплазматического ретикула. Свободный кальций саркоплазмы активирует сокращение миофиламентов (систола). Расслабление (диастола) наступает в результате захвата Ca²⁺ в саркоплазматический ретикулум, вытеснения внутриклеточного кальция Na⁺/Ca²⁺-обменником и Ca²⁺ насосом сарколеммы.

2.4.2. МЕХАНИЗМ СОКРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

В сердечной мышце сокращение запускается увеличением внутриклеточной концентрации Ca²⁺ - [Ca²⁺]_i, что позволяет поддерживать циклический процесс образования поперечных мостиков. При возбуждении концентрация Ca²⁺ в саркоплазме может повышаться от 10⁻⁷ М (уровень в покое) до 10⁻⁵ М.

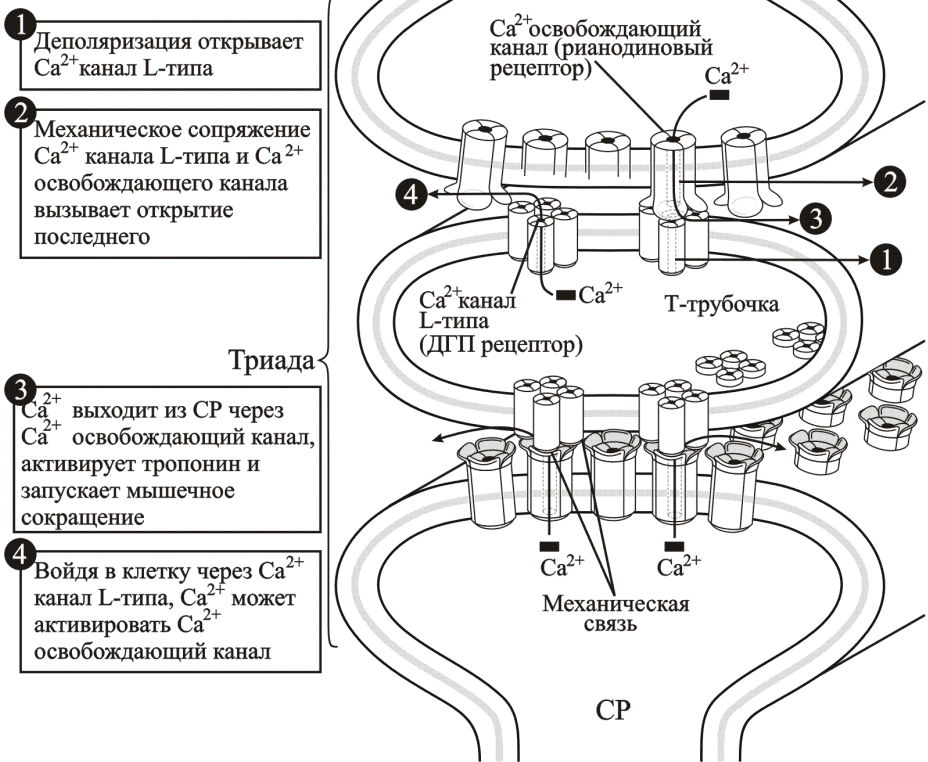


Рис. 2.15. Электро-механическое сопряжение в скелетной мышце

Затем концентрация Ca^{2+} начинает снижаться, что является сигналом к прекращению цикла образования поперечных мостиков и мышца начинает расслабляться

Необходимо подчеркнуть, что Ca^{2+} управляет сокращением через регуляторные белки, а не через прямое взаимодействие с сократительными белками. В отсутствие Ca^{2+} эти регуляторные белки блокируют взаимодействие актина и миозина и тормозят сокращение. Связывание Ca^{2+} с этими белками приводит к конформационным изменениям регуляторного комплекса белков, которые устраняют их блокирующее действие.

Сократительные белки превращают энергию гидролиза АТФ в механическую энергию. Процесс циклического образования поперечных мостиков (рис. 2.16.) можно разделить на 5 этапов. Вначале головка миозина прикрепляется к нити актина за счет выделения кинетической энергии от предыдущего цикла и после того, как актомиозиновый комплекс освободит аденозин-

дифосфат (АДФ). В отсутствие АТФ система будет находиться в “ригидном” состоянии неопределенно долго. В стадии ригидности головка миозина располагается под углом 45° по отношению к нитям актина и миозина.

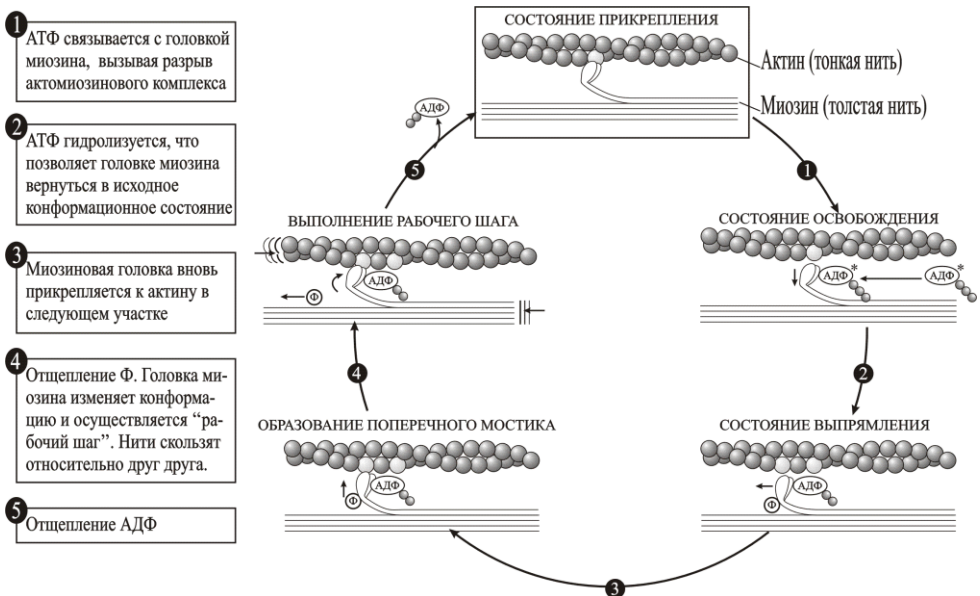


Рис. 2.16. Цикл образования поперечных мостиков в сердечной мышце.

Этап 1. Связывание АТФ. Связывание АТФ с тяжелой цепью головки миозина уменьшает сродство миозина к актину, что вызывает отсоединение миозина от нити актина. Если все поперечные мостики в мышце находятся в таком состоянии - мышца полностью расслаблена.

Этап 2. Гидролиз АТФ. Расщепление АТФ на АДФ и неорганический фосфат (P) происходит в головке миозина, продукты гидролиза остаются в миозине. В результате гидролиза головка миозина “распрямляется”, т.е. располагается перпендикулярно или под углом 90° относительно толстых и тонких нитей. Это движение приводит к тому, что кончик нити миозина продвигается на 11 нм вдоль нити актина и головка миозина оказывается против нового мономера актина. Если все поперечные мостики находятся в таком состоянии - мышца расслаблена.

Этап 3. Образование поперечного мостика. Выпрямленная головка миозина вновь связывается уже с другим фрагментом нити актина. Это связывание объясняется повышением сродства комплекса миозин-АДФ-фосфат к актину.

Этап 4. Отсоединение неорганического фосфата от миозина. Отсоединение фосфата от головки миозина обеспечивает конформационное изме-

нение головки, в результате которого головка миозина изгибается под углом 45^0 и проталкивает нить актина на расстояние 11 нм в направлении к хвостовой части нити миозина. Таким образом, нить актина продвигается вдоль миозина, вызывая укорочение мышцы.

Этап 5. Диссоциация АДФ. Отсоединение АДФ от миозина завершает цикл и актомиозиновый комплекс приходит в ригидное состояние. Головка миозина остается в положении под углом 45^0 по отношению к толстым и тонким филаментам. Без АДФ миозиновый комплекс остается связанным с актином до тех пор, пока не присоединит другую молекулу АТФ.

На каждый цикл образования поперечного мостика расходуется одна молекула АТФ. Следовательно, мышца должна ресинтезировать АТФ из АДФ по мере расходования АТФ. Наиболее доступный источник для ресинтеза АТФ - это фосфокреатин и гликоген. Сердечная мышца практически не отдыхает, поэтому в кардиомиоцитах очень большая плотность митохондрий, что обеспечивает поддержание высокого уровня окислительного фосфорилирования (синтеза АТФ).

В результате циклического образования и разрушения поперечных мостиков тонкие нити скользят между толстыми и мышца укорачивается.

Расслабление сердечной мышцы, то есть расхождение сократительных белков, определяется тремя процессами: 1) выводом Ca^{2+} во внеклеточную жидкость, 2) повторным захватом Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум и 3) отщеплением Ca^{2+} от комплекса Ca^{2+} /тропонин.

Выведение Ca^{2+} во внеклеточную жидкость. Как и в большинстве других клеток, удаление Ca^{2+} из кардиомиоцитов происходит двумя путями (рис. 2.14): 1) с помощью имеющегося в сарколемме $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника, который активируется при высоком уровне $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и 2) с помощью Ca^{2+} насоса поверхностной мембраны, который работает даже при низких уровнях $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Даже во время плато ПД из кардиомиоцитов выводится некоторое количество ионов Ca^{2+} . После возвращения мембранного потенциала к исходному, более негативному, уровню, процесс выведения Ca^{2+} достигает своего высшего уровня и $[\text{Ca}^{2+}]_i$ уменьшается. При стабильном состоянии (например, после нескольких ПД) весь Ca^{2+} , поступающий в саркоплазму через L-тип Ca^{2+} -каналов, должен быть удален.

Обратный захват Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум. Даже во время плато ПД некоторое количество Ca^{2+} , накопившегося в цитоплазме, поступает в саркоплазматический ретикулум с помощью Ca^{2+} -насоса. Важным регулятором активности Ca^{2+} -насоса в сердечной мышце является *фосфоламбан* - интегральный белок мембраны саркоплазматического ретикулума, имеющий один трансмембранный сегмент. В мембранах саркоплазматического ретикулума сердечной, гладкомышечной и медленно сокращающейся скелетной мышцы фосфоламбан представляет собой пентамер, способный функционировать и как ионный канал и как регулятор Ca^{2+} -каналов. Расщепление пентамера приводит к образованию мономеров фосфоламбана, гидро-

фильный цитоплазматический домен которых способен ингибировать Ca^{2+} -насос. Однако, фосфорилирование фосфоламбана любой из известных киназ устраняет ингибирующее действие фосфоламбана на Ca^{2+} -насос, что ускоряет поступление Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум. В конечном итоге, это приводит к увеличению скорости расслабления сердечной мышцы. Поэтому неудивительно, что у нокаутных мышей с дефицитом фосфоламбана, Ca^{2+} -насос не ингибируется и скорость расслабления мышцы увеличивается.

Фосфорилирование фосфоламбана протеинкиназой А хорошо объясняет тот факт, что агонисты β_1 -адренергических рецепторов (например, адреналин, действующий через протеинкиназу А), ускоряют расслабление сердечной мышцы.

Удаление Ca^{2+} от тропонина С. По мере того, как $[\text{Ca}]_i$ падает, ионы Ca^{2+} отщепляются от тропонина, что прекращает взаимодействие актина и миозина и мышца расслабляется. β_1 -адренергические агонисты ускоряют расслабление посредством фосфорилирования тропонина I, что, в свою очередь, увеличивает скорость отщепления Ca^{2+} от тропонина С.

Агенты, вызывающие положительные инотропные эффекты, повышают сократимость миокарда посредством увеличения $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Вещества, непосредственно влияющие на сократимость миокарда, могут изменять динамику сокращения сердца независимо от пред- и пост-нагрузки (см. главу 3.2). Такие вещества или факторы обладают одной общей способностью - изменять концентрацию внутриклеточного кальция - $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Если какой-либо фактор увеличивает сократимость миокарда - его называют *положительным инотропным* агентом, если уменьшает сократимость - *отрицательным инотропным* агентом.

Агенты, вызывающие положительные инотропные эффекты. Факторы, которые усиливают сокращение миокарда посредством увеличения $[\text{Ca}^{2+}]_i$, действуют двумя путями - либо открывают Ca^{2+} -каналы, блокируя Na-Ca обмен, либо блокируют Ca^{2+} насос плазматической мембраны.

1. *Адренергические агонисты.* Катехоламины (например, адреналин и норадреналин) действуют на β_1 -адренорецепторы, активируя α -субъединицу G_s -типа гетеротримерного G-белка. Активирование α -субъединицы приводит к двум эффектам. Во-первых, увеличивается уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и стимулируется протенкиназа А, что вызывает усиление сокращения и увеличение скорости расслабления миокарда (табл. 2.3.). Во-вторых, происходит открытие L-типа Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны, т.е. увеличивается вход Ca^{2+} во время прохождения ПД, увеличивается $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и сократимость усиливается.

2. *Сердечные гликозиды.* Производные дигиталиса способны ингибировать Na-K насос плазматической мембраны и, следовательно, повышать уровень внутриклеточного Na^+ ($[\text{Na}^+]_i$). В результате происходит замедление Na-Ca обмена, повышение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и увеличение сократимости. Недавние исследования выявили новый механизм действия сердечных гликозидов -

через увеличение проницаемости Na^+ -каналов плазматической мембраны для ионов Ca^{2+} .

3. *Высокая концентрация внеклеточного Ca^{2+} .* Повышенная концентрация внеклеточного Ca^{2+} $[\text{Ca}^{2+}]_o$ увеличивает $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и, следовательно, усиливает сокращение миокарда, двумя путями. Во-первых, она снижает уровень обмена внеклеточного Na^+ на внутриклеточный Ca^{2+} . Во-вторых, в этих условиях, при прохождении ПД, в кардиомиоциты поступает больше ионов Ca^{2+} через L-тип Ca^{2+} -каналов.

4. *Низкая концентрация внеклеточного Na^+ .* Уменьшение градиента Na^+ понижает уровень Na-Ca обмена, что приводит к увеличению $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и, как следствие, к усилению сокращения миокарда.

5. *Увеличенная частота сердечбиений.* При повышении частоты сердечных сокращений, увеличиваются запасы Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуле, что приводит к увеличению $[\text{Ca}]_i$ и к усилению сокращений.

Отрицательные инотропные агенты. Все факторы, которые уменьшают силу сокращения миокарда, снижают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} .

1. *Блокаторы Ca^{2+} -каналов.* Ингибиторы L-типа Ca^{2+} -каналов, такие как верапамил, дилтиазем и нифедипин - уменьшают количество Ca^{2+} , входящего в кардиомиоциты во время плато ПД. Таким образом, снижение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ приводит к ослаблению сокращения сердца.

2. *Низкая концентрация внеклеточного Ca^{2+} .* Снижение $[\text{Ca}^{2+}]_o$ понижает, в свою очередь, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ с помощью двух механизмов - или увеличивая выведение Ca^{2+} через Na-Ca обменник, или уменьшая вход Ca^{2+} через L-тип Ca^{2+} -каналов во время плато ПД.

3. *Высокая концентрация внеклеточного Na^+ .* Повышенное содержание внеклеточного Na^+ ($[\text{Na}^+]_o$) повышает уровень Na-Ca обмена, понижая, тем самым, $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

3. НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

Основной физиологической функцией сердца является нагнетание крови в сосудистую систему. Деятельность сердца как насоса представляет собой непрерывное чередование *периодов сокращения (систола)* и *расслабления (диастола)* предсердий и желудочков, происходящих в определенной последовательности.

Сердечный цикл – это совокупность механических и электрических событий в сердце, повторяющихся при каждом сердечбиении. Длительность сердечного цикла – это величина, обратная ЧСС, и определяется по формуле:

$$\text{Длительность (сек)} = \frac{60 \text{ с}}{\text{ЧСС уд/мин}}$$

Например, при средней частоте сердцебиений 75 ударов в минуту продолжительность сердечного цикла 0,8 с или 800 мс.

3.1. ФАЗОВАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА

Фазы сердечного цикла обусловлены открытием и закрытием сердечных клапанов. Сердечный насос, подобно помпе с реципрокно работающими клапанами, пребывает в двух состояниях – наполненном и опустошенном. В норме длительность сердечного цикла определяется работой пейсмекера – синоатриального узла, а электрические свойства проводящей системы и кардиомиоцитов влияют на относительную длительность сокращения и расслабления сердца.

Предсердия – это очень небольшие камеры сердца. Правое предсердие получает дезоксигенированную венозную кровь из нижней и верхней полых вен. Левое предсердие получает оксигенированную в легких кровь из легочного круга кровообращения. Оба предсердия работают, скорее всего, как пассивные резервуары крови, а не как насосы. Однако они способны сокращаться и увеличивать наполнение желудочков и сердечный выброс, хотя и в небольшой степени.

Сердечный цикл подразделяют на фазы, однако это деление условно, т.к. все зависит от того, какие события берутся за основу. Если рассматривать сердечный цикл с точки зрения работы клапанов, то можно выделить 4 основные фазы.

1. *Фаза наполнения сердца кровью.* В этот момент внутренние - створчатые - клапаны открыты, а внешние - полулунные - закрыты.
2. *Изоволюметрическое сокращение.* Все клапаны закрыты, кровь никуда не движется.
3. *Фаза изгнания крови из сердца.* Наружные (полулунные) клапаны открыты, а внутренние (створчатые) - закрыты.
4. *Изоволюметрическое расслабление.*

Необходимо отметить, что и в правом и в левом сердце последовательность событий одна и та же (рис. 3.18.). Таким образом, *сердечный цикл представляет собой чередование систолы* (объединяющей 2 и 3 фазы) *или сокращения желудочков, и диастолы* (объединяющей 1 и 4 фазы) *- расслабления желудочков.* При частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту (то есть длительности одного сердечного цикла 0,8 с = 800 мс), систола желу-

дочков длится примерно 0,3 с или 300 мс, а диастола - 0,5 с или 500 мс. При увеличении частоты сердечных сокращений и, следовательно, уменьшении длительности одного сердечного цикла, наблюдается большее укорочение диастолы, в то время как систола изменяется в меньшей степени.

Таблица 3.4. События сердечного цикла

Положение клапанов	Состояние камер сердца	Фазы	
Атриовентрикулярные клапаны – трехстворчатый и митральный – открыты	Быстрое заполнение желудочков кровью.	1	Диастола
	Медленное заполнение желудочков.	1	Диастола
	Сокращение предсердий, дополнительное заполнение желудочков.	1	Диастола
Атриовентрикулярные клапаны закрыты	Изоволюметрическое сокращение желудочков (все клапаны закрыты).	2	Систола
Полулунные клапаны – легочный и аортальный - открыты	Быстрое изгнание крови из желудочков (быстрое укорочение мышцы). Медленное изгнание крови (медленное укорочение мышцы).	3	Систола
		3	Систола
Полулунные клапаны закрыты	Изоволюметрическое расслабление желудочков (все клапаны закрыты).	4	Диастола
Открытие атриовентрикулярных клапанов			

В таблице отражены ключевые события сердечного цикла и соответствующее им положение клапанов.

Изменения объема и давления крови в желудочках в соответствии с фазами сердечного цикла. На рис. 3.18. показаны изменения давления и объема крови в желудочках, наблюдаемые в различные фазы сердечного цикла отдельно в правом и левом сердце. Четыре вертикальные линии отделяют четыре фазы сердечного цикла (см. табл. 3.4.), которые заканчиваются при определенном положении клапанов:

- . Атриовентрикулярные клапаны закрываются и заканчивают фазу 1.
- . Полулунные клапаны открываются и заканчивают фазу 2.
- . Полулунные клапаны закрываются и заканчивают фазу 3.
- . Атриовентрикулярные клапаны открываются и заканчивают фазу 4.

Форма кривых изменения давления в правом сердце (рис. 3.18) и в левом сердце одинакова. В обоих случаях кривые начинаются с середины фазы 1 - то есть к концу диастолы.

СОКРАЩЕНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

СОКРАЩЕНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

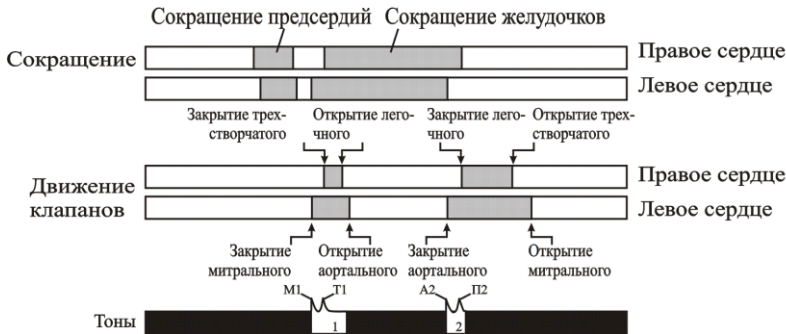
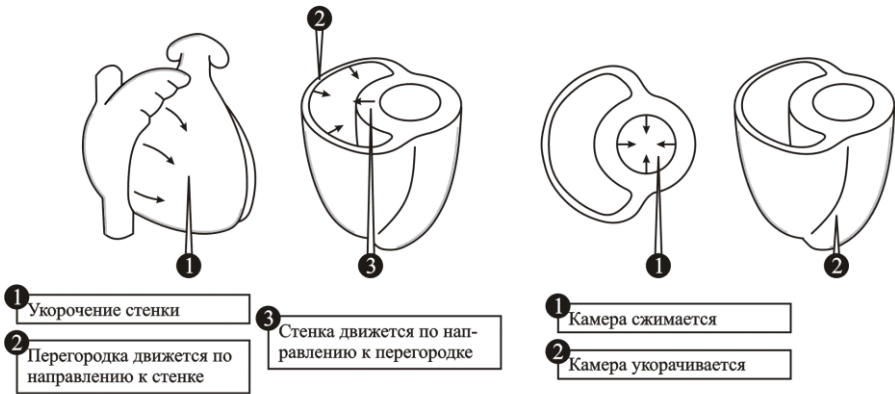


Рис. 3. 17. Сопоставление временного хода сокращения правого и левого желудочков.

Необходимо отметить, что изменения объема левого и правого желудочков также идентичны, поскольку их сердечный или систолический выброс фактически одинаков. Для большей иллюстративности разберем события, происходящие в левом желудочке (рис. 3.18.).

Период медленного наполнения (середина фазы 1). В течение этого периода митральный клапан открыт, однако поток крови из левого предсердия в левый желудочек еще невелик; объем желудочка медленно увеличивается и достигает плато. Давление в левом предсердии и в левом желудочке, обусловленное давлением в легочных венах, медленно нарастает. Давление в предсердии нарастает параллельно давлению в желудочках, хотя и остается чуть выше, т.к. атриовентрикулярный клапан широко открыт и поток крови между двумя камерами минимален.

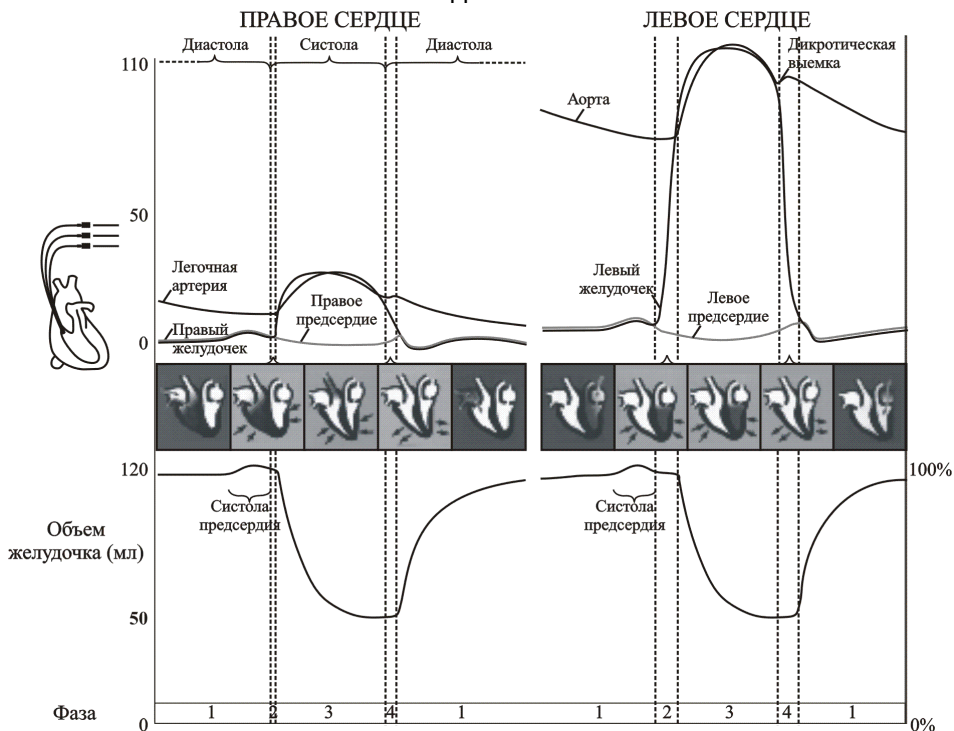


Рис. 3.18. Изменение давления и объемов желудочка во время сердечного цикла.

В конце этой фазы на кривой ЭКГ возникает зубец Р, который соответствует возбуждению предсердий.

Систола предсердий (конец фазы 1). Сразу после появления на ЭКГ зубца Р предсердия сокращаются и кровь поступает в левый желудочек. Количество поступающей в желудочек крови широко варьирует. В спокойном состоянии количество крови, поступающей в левый желудочек при сокращении предсердия, не превышает 20% от последующего ударного объема. При выполнении физических упражнений эта цифра увеличивается до 40%. Сокращение предсердий вызывает повышение внутрипредсердного давления от 0 (в диастоле) до 5-8 мм рт. ст. С окончанием систолы предсердий заканчивается и диастола желудочков.

Изоволюметрическое сокращение (фаза 2). Во время деполяризации желудочков на ЭКГ появляется комплекс QRS, т.е. начинается систола. Желудочек сокращается и очень скоро давление в желудочке становится больше, чем в предсердии, в результате чего митральный клапан закрывается. Аортальный клапан пока также закрыт. Таким образом, желудочек сокращается, в то время как, и митральный и аортальный клапаны остаются закрытыми. Давление крови в левом желудочке составляет 60-70 мм рт. ст., а в правом не

превышает 25-30 мм рт. ст. Поскольку кровь никуда не движется и объем желудочка остается неизменным, это сокращение называли изоволюметрическим. Давление в левом желудочке быстро повышается и в какой-то момент превышает давление в аорте, в результате чего *аортальный клапан открывается*.

Изгнание крови (фаза 3). После открытия аортального клапана начинается фаза изгнания крови. В ходе первого периода фазы 3 - *быстрого изгнания* - давление в желудочках продолжает увеличиваться, что сопровождается быстрым повышением аортального давления. По мере того, как кровь выходит в аорту, объем желудочка резко уменьшается. Давление в аорте продолжает повышаться и вскоре превышает давление в желудочке - створки полулунного клапана захлопываются. В конце фазы 3 - *медленного изгнания крови* - объем желудочка уменьшается гораздо медленнее, давление в желудочках и аорте падает. На протяжении фазы 3 сердце выбрасывает в аорту примерно 70 мл крови и 50 мл остается в желудочке.

Изоволюметрическое расслабление (фаза 4). В конце фазы изгнания поток крови через аортальный клапан резко снижается и направление кровотока меняется на противоположное (так называемый ретроградный поток). В этот момент аортальный клапан закрывается и начинается диастола сердца. Направление кровотока в аорте снова меняется, т.к. кровь, ударившись о закрытый аортальный клапан, опять устремляется в аорту. Это вызывает появление на кривой артериального пульса *инцизуры* («выемки или вырезки») и затем *дикротической волны* (от греческого *dikrotos* - «двойной удар»). Поскольку в этот период все клапаны закрыты и кровь в левый желудочек не поступает, его называли периодом изоволюметрического расслабления. Давление в левом желудочке быстро падает до 0 мм рт.ст.

Период быстрого наполнения желудочков (начало фазы 1). Когда давление в левом желудочке становится ниже, чем давление в левом предсердии (рис. 3.18.), открывается митральный клапан. Сразу после этого объем левого желудочка начинает быстро увеличиваться. В этот период быстрого наполнения желудочков, митральный клапан широко открыт, поэтому давление в предсердии и в желудочке развиваются параллельно. Затем следует период медленного наполнения, с которого мы и начали описание сердечного цикла. Таким образом, диастола включает в себя период медленного и быстрого наполнения желудочков. Как мы уже отмечали выше, при увеличении частоты сердцебиений продолжительность диастолы снижается, в первую очередь, за счет укорочения периода медленного наполнения.

Значение сокращения предсердий для нормального функционирования сердца. Особое значение нормальной деятельности предсердий становится очевидным тогда, когда их функция нарушается, например, у больных с *фибрилляцией предсердий*, то есть аритмией предсердий. При такой патологии электрическая активность предсердий имеет хаотичный характер, частота возникновения импульсов достигает 500 импульсов в секунду, что мешает

координированной работе предсердий. В результате фибрилляции в предсердиях наблюдаются “червеобразные” сокращения. У людей, имеющих здоровое в остальных отношениях сердце, утрата сократительных функций предсердий может и не давать, в условиях покоя, каких-либо симптомов. Однако, если у человека имеются какие-либо патологии миокарда (ишемическая болезнь сердца, длительная гипертензия или стеноз митрального клапана), или патологии других органов (например, хроническая эмфизема), то утрата предсердиями своих сократительных функций приведет к значительному снижению сердечного выброса. У таких людей развивается сердечная недостаточность, может возникнуть потеря сознания, т.к. артериальное давление снижается настолько, что страдает кровоснабжение периферических тканей.

Правое предсердие сокращается раньше левого, а правый желудочек - позже левого. В предыдущих главах мы упоминали о том, что события в правом и левом сердце происходят практически одновременно, однако временной ход этих событий слегка различается (рис. 3.17.). Поскольку синоатриальный узел расположен в правом предсердии, сокращение предсердий начинается и заканчивается в правом предсердии немного раньше, чем в левом. Сокращение желудочков начинается чуть раньше с левой стороны, поэтому митральный клапан (M_1) закрывается раньше, чем трехстворчатый (T_1). Однако это временное различие настолько невелико, что оно не вызывает какого-либо слышимого раздвоения или расщепления первого тона (рис. 3.17. внизу). С другой стороны, у правого желудочка период изоволюметрического расслабления более короткий, поскольку ему не нужно развивать большое давление для выталкивания крови в легочный круг. Поэтому клапан легочной артерии (пульмональный – P_2) открывается немного раньше, чем аортальный (A_2), закрывающийся первым, а затем закрывается клапан легочной артерии (P_2). Такое небольшое различие в динамике работы во втором тоне также не прослушивается (рис. 3.17. внизу) Выход крови из правого желудочка длится немного дольше, чем из левого.

3.2. ГИПЕРТРОФИЯ СЕРДЦА

Гипертрофия- это увеличение мышечной массы сердца, вызванное повышенной нагрузкой. Механические изменения в сердце могут вызываться как нагрузкой объемом, так и нагрузкой при повышении давления крови. Нагрузка объемом - это, по сути дела, избыточное поступление крови в сердце или *преднагрузка*. Например, наличие крупного артерио-венозного шунта может вызвать *гипертрофию* как правого, так и левого сердца. Увеличение преднагрузки приведет к увеличению ударного объема, что повысит сердечный выброс. Нагрузка вследствие повышения давления крови является следствием увеличения давления в кровеносном русле и называется *постнагруз-*

кой. Для левого сердца постнагрузка означает повышение системного артериального давления, то есть, гипертензию. Увеличенное давление в аорте приведет к снижению ударного объема. Однако, благодаря наличию компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений, сердечный выброс остается, как правило, нормальным.

Факторы, вызывающие гипертрофию. К агентам, которые непосредственно принимают участие в развитии *гипертрофии*, можно отнести сердечные *пептиды* - миотрофин и кардиотрофин, а также *катехоламины*, *ангиотензин II*, *эндотелин I*, *инсулин-зависимый фактор роста -II*, *трансформирующий фактор роста- β* и *интерлейкин-1*. Катехоламины и ангиотензин II активируют MAP киназный каскад, то есть активируют митоген-активирующую протеин (mitogen-activated protein) киназу, которая является первой в каскаде последовательных активаций протеин киназ, в результате чего сигнал передается непосредственно на клеточное ядро.

Кальций. Увеличение $[Ca]_i$ может также запускать процесс гипертрофии. Первоначальное увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} может являться следствием хронической нагрузки объемом или давлением. При тяжелой работе в нормальном сердце $[Ca]_i$ также повышается. Повышенная $[Ca]_i$ активирует кальциневрин (calcineurin) - Ca^{2+} -зависимую фосфатазу. Кальциневрин дефосфорилирует фактор транскрипции, после чего тот может проникнуть в ядро и активировать ген, отвечающий за гипертрофию. Интересно, что у мышей, которым вводили активированный кальциневрин, развивалась гипертрофия сердца и сердечная недостаточность.

Механические факторы. Механическое растяжение способно активировать экспрессию специфических генов. Механическим “сенсором”, запускающим сердечную гипертрофию, является специфический мышечный белок MLP (мышечный LIM протеин), являющийся частью цитоскелета миокарда. Растяжение запускает каскад фосфорилирования протеинкиназ, конечным этапом которого является активация фактора транскрипции, регулирующего экспрессию соответствующих генов в кардиомиоците.

Почему же гипертрофированная мышца сердца не так “хороша”, как нормальная? Хотя гипертрофированный миокард и способен выполнять большую, чем нормальный миокард, работу, он обладает пониженной сократимостью. Возможно, объяснение кроется в изменениях механизма временного увеличения $[Ca]_i$ во время прохождения ПД и экспрессии сократительных белков, особенно миозина.

Клеточные механизмы сердечной недостаточности. В развитых странах сердечная недостаточность является одной из основных причин госпитализации людей в возрасте 65 лет и старше, и занимает первое место среди факторов, вызывающих смерть. Люди, чье сердце не может обеспечить адекватный сердечный выброс крови, часто задыхаются, т.к. у них происходит застой крови в малом круге кровообращения, и образуются отеки на лодыжках, так как вследствие застоя крови в большом круге кровообращения у них

усиливается фильтрация в капиллярах. На клеточном уровне, сниженная сократимость при сердечной гипертрофии отражает изменения механизма временного увеличения $[Ca]_i$ и экспрессии сократительных белков.

Изменение $[Ca]_i$ свидетельствует об изменении свойств L-типа Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны или освобождающих Ca^{2+} -каналов в мембране саркоплазматического ретикулума. В моделях гипертрофии и сердечной недостаточности у животных, обусловленных гипертензией, было показано ухудшение способности L-типа Ca^{2+} -каналов активировать Ca^{2+} -вызванное освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. В разобщении этого комплекса, по-видимому, играет роль нарушение citoархитектуры гипертрофированной клетки и, следовательно, изменение пространственного расположения L-типа Ca^{2+} -каналов и каналов саркоплазматического ретикулума относительно друг друга.

Изменения в экспрессии сократительных белков могут быть причиной изменения сократимости сердечной мышцы. В сердце найдены две изоформы тяжелых цепей миозина (myosin heavy chain - МНС) - α МНС и β МНС. Скорость укорочения мышцы увеличивается при относительно большей экспрессии α МНС. Было показано, что при сердечной недостаточности уровень мРНК, отвечающей за синтез α МНС, снижалось (от общего уровня мРНК для МНС) с 35% до 2%.

Интересной моделью сердечной недостаточности у животных являются нокаутные мыши (knockout - вырезать, выбить; то есть мыши с "вырезанным" геном), полностью лишённые гена, кодирующего синтез мышечного LIM протеина- MLP. У этих мышей наблюдалось такое же нарушение архитектуры цитоскелета, как и при сердечной недостаточности. Кроме того, у таких мышей развивалась кардиомиопатия. Хотя не все люди с сердечной недостаточностью имеют дефицит мышечного LIM протеина, эксперименты с мышами позволяют предположить, что система MLP играет определенную роль в развитии определенных форм кардиомиопатии.

4.ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

При возбуждении и реполяризации сердца возникает электрическое поле, которое можно зарегистрировать на поверхности тела. При этом между различными точками тела создается разность потенциалов, изменяющаяся в соответствии с колебаниями величины и направления этого электрического поля. *Кривая изменений разности потенциалов во времени называется электрокардиограммой (ЭКГ).* Таким образом, ЭКГ отражает *возбуждение сердца, но не его сокращение.*

Поскольку амплитуда потенциалов, непосредственно записываемых с поверхности тела, может быть меньше 1 мВ, во все имеющиеся в продаже электрокардиографы вмонтированы электронные усилители.

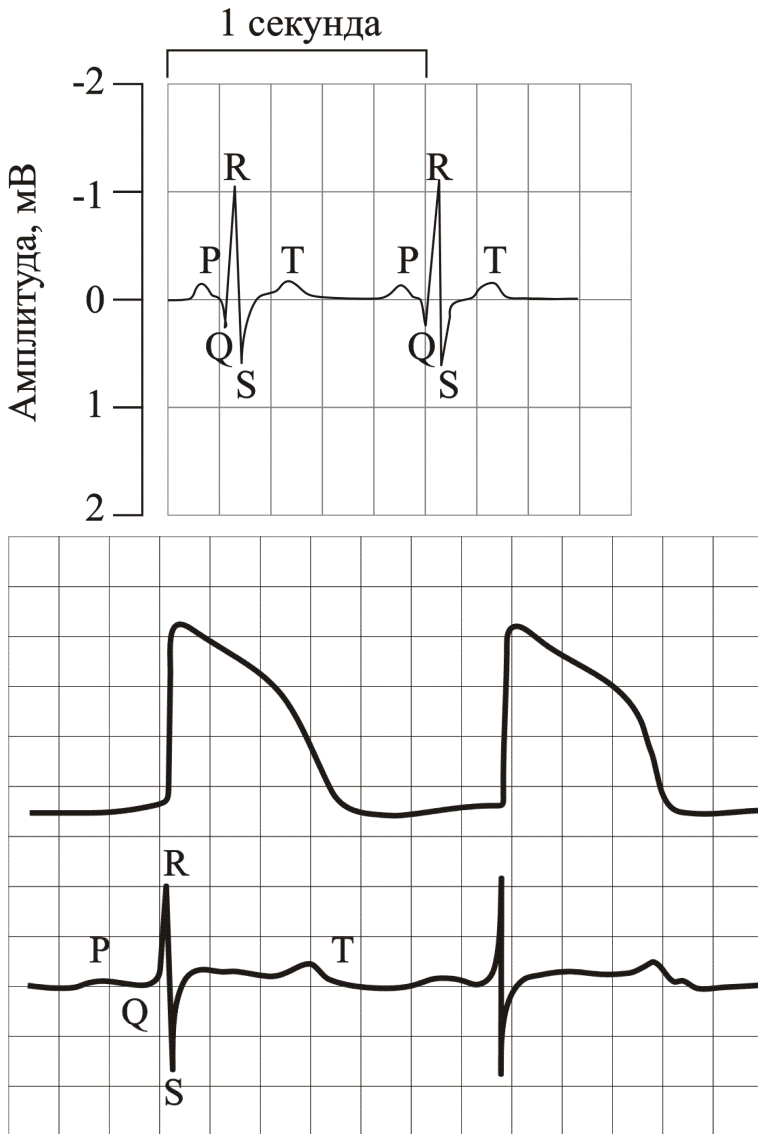


Рис. 4.19. Нормальная ЭКГ человека, синхронная запись потенциала действия мышцы желудочка и ЭКГ.

Все электрокардиографы имеют блок калибровки: калибровочный сигнал величиной 1 мВ должен вызывать отклонение пера на 1 см.

Форма кривой ЭКГ и обозначение ее компонентов. На рис. 4.19. показана ЭКГ, зарегистрированная при помощи электродов, наложенных на правую руку и левую ногу.

На ней видны как *положительные*, так и *отрицательные* колебания (*зубцы*), обозначаемые латинскими буквами от Р до Т.

Любые *положительные* зубцы QRS-комплекса обозначают как R-зубцы; что же касается *отрицательных* зубцов этого комплекса, то, если такой зубец предшествует R-зубцу, он называется Q-зубцом, а если следует за ним - S-зубцом. Р- и Т-зубцы могут быть как положительными, так и отрицательными. Расстояние между двумя зубцами называют *сегментом* (например, сегмент PQ-промежуток между концом зубца Р и началом комплекса QRS). Термином *интервал* обозначают совокупность зубца и сегмента (интервал PQ равен расстоянию между началом зубца Р и началом комплекса QRS). Интервал RR, соответствующий расстоянию между вершинами соседних RR-зубцов, равен длительности одного сердечного цикла и обратно пропорционален частоте сокращений сердца.

Соотношение между ЭКГ и процессом возбуждения сердца. Прежде чем разбирать происхождение ЭКГ, следует в общих чертах рассмотреть значение ее зубцов. На кривой ЭКГ можно выделить *предсердный и желудочковый комплексы*. Предсердный комплекс начинается с зубца Р, соответствующего распространению возбуждения по обоим предсердиям. Далее следует *сегмент PQ*, в течение которого все отделы предсердий охвачены возбуждением. Реполяризация предсердий совпадает с началом желудочкового комплекса - участка кривой от начала зубца Q до конца зубца Т. QRS-комплекс отражает распространение возбуждения по желудочкам, а зубец Т - их реполяризацию. *Сегмент ST*, подобно сегменту PQ предсердного комплекса, соответствует возбужденному состоянию всех отделов желудочков. В некоторых случаях после зубца Т записывается зубец U; возможно, этот зубец отражает реполяризацию конечных ветвей проводящей системы.

Показатели ЭКГ в норме. Интервал PQ, соответствующий времени от начала возбуждения предсердий до начала возбуждения желудочков, в норме должен быть короче 0,2 с. Увеличение этого интервала указывает на замедление проводимости в атриовентрикулярном узле или в пучке Гиса. Увеличение длительности комплекса QRS более 0,12 с служит признаком нарушения внутрижелудочкового проведения. *Длительность интервала QT* зависит от частоты сокращений сердца. Так, при ускорении ритма сердца от 40 до 180 интервал QT укорачивается от 0,5 до 0,2 с. Значения амплитуды зубцов ЭКГ примерно следующие: Р = 0-3 мВ; Q < 1/4 R; R = 6-16 мВ; Т = от 1/6 до 2/3 R.

Отведения ЭКГ. Различают биполярные и униполярные отведения. Для получения униполярного отведения накладывают активный электрод на какую-либо точку поверхности тела и регистрируют изменение потенциала под этим электродом по отношению к так называемому индифферентному электроду. Можно считать, что референтный электрод помещен в «нулевой точке» диполя, т.е. между положительным и отрицательным полюсами. Рассмотрим отведения, наиболее часто используемые в клинике.

Отведения от конечностей. Биполярные: стандартные отведения Эйнтховена (I, II, III). Униполярные: усиленные отведения по Гольдбергеру (aVR, aVL, aVF).

Грудные отведения. Биполярные: отведения по Нэбу (D, A, I), образующие так называемый малый грудной треугольник. Униполярные: прекардиальные отведения по Вильсону (V1-V6).

Треугольник Эйнтховена. При биполярных отведениях по Эйнтховену конечности играют роль проводников, поэтому точки, от которых отводят потенциалы, фактически расположены в местах соединения конечностей с туловищем. Таких точек три: они почти совпадают с вершинами равностороннего треугольника, стороны которого представляют собой оси отведения. Амплитуда зубцов ЭКГ в трех стандартных отведениях отражает величину проекции фронтальной векторной петли на оси этих отведений.

Униполярные отведения от конечностей по Гольдбергеру. При этих отведениях регистрируют разность потенциалов между электродом, наложенным на конечность, и индифферентным электродом, представляющим собой объединенный электрод от двух других конечностей. Ось отведения aVR представляет собой биссектрису угла между стандартными отведениями I и II. Оси отведения aVL и aVF являются биссектрисами двух других углов треугольника Эйнтховена. Обозначения этих отведений происходят от терминологии, не имеющей в настоящее время большой популярности: V произошло от слова "voltage" (вольтаж) (по отношению к индифферентному электроду), а L, R и F обозначают соответственно левую (Left) и правую (Right) руку и левую ногу (Foot); "a"-это первая буква слова "augmented" (усиленный), так как при отведениях по Гольдбергеру регистрируются увеличенные по амплитуде потенциалы.

Униполярные или однополюсные отведения. Отведения от конечностей, которые мы только что рассмотрели, отражают в основном проекции векторной петли на фронтальную плоскость. Что же касается униполярных отведений по Вильсону, то по ним можно судить главным образом о проекции интегрального вектора на горизонтальную плоскость. При снятии этих отведений индифферентный электрод получают путем объединения трех отведений от конечностей, а активный помещают на определенные участки грудной клетки в области сердца. Положительное отклонение регистрируется, когда проекция моментного вектора на соответствующую ось направлена к активному электроду; в противном случае отклонение будет отрицательным. Следовательно,

начало отрицательного отклонения соответствует тому моменту, когда вектор меняет свое направление: до этого момента он был направлен к активному электроду, после - от него. Этот момент имеет особое диагностическое значение, так как по нему можно судить о замедлении проведения возбуждения (нарушенной проводимости) в определенных участках сердца.

Использование ЭКГ в диагностике. ЭКГ имеет чрезвычайно важное значение в клинической кардиологии, так как это исследование позволяет распознать нарушения возбуждения сердца, являющиеся причиной или следствием его поражения. По обычным кривым ЭКГ врач может судить о следующих проявлениях деятельности сердца и его патологических состояниях.

Частота сокращений сердца. Можно определить нормальную частоту (60-90 ударов в 1 мин в покое), тахикардию (более 90 ударов в 1 мин) или брадикардию (менее 60 ударов в 1 мин). *Локализация очага возбуждения.* Можно установить, расположен ли ведущий пейсмейкер в синусном узле, предсердиях, атриовентрикулярном узле, правом или левом желудочке. *Нарушения ритма сердца.* ЭКГ дает возможность распознать различные виды аритмий (синусовая аритмия, предсердные и желудочковые экстрасистолы, трепетание и фибрилляция) и выявить их источник. *Нарушения проведения.* Можно определить степень и локализацию блокады или задержки проведения (например, при синоатриальной или атриовентрикулярной блокаде, блокаде правой или левой ножки пучка Гиса или их ветвей либо при комбинированных блокадах). *Направление электрической оси сердца.* Направление электрической оси сердца отражает его анатомическое расположение, а при патологии указывает на нарушение распространения возбуждения (гипертрофия одного из отделов сердца, блокада ножки пучка Гиса и т. п.). *Влияние различных внешних факторов на сердце.* На ЭКГ отражаются влияния вегетативных нервов, гормональные и обменные нарушения, сдвиги в концентрациях электролитов, действие ядов, лекарств (например, наперстянки) и т. д.

Поражения сердца. Существуют электрокардиографические симптомы недостаточности коронарного кровообращения, снабжения сердца кислородом, воспалительных заболеваний сердца, поражений сердца при общих патологических состояниях и травмах, при врожденных или приобретенных пороках сердца и т. п. *Инфаркт миокарда* (полное нарушение кровоснабжения какого-либо участка сердца). По ЭКГ можно судить о локализации, обширности и динамике инфаркта.

Следует, однако, помнить, что отклонения ЭКГ от нормы, за исключением некоторых типичных признаков нарушения возбуждения и проведения, дают возможность только предположить наличие патологии. О том, является ли ЭКГ нормальной или патологической, часто можно судить лишь на основании общей клинической картины, и окончательное решение о причине тех или иных нарушений ни в коем случае нельзя принимать исходя только из ЭКГ.

Некоторые патологические типы ЭКГ. Разберем на примере нескольких типичных кривых, как отражаются на ЭКГ нарушения ритма и проводимости. За исключением особо оговоренных случаев, везде будут представлены кривые, записанные при стандартном отведении II.

Синусный ритм. Для того чтобы иметь возможность судить о патологических изменениях, рассмотрим сначала нормальную ЭКГ (рис. 4.20.). Пейсмекер расположен в синоатриальном узле; QRS-комплексу предшествует нормальный зубец Р. На рис. 4.20. А над ЭКГ изображена схема возбуждения сердца, оказавшаяся довольно удобной для описания нарушений ритма или проведения. В направлении сверху вниз на схеме изображена последовательность охвата возбуждением сердца, а по горизонтальной оси отложена длительность абсолютной рефрактерности предсердий и желудочков.

Ритмы, возникающие в атриовентрикулярном узле (рис. 4.20. Б). При таких ритмах импульсы из источника, расположенного в области атриовентрикулярного узла, поступают как в желудочки, так и в предсердия. При этом импульсы могут проникать и в синоатриальный узел. Поскольку возбуждение распространяется по предсердиям ретроградно, зубец Р в таких случаях отрицателен, а комплекс QRS не изменен, так как внутрижелудочковое проведение не нарушено. В зависимости от временных соотношений между ретроградным возбуждением предсердий и возбуждением желудочков отрицательный зубец Р может предшествовать комплексу QRS (рис. 4.20, Б 1), сливаться с ним (рис. 4.20, Б 2) или следовать за ним (рис. 4.20, Б 3). В этих случаях говорят соответственно о ритме из верхнего, среднего или нижнего отдела атриовентрикулярного соединения, хотя эти термины не совсем точны.

Ритмы, возникающие в желудочке (рис. 4.20, В). Движение возбуждения из эктопического внутрижелудочкового очага может идти разными путями в зависимости от местонахождения этого очага и от того, в какой момент и где именно возбуждение проникает в проводящую систему. Поскольку скорость проведения в миокарде меньше, чем в проводящей системе, длительность распространения возбуждения в таких случаях обычно увеличена. Ненормальное проведение импульса приводит к деформации комплекса QRS.

Экстрасистолы. Внеочередные сокращения, временно нарушающие ритм сердца, называются *экстрасистолами*. Они могут быть по происхождению как *предсердными* (из синоатриального узла, предсердий или атриовентрикулярного соединения), так и *желудочковыми*. В простейшем случае экстрасистолы возникают в промежутке между двумя нормальными сокращениями и не влияют на них; такие экстрасистолы называют *интерполированными*. Интерполированные экстрасистолы встречаются крайне редко, так как они могут возникать лишь при достаточно медленном исходном ритме, когда интервал между сокращениями продолжительнее одиночного цикла возбуждения. Такие экстрасистолы всегда исходят из желудочков, поскольку возбуждение из желудочкового очага не может распространяться

по проводящей системе, находящейся в фазе рефрактерности предыдущего цикла, переходить на предсердия и нарушать синусный ритм.

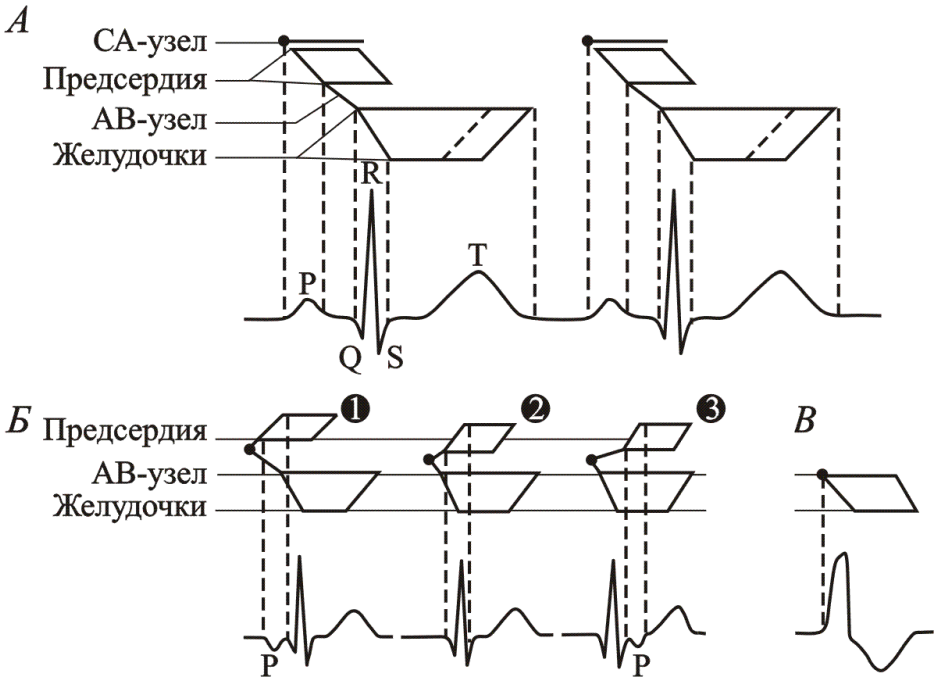


Рис 4.20. А. Схема нормального распространения возбуждения по сердцу. Сверху вниз изображена последовательность охвата возбуждением различных отделов: интервалы времени отложены по горизонтальной оси. Абсолютные периоды рефрактерности для предсердий (П) и желудочков (Ж) указаны по оси абсцисс. САУ - импульсы из синоатриального узла. Б. (1-3). Импульс возникает в различных отделах атриовентрикулярного соединения (АВУ); предсердия возбуждаются ретроградно (зубец Р отрицателен); 2 - возбуждение предсердий совпадает с комплексом QRS. В. Если возбуждение возникает в желудочках, то оно распространяется медленно и комплекс QRS резко деформирован. При этом возможно обратное проведение возбуждения в предсердия.

Если желудочковые экстрасистолы возникают на фоне более высокой частоты сокращений сердца, то они, как правило, сопровождаются так называемыми *компенсаторными паузами*. Это связано с тем, что очередной импульс из синоатриального узла поступает к желудочкам, когда они еще находятся в

фазе абсолютной рефрактерности экстрасистолического возбуждения, из-за чего импульс не может их активировать.

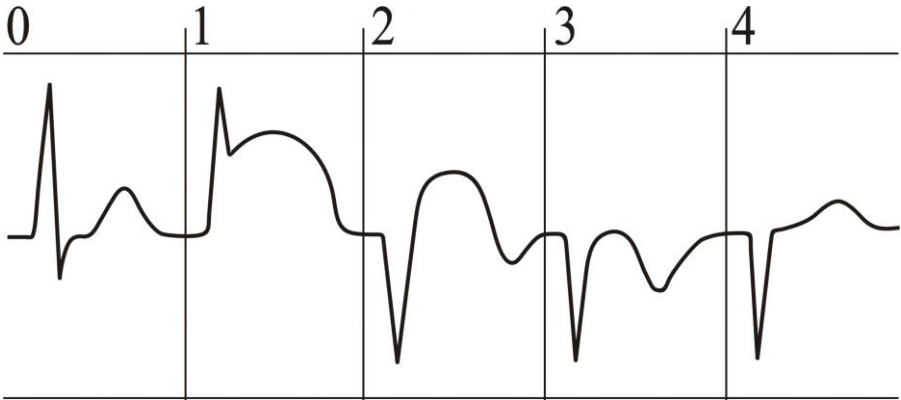


Рис. 4.21. Динамика ЭКГ при инфаркте миокарда. В качестве примера приведено отведение V₃ по Вильсону при инфаркте передней стенки. 0- нормальная ЭКГ до инфаркта. 1 -острая стадия инфаркта (первые часы); 2- подострая стадия (от нескольких часов до нескольких суток); 3-поздняя стадия (от нескольких суток до нескольких недель); 4-постинфарктные изменения (спустя месяцы и годы после инфаркта).

К моменту прихода следующего импульса желудочки уже находятся в состоянии покоя, поэтому первое постэкстрасистолическое сокращение следует в нормальном ритме. Промежуток времени между последним нормальным сокращением и первым постэкстрасистолическим равен двум интервалам RR, однако, когда наджелудочковые или желудочковые экстрасистолы проникают в синоатриальный узел, наблюдается сдвиг по фазе исходного ритма. Этот сдвиг связан с тем, что возбуждение, ретроградно прошедшее в синоатриальный узел, прерывает диастолическую деполяризацию в его клетках, вызывая новый импульс.

Нарушения атриовентрикулярного проведения. При *полной атриовентрикулярной блокаде* предсердия и желудочки сокращаются независимо друг от друга - предсердия в синусном ритме, а желудочки - в более медленном ритме пейсмекера третьего порядка. Если водитель ритма желудочков при этом локализован в пучке Гиса, то распространение возбуждения по нему не нарушается и форма QRS-комплекса не искажается. При *неполной атриовентрикулярной блокаде* импульсы от предсердий периодически не проводятся на желудочки; например, к желудочкам может проходить только каждый вто-

рой (блокада 2:1) или каждый третий (блокада 3:1) импульс из синоатриального узла. В некоторых случаях интервал PQ постепенно увеличивается, и, наконец, наблюдается выпадение QRS-комплекса; затем вся эта последовательность повторяется (*периоды Самойлова-Венкебаха*). Подобные нарушения атриовентрикулярной проводимости легко могут быть получены в эксперименте при воздействиях, снижающих потенциал покоя (увеличение содержания K^+ , гипоксия и т.д.).

Изменения сегмента ST и зубца T. При повреждениях миокарда, связанных с гипоксией или другими факторами, в одиночных волокнах миокарда, прежде всего, снижается уровень плато потенциала действия и лишь затем, наступает существенное уменьшение потенциала покоя. На ЭКГ эти изменения проявляются во время фазы реполяризации: зубец T уплощается или становится отрицательным, а сегмент ST смещается вверх или вниз от изолинии. В случае прекращения кровообращения в одной из коронарных артерий (*инфаркт миокарда*) формируется участок омертвевшей ткани, о расположении которого можно судить, анализируя одновременно несколько отведений (в частности, грудных). Следует помнить, что ЭКГ при инфаркте претерпевает значительные изменения во времени (рис. 4.20.). Для ранней стадии инфаркта характерен “монофазный” желудочковый комплекс, обусловленный подъемом сегмента ST. После того как пораженный участок отграничивается от неповрежденной ткани, монофазный комплекс перестает регистрироваться.

Острый *инфаркт миокарда* начинается с нарушения кровообращения в коронарной артерии, вызванного или сужением просвета сосуда или его закупоркой. Область миокарда, которую данная артерия снабжала кровью, лишается кислорода и, если кровообращение не восстановится, клетки миокарда умирают. На начальных стадиях заболевания такие клетки электрически активны, но функция их нарушена, что вызывает характерные изменения на ЭКГ. Нарушения кровоснабжения имеют локальный характер, поэтому патологические изменения касаются небольшого участка сердечной мышцы, и врачу нужно проанализировать ЭКГ во всех отведениях, чтобы найти такое, где эти изменения будут заметны.

Самым первым изменением электрической активности, указывающим на острый инфаркт, является *уменьшение амплитуды зубца T*, после чего наблюдается даже *инвертирование зубца T*. Эти изменения являются обратимыми и исчезают после восстановления кровообращения.

Следующее характерное изменение на ЭКГ - это *подъем сегмента ST*. Это связано с тем, что при аноксии клеток первыми деполяризуются кардиомиоциты, расположенные близко к эпикарду (перикарду), но они остаются электрически сопряженными с неактивными клетками. Подъем сегмента ST наблюдается даже при кратковременном спазме коронарных артерий.

Ишемия, являющаяся следствием временной окклюзии (вызванной тромбом или атериеосклерозом) и не сопровождающаяся гибелью клеток, также характеризуется депрессией ST сегмента и инверсией T зубца. Однако

эти изменения весьма variabelьны и связаны с изменением длительности ПД в кардиомиоцитах ишемической области сердца.

При необратимой гибели кардиомиоцитов на ЭКГ появляется *глубокий зубец Q* (большое отрицательное отклонение в начале комплекса QRS). Такая Q волна появляется только в тех отведениях, которые расположены над или рядом с областью инфаркта. Q волна указывает на область миокарда, которая уже электрически неактивна или “молчит”. Поскольку ПД не может распространяться по инфарктной области, суммарный вектор остальных деполяризованных клеток желудочков будет направлен в сторону от этой области. В результате в соответствующем отведении на ЭКГ появится глубокое отрицательное отклонение. Таким образом, инфаркт нижней стенки левого желудочка сердца вызовет появление глубокого Q зубца в отведениях II, III и AVF, а также в некоторых грудных отведениях. Не все инфаркты дают депрессию ST сегмента зубца, инверсию Т зубца и глубокий Q зубец. С клинической точки зрения эти признаки указывают на “неполные” инфаркты и такие пациенты относятся к группе риска повторной атаки. Следовательно, этих пациентов необходимо тщательно исследовать и лечить для предотвращения дальнейших инфарктов.

Трепетание и мерцание (фибрилляция) предсердий. Эти аритмии связаны с хаотическим распространением возбуждения по предсердиям, в результате которого происходит *функциональная фрагментация* этих отделов - одни участки сокращаются, а другие в это время находятся в состоянии расслабления. При *трепетании предсердий* на ЭКГ вместо зубца Р регистрируются так называемые волны трепетания, имеющие одинаковую пилообразную конфигурацию и следующие с частотой 220-350 в минуту (рис. 4.22, А). Это состояние сопровождается неполной атриовентрикулярной блокадой (желудочковая проводящая система, обладающая длительным рефракторным периодом, не пропускает такие частые импульсы), поэтому на ЭКГ через одинаковые интервалы появляются неизмененные QRS-комплексы. При *мерцании предсердий* (рис. 4.22, Б) активность этих отделов регистрируется только в виде высокочастотных 350-600 в минуту нерегулярных колебаний. Интервалы между QRS-комплексами при этом различны (*абсолютная аритмия*), однако, если других нарушений ритма и проводимости нет, конфигурация их не изменена. Существует ряд промежуточных состояний между трепетанием и мерцанием предсердий. Как правило, гемодинамика при этих нарушениях страдает незначительно, иногда такие больные даже не подозревают о существовании у них аритмии.

В основе большинства *сердечных аритмий* лежат нарушения проводимости. Причин нарушений проводимости кардиомиоцитов множество, и они могут возникнуть в любом месте проводящих путей. Проводимость может нарушаться частично или полностью. Такие нарушения могут быть вызваны двумя причинами - деполяризацией и анатомическими отклонениями.

Деполаризацию ткани могут вызвать повреждения, которые нарушают баланс ионных токов. (например, растяжение или аноксия). Такая деполаризация, в свою очередь, частично инактивирует I_{Na} и I_{Ca} и замедляет распространение ионных токов (то есть, замедляет процесс проведения возбуждения). В результате ткань может стать менее возбудимой - это частичная блокада проведения, или полностью невозбудимой - это полная блокада проведения.

Другой тип нарушения проводимости обусловлен отклонениями в *анатомическом строении* и появлении добавочных проводящих путей в сердце. Примером этому может служить наличие в сердце дополнительного проводящего пучка волокон, который идет от предсердий в желудочки, минуя АВ узел. Такой пучок будет проводить ПД от предсердий к желудочкам слишком быстро, т.к. АВ узел в норме задерживает такое проведение. У пациентов с синдромом Wolff-Parkinson-White есть такой обходной путь, названный пучком Kent, что вызывает у пациентов предрасположенность к суправентрикулярной аритмии.

Ca^{2+} нагрузка и метаболические изменения могут вызвать аритмии. Чрезмерное увеличение концентрации Ca^{2+} в сердечной мышце может иметь несколько причин. Одна из распространенных причин – интоксикация дигиталисом. Другая связана с деполаризацией клеточной мембраны, вызванной повреждением клетки. Увеличение $[Ca^{2+}]_i$ заставляет саркоплазматический ретикулум закачивать в цистерны слишком много Ca^{2+} . Саркоплазматический ретикулум перегружается и начинает спонтанно выбрасывать Ca^{2+} и закачивать его обратно. При ишемической болезни и аноксии происходят также изменения метаболизма, в частности, уменьшается уровень внутриклеточной АТФ. Падение $[АТФ]_i$ вызовет активацию АТФ-чувствительных K^+ каналов (K_{ATP}), которых в кардиомиоцитах очень много. Увеличивается выходящий калиевый ток, что вызывает гиперполяризацию мембраны кардиомиоцита, K_{ATP} ингибируется не так интенсивно и клетка становится менее возбудимой. Активация таких каналов может, кстати, лежать в основе замедления или блокирования проведения возбуждения в сердце.

Трепетание и фибрилляция желудочков. Трепетание и фибрилляция желудочков чреваты гораздо более серьезными последствиями. При этих аритмиях возбуждение распространяется по желудочкам хаотически, и в результате страдают их наполнение и выброс крови. Это приводит к остановке кровообращения и потере сознания. Если в течение нескольких минут движение крови не восстанавливается, наступает смерть. При *трепетании желудочков* на ЭКГ регистрируются высокочастотные крупные волны (рис. 4.22, В), а при их фибрилляции - колебания различной формы, величины и частоты (рис. 4.22, Г). Трепетание и фибрилляция желудочков возникают при разных воздействиях на сердце - гипоксии, закупорке коронарной артерии (инфаркте), чрезмерном растяжении и охлаждении, передозировке лекарств, в том числе

вызывающих наркоз, и т. п. Фибрилляция желудочков является самой частой причиной смерти при электротравме.

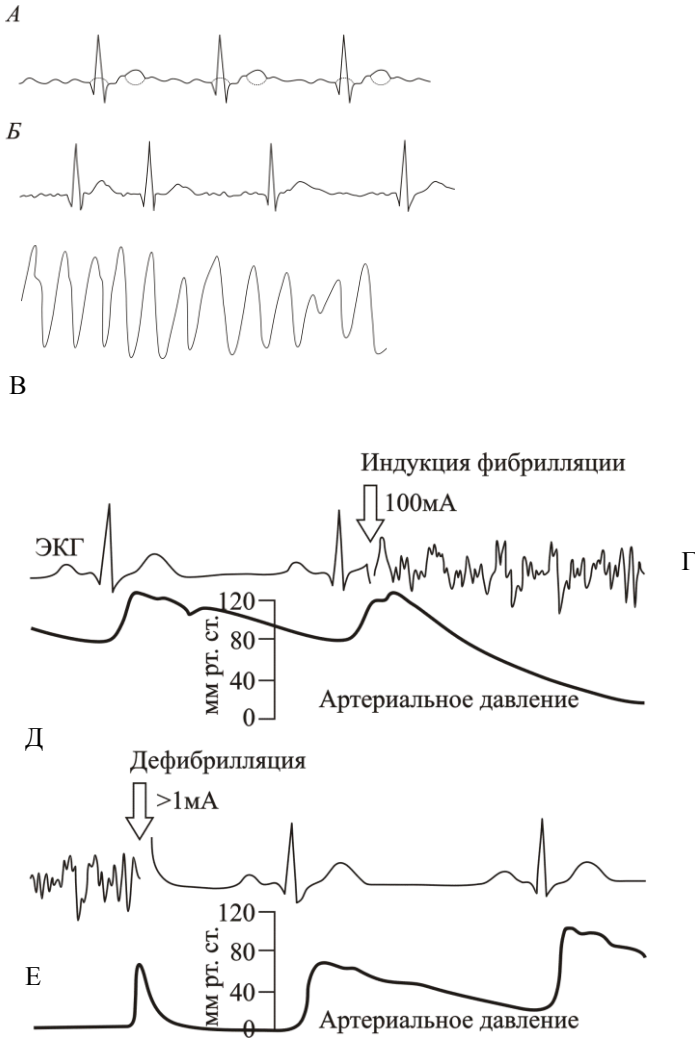


Рис. 4.22. ЭКГ при трепетании и фибрилляции (мерцании). А. Трепетание предсердий; волны трепетания, совпадающие с желудочковыми комплексами, изображены штриховыми линиями, к желудочкам проводится лишь каждая четвертая волна. Б. Аритмия желудочков при фибрилляции (мерцании) пред-

сердий. В. Трепетание желудочков. Г. Фибрилляция желудочков. Д. Возникновение фибрилляции желудочков при нанесении электрического импульса (1000 мА) в уязвимый период. Е. Прекращение фибрилляции под действием импульса электрического тока большей величины (> 1 А).

Причины трепетания и фибрилляции. Для раскрытия причин трепетания и фибрилляции наиболее важен вопрос о нарушении электрических процессов в миокарде. Существуют две основные точки зрения относительно механизмов этого нарушения: 1) гипотеза нарушения генерации возбуждения; 2) гипотеза нарушения проведения возбуждения. Согласно первой гипотезе, фибрилляция возникает в результате активности одного или нескольких эктопических очагов; эти очаги разряжаются в высоком ритме, возбуждают соответствующие отделы сердца и тем самым подавляют нормальный автоматизм и проведение. В соответствии со второй точкой зрения причиной фибрилляции служит обратное распространение возбуждения (reentry). При таком распространении в миокарде циркулируют замкнутые волны возбуждения. Для этого необходимы два условия. Во-первых, длина волны возбуждения (произведение скорости проведения на рефракторный период) должна быть в достаточной степени укорочена, чтобы в миокардиальной сети был возможен ее обратный вход. Это происходит либо при укорочении рефрактерного периода, либо при снижении скорости проведения, либо при соблюдении обоих этих условий. Во-вторых, должен существовать временный односторонний блок проведения, так как при этом волны возбуждения не будут сталкиваться и гасить одна другую (рис. 4.23).

В настоящее время считают, что оба механизма могут играть роль в генезе фибрилляции: эктопические очаги - в ее возникновении, а круговое движение или обратное распространение волны возбуждения - в ее поддержании. Между трепетанием и фибрилляцией существует ряд переходных стадий, различающихся в зависимости от степени функциональной фрагментации миокарда (размеров очагов, возбуждающихся независимо друг от друга).

Уязвимый период. Как в эксперименте, так и в естественных условиях одиночный надпороговый электрический стимул может вызвать трепетание или фибрилляцию желудочков, если он попадает в так называемый *уязвимый период*. Этот период наблюдается во время фазы реполяризации и приблизительно совпадает с восходящим коленом зубца Т на ЭКГ (рис. 4.22, Д и 4.23). В уязвимый период одни клетки сердца находятся в состоянии абсолютной, а другие - относительной рефрактерности. Как указывалось выше, если на сердце наносить раздражение во время фазы относительной рефрактерности, то следующий рефрактерный период будет короче. Кроме того, как видно из рис. 4.22, в этот период может наблюдаться односторонняя блокада проведения. Благодаря этому создаются условия для обратного распространения возбуждения. Экстрасистолы, возникающие в уязвимый период, могут, подобно электрическому раздражению, привести к фибрилляции желудочков.

Электрическая дефибрилляция. Электрическим током можно не только вызвать трепетание и фибрилляцию, но и при определенных условиях его применения прекратить эти аритмии. Для этого необходимо приложить одиночный короткий импульс тока силой в несколько ампер. При воздействии таким импульсом через широкие электроды, помещенные на неповрежденную поверхность грудной клетки, хаотические сокращения сердца обычно мгновенно прекращаются (рис. 4.22, *Е*). Такая электрическая *дефибрилляция* служит самым надежным способом борьбы с грозными осложнениями - трепетанием и фибрилляцией желудочков. Синхронизирующее действие электрического тока, приложенного к обширной поверхности, очевидно, обусловлено тем, что этот ток одновременно возбуждает множество участков миокарда, не пребывающих в состоянии рефрактерности. В результате циркулирующая волна застает эти участки в фазе рефрактерности, и дальнейшее ее проведение блокируется.

Фибрилляция желудочков приводит к остановке кровообращения, сопровождающейся необратимыми повреждениями ряда органов (так, деятельность головного мозга можно восстановить не позже чем через 8-10 мин после прекращения работы сердца). В связи с этим, чтобы электрическая дефибрилляция была эффективной, необходимо предотвратить такие повреждения. Для этого производят закрытый массаж сердца, благодаря которому кровообращение в какой-то степени поддерживается, и искусственное дыхание "рот в рот". Этими приемами должен владеть любой студент-медик.

Уязвимый период

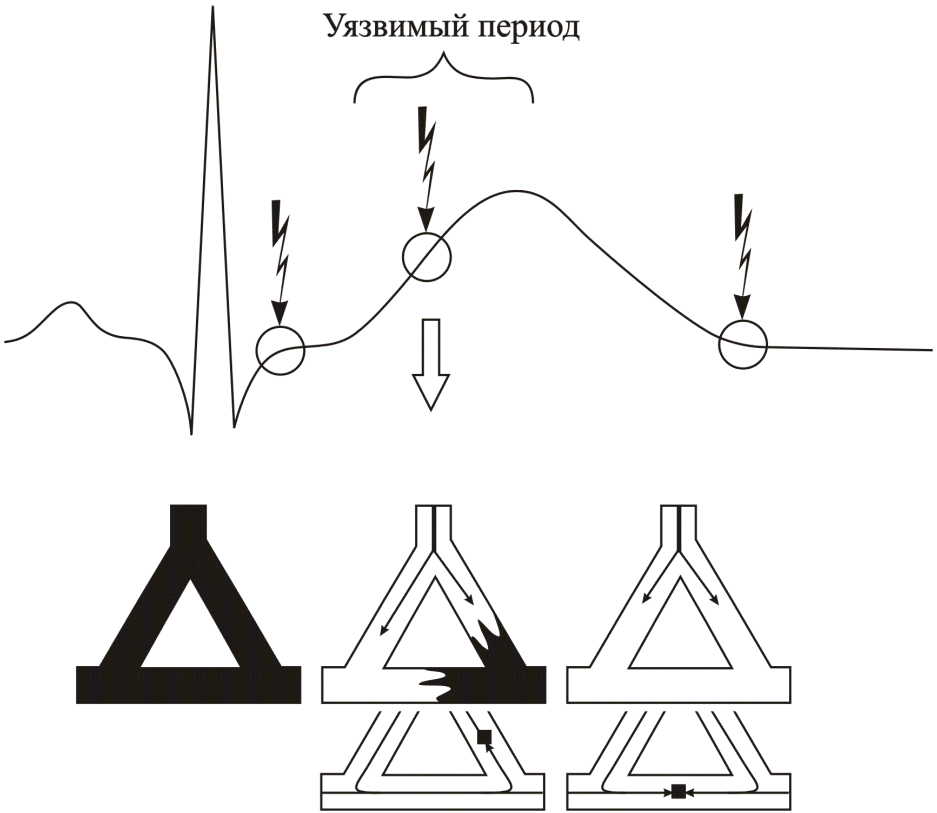


Рис. 4.23. Схема, поясняющая понятие уязвимого периода желудочков. Треугольники под кривой ЭКГ изображают разветвленные сети в миокарде. Во время уязвимого периода некий участок этой сети частично пребывает в состоянии рефрактерности, поэтому, когда в результате раздражения возникает волна возбуждения, она проводится только в одном направлении. Когда же этот участок выходит из состояния рефрактерности, становится возможным повторный вход в него волны возбуждения в обратном направлении (при условии что длина волны возбуждения не больше, чем длина самого этого участка). Если раздражение наносится раньше, то возбуждение не возникает вовсе (желудочки целиком пребывают в состоянии абсолютной рефрактерности), а если позже, то условия для обратного входа волны уже не создаются.

5. РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА

Относительное постоянство параметров внутренней среды организма, быстрое и точное приспособление кровообращения к разнообразным условиям, в которых находится организм, достигаются благодаря совершенным механизмам регуляции сердечной деятельности. Эта регуляция складывается из присущих сердцу собственных механизмов, а также внесердечных воздействий. К внутрисердечным регуляторным механизмам относятся внутриклеточные, регуляция межклеточных взаимодействий и собственно внутрисердечные нервные механизмы. Внесердечные механизмы представлены нервной и гуморальной регуляцией.

5.1. ВНУТРИСЕРДЕЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Внутриклеточный уровень регуляции. Миокард состоит из кардиомиоцитов, которые соединяются между собой вставочными дисками. В каждой клетке действуют механизмы синтеза белков, обеспечивающих сохранение ее структуры и функций. Синтез белков происходит дифференцированно благодаря существованию специальных ауторегуляторных механизмов. Процесс этот осуществляется кардиомиоцитами во взаимодействии с клетками соединительной ткани.

Особенность кардиомиоцитов заключается в цикличности их обменных процессов, связанных с ритмом сердечной деятельности. Наиболее быстрый распад богатых энергией фосфорных соединений - АТФ и гликогена - происходит в момент систолы и соответствует комплексу QRS электрокардиограммы. Ресинтез и восстановление уровня этих веществ успевает полностью осуществиться за время диастолы. Поэтому в чрезвычайных условиях при усиленной работе сердца одним из компенсаторных механизмов, адаптирующих деятельность сердца к воздействиям, является удлинение фазы диастолы.

Кардиомиоциты способны избирательно адсорбировать из циркулирующей крови и накапливать в цитоплазме вещества, поддерживающие и регулирующие их биоэнергетику, а также соединения, повышающие потребность клеток в кислороде. Последнее имеет большое приспособительное значение, т.к. эти влияния посредством *гомеометрического* механизма регуляции сократительной силы сердца вызывают увеличение силы его сокращений. Так, возникающая благодаря внутриклеточным механизмам адсорбция из крови катехоламинов (адреналина, норадреналина) обеспечивает усиление сердечного кровообращения, что сопровождается более сильным растяжением клеток миокарда во время диастолы. Следовательно, чем больше крови притекло

к сердцу, тем сильнее оно растянуто во время диастолы и тем интенсивнее его сокращение. Этот механизм лежит в основе *закона Франка-Старлинга*.

Известно, что обязательным условием нормальной работы сердца является равенство притока крови к сердцу по венам и ее выброса в артерии. Это равновесие обеспечивается, в основном механизмами, которые обусловлены свойствами самой сердечной мышцы. Проявление этих механизмов называют миогенной ауторегуляцией насосной функции сердца. Различают два вида миогенной ауторегуляции: *гетерометрическую регуляцию*, которая осуществляется в ответ на изменение притока крови к сердцу, и *гомеометрическую регуляцию*, проявляющуюся в случае изменения давления в аорте при постоянном кровенаполнении камер сердца.

Гетерометрическая регуляция. Зависимость силы сокращений сердца от степени растяжения его камер кровью была изучена в работах О.Франка (1895) на лягушках и, более подробно, в опытах Е.Старлинга (1912-1914) на теплокровных. Проводя исследования на сердечно-легочном препарате с регулируемой величиной притока крови к сердцу, Е.Старлинг с сотрудниками установили, что сила каждого сердечного сокращения тем больше, чем больше конечно-диастолический объем камер сердца. В результате было сформулировано правило, вошедшее в историю физиологии как закон Франка - Старлинга, или "закон сердца": "Сила сокращений желудочков сердца, измеренная любым способом, является функцией длины мышечных волокон перед сокращением". Позднее была установлена его ультраструктурная основа, заключающаяся в том, что количество актомиозиновых мостиков является максимальным при растяжении каждого саркомера до 2,2 мкм; гетерометрическую регуляцию - зависимость силы сокращения сердца от степени предварительного растяжения - можно наблюдать как на целом сердце, так и на полосках миокарда или отдельных волокнах. Увеличение силы сокращения при растяжении волокон миокарда не сопровождается увеличением длительности сокращения, поэтому указанный эффект одновременно означает увеличение скорости нарастания напряжения и давления в камерах сердца во время систолы.

Гетерометрический механизм регуляции характеризуется очень высокой чувствительностью. Его можно наблюдать при введении в магистральные вены всего 1-2% от общего объема циркулирующей крови, тогда как рефлекторные механизмы регуляции сердца реализуются при внутривенном введении не менее 5-10% общего объема циркулирующей крови.

Изменения инотропного состояния сердца, обусловленные механизмом Франка-Старлинга, могут проявляться при различных физиологических состояниях. Так, например, они играют ведущую роль в изменении сердечной деятельности при физических нагрузках, когда сокращения скелетных мышц приводят к сжатию магистральных вен конечностей и увеличению венозного притока к сердцу и в результате - к мобилизации резерва депонированной крови. Уменьшение силы сердечных сокращений по указанному механизму

играет существенную роль в реакции сердца и изменении системного кровообращения в ответ на переход тела в вертикальное положение (ортостатическая проба). Кроме того, указанный механизм имеет большое значение для согласования изменений сердечного выброса и притока крови по венам малого круга, что предотвращает опасность развития отека легких. Гетерометрическая регуляция может обеспечить и компенсацию циркуляторной недостаточности при пороках сердца. Таким образом, этот механизм является важнейшим в ауторегуляции деятельности сердца.

Гомеометрическая регуляция. Термином “гомеометрическая регуляция” обозначают, по крайней мере, два самостоятельных миогенных механизма, для реализации которых не имеет значения степень конечно-диастолического растяжения волокон миокарда. Наиболее важным из них является зависимость силы сокращения сердца от давления в аорте (эффект Анрепа). В 1912 г. отечественный физиолог Г.В.Анреп, работавший в лаборатории Е.Старлинга, на сердечно-легочном препарате показал, что при увеличении давления “на выходе” из сердца сила сердечных сокращений возрастает, что позволяет сердцу преодолевать дополнительное сопротивление и поддерживать неизменным сердечный выброс.

Первое объяснение эффекта Анрепа, данное Е.Старлингом, заключалось в следующем: повышение давления в аорте сначала приводит к увеличению конечно-систолического объема. Поскольку венозный возврат остается постоянным, то кровенаполнение сердца к концу последующей диастолы (конечно-диастолический объем) также увеличивается. Следовательно, по механизму Франка-Старлинга возрастает сила сердечных сокращений, ударный объем сердца и сердечный выброс. Другое возможное объяснение эффекта Анрепа заключается в том, что повышение давления в аорте приводит к увеличению коронарного кровообращения и улучшению метаболизма миокарда, что обеспечивает преодоление повышенной постнагрузки. Возможно также, что этот эффект обусловлен (или существенно усиливается) за счет рефлекторной дилатации коронарных сосудов. В то же время имеются данные исследований, в которых эффект Анрепа наблюдался и при неизменном коронарном кровообращении.

Подробно механизм гомеометрической регуляции был изучен в исследованиях американского физиолога С.Сарнова в 50-е годы XX века. В его лаборатории были получены кривые изменения работы сердца в ответ на стимуляцию симпатических нервов в условиях постоянного конечно-диастолического объема левого желудочка и частоты его сокращений. Оказалось, что в этом случае работа сердца значительно возрастала, т.е. положительный инотропный эффект симпатических нервов на сердце проявлялся без изменения длины волокон миокарда. С.Сарнов предложил для этого явления термин “гомеометрическая регуляция”, тогда как механизм Старлинга он назвал “гетерометрической регуляцией” сердца. Кроме того, для разграничения изменений силы сердечных сокращений в ответ на изменение исходной

длины волокон миокарда и при неизменной длине миокардиальных волокон (как в случае стимуляции симпатических нервов сердца) С.Сарнов предложил термин “сократимость миокарда”, отражающий, как уже говорилось, внутренние свойства самого сердца.

Разновидностью гомеометрической регуляции следует, по-видимому, считать и так называемые *хроноинотропные эффекты* сердца в ответ на электрическую стимуляцию в эксперименте, которые представляют собой зависимость силы сокращения сердца от частоты импульсов (“лестница Боудича”, постэкстрасистолическая потенциация и др). В зависимости от условий лабораторного эксперимента повышение силы сердечных сокращений при постоянной длине волокон может наблюдаться как при увеличении, так и при снижении частоты электрической стимуляции сердца. Механизм этих эффектов не ясен, хотя считается, что в их основе лежат процессы перераспределения ионов кальция по разные стороны плазматической мембраны и в мембранных органоидах цитоплазмы кардиомиоцитов.

Внутрисердечные периферические рефлексy. Более высокий уровень внутриорганной регуляции деятельности сердца представлен внутрисердечными нервными механизмами. Обнаружено, что в сердце возникают так называемые периферические рефлексy, дуга которых замыкается не в ЦНС, а в интрамуральных ганглиях миокарда. После гомотрансплантации сердца теплокровных животных и дегенерации всех нервных элементов экстракардиального происхождения в сердце сохраняется и функционирует внутриорганный нервная система, организованная по рефлекторному типу. Эта система включает *афферентные нейроны*, дендриты которых образуют рецепторы растяжения на волокнах миокарда и венечных (коронарных) сосудах, *вставочные и эфферентные нейроны*. Аксоны последних иннервируют миокард и гладкие мышцы коронарных сосудов. Указанные нейроны соединяются между собой синаптическими связями, образуя внутрисердечные рефлекторные дуги.

В экспериментах показано, что увеличение растяжения миокарда правого предсердия (в естественных условиях оно возникает при увеличении притока крови к сердцу) приводит к усилению сокращений миокарда левого желудочка. Таким образом, усиливаются сокращения не только того отдела сердца, миокард которого непосредственно растягивается притекающей кровью, но и других отделов, чтобы “освободить место” притекающей крови и усилить выброс ее в артериальную систему. Доказано, что эти реакции осуществляются с помощью внутрисердечных периферических рефлексy.

Подобные реакции наблюдаются лишь на фоне низкого исходного кровенаполнения сердца и незначительной величины давления крови в устье аорты и коронарных сосудах. Если камеры сердца переполнены кровью и давление в устье аорты и коронарных сосудах высокое, то растяжение венозных приемников в сердце угнетает сократительную активность миокарда, в аорту выбрасывается меньшее количество крови, а приток крови из вен за-

трудняется. Подобные реакции играют важную роль в регуляции кровообращения, обеспечивая стабильность кровенаполнения артериальной системы.

Гетерометрический и гомеометрический механизмы регуляции силы сокращения миокарда могут привести лишь к резкому увеличению сердечного сокращения в случае внезапного повышения притока крови из вен или повышения артериального давления. Казалось бы, что при этом артериальная система не защищена от губительных для нее внезапных мощных ударов крови. В действительности же таких ударов не происходит благодаря защитной роли, осуществляемой рефлексамии внутрисердечной нервной системы. Переполнение камер сердца притекающей кровью (равно как и значительное повышение давления крови в устье аорты, коронарных сосудов) вызывает снижение силы сокращений миокарда посредством внутрисердечных периферических рефлексов. Сердце при этом выбрасывает в артерии в момент систолы меньшее, чем в норме, количество содержащейся в желудочках крови. Задержка даже небольшого дополнительного объема крови в камерах сердца повышает диастолическое давление в его полостях, что вызывает снижение притока венозной крови к сердцу. Излишний объем крови, который при внезапном выбросе его в артерии мог бы вызвать пагубные последствия, задерживается в венозной системе.

Опасность для организма представляло бы и уменьшение сердечного выброса, что могло бы вызвать критическое падение артериального давления. Такую опасность также предупреждают регуляторные реакции внутрисердечной системы. Недостаточное наполнение кровью камер сердца и коронарного русла вызывает усиление сокращений миокарда посредством внутрисердечных рефлексов. При этом желудочки в момент систолы выбрасывают в аорту большее, чем в норме, количество крови, что способствует усилению притока венозной крови к сердцу. Показано, что у людей с пересаженным и лишенным нормальной иннервации сердцем величина сердечного выброса соответствует нижней границе нормы в покое с возможностью удвоения при мышечной работе. При этом в условиях физических нагрузок отмечено увеличение ударного объема крови более чем на 40%. В результате совокупности миогенных и гуморальных механизмов регуляции такого сердца обеспечивается двукратное увеличение его минутного объема. У собак после денервации сердца минутный объем кровообращения практически не выходит за рамки нормы, а его изменения при физической нагрузке и гипоксии не имеют количественных отличий от нормальных, однако происходят относительно медленно. Реакции, приводящие к быстрым изменениям работы сердца, реализуются, как правило, при обязательном участии нейрогенных механизмов регуляции сердца.

В естественных условиях внутрисердечная нервная система не является автономной. Она лишь низшее звено сложной иерархии нервных механизмов, регулирующих деятельность сердца. Следующим, более высоким звеном этой иерархии являются сигналы, поступающие по блуждающим и симпатическим

нервам, осуществляющие процессы экстракардиальной нервной регуляции сердца.

5.2. ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Нервная экстракардиальная регуляция. Эта регуляция осуществляется импульсами, поступающими к сердцу из ЦНС по *блуждающим и симпатическим нервам*.

Подобно всем вегетативным нервам, сердечные нервы образованы двумя нейронами. Тела первых нейронов, отростки которых составляют блуждающие нервы (парасимпатический отдел автономной нервной системы), расположены в продолговатом мозге. Отростки этих нейронов заканчиваются в интрамуральных ганглиях сердца. Здесь находятся вторые нейроны, отростки которых идут к проводящей системе, миокарду и коронарным сосудам. Волокна правого блуждающего нерва распределяются преимущественно в правом предсердии и иннервируют миокард, коронарные сосуды и особенно густо пронизывают синусно-предсердный узел. Напротив, волокна левого блуждающего нерва передают свои влияния предсердно-желудочковому узлу. В результате такой структурной топографии стимуляция правого блуждающего нерва сказывается преимущественно на частоте сердечных сокращений, левого - на предсердно-желудочковом проведении.

Первые нейроны симпатической части автономной нервной системы, передающие импульсы к сердцу, расположены в боковых рогах пяти верхних сегментов грудного отдела спинного мозга. Отростки этих нейронов заканчиваются в шейных и верхних грудных симпатических узлах. В этих узлах находятся вторые нейроны, отростки которых идут к сердцу. Большая часть симпатических нервных волокон, иннервирующих сердце, отходит от звездчатого узла.

Влияние на сердце *блуждающих нервов* впервые изучили братья Вебер (1845). Они установили, что раздражение этих нервов тормозит работу сердца вплоть до полной его остановки в диастолу. Это был первый случай обнаружения в организме тормозящего влияния нервов. При электрическом раздражении периферического отрезка перерезанного блуждающего нерва происходит урежение сердечных сокращений. Это явление называется отрицательным *хронотропным эффектом*. Одновременно отмечается уменьшение амплитуды сокращений - отрицательный *инотропный эффект*.

При сильном раздражении блуждающих нервов работа сердца на некоторое время прекращается. В этот период возбудимость мышцы сердца понижена. Понижение возбудимости мышцы сердца называется отрицательным *батмотрпным эффектом*. Замедление проведения возбуждения в сердце называется отрицательным *дромотропным эффектом*. Нередко наблюдается

полная блокада проведения возбуждения в предсердно-желудочковом узле. Микроэлектродные отведения потенциалов от одиночных мышечных волокон предсердий показали увеличение мембранного потенциала - гиперполяризацию при сильном раздражении блуждающего нерва.

При продолжительном раздражении блуждающего нерва прекратившиеся вначале сокращения сердца восстанавливаются, несмотря на продолжающееся раздражение. Это явление называют *ускользанием сердца из-под влияния блуждающего нерва*.

Во время умеренной стимуляции блуждающего нерва хронотропный эффект из-за замедления диастолической деполяризации может изменяться. При этом мембранный потенциал сердечных клеток приобретает пороговое значение значительно позднее, чем в обычных условиях. Во время сильных раздражений диастолическая деполяризация исчезает совсем и возникает гиперполяризация клеток-водителей ритма. Отрицательный инотропный эффект связан с укорочением ПД, хотя форма его остается неизменной. Слабое раздражение блуждающих нервов может быть подобным действию симпатических нервов. Это явление объясняется тем, что в составе интрамуральных эффекторных нейронов, кроме холинергических, находятся нейроны с адренергическим или другим видом передачи, обладающие более низким порогом возбуждения.

Эффект блуждающего нерва при одной и той же силе раздражения может иногда сопровождаться и противоположными реакциями. Это связано со степенью наполнения сердца и сердечных сосудов кровью, т.е. с активностью собственного внутрисердечного нервного аппарата. При его переполнении или значительном наполнении раздражение волокон блуждающего нерва сопровождается появлением тормозных реакций. Напротив, при слабом наполнении сердца и, соответственно, слабом возбуждении механорецепторов внутрисердечной нервной сети проявляются стимулирующие влияния.

Следовательно, наполнение кровью артериальной системы посредством насосной функции сердца регулируется двумя дублирующими механизмами его деятельности - собственными внутрисердечными и центральным, передаваемым по волокнам блуждающего нерва.

Влияние на сердце *симпатических нервов* впервые было изучено братьями Цион (1867), а затем И.П.Павловым. Ционы описали учащение сердечной деятельности при раздражении симпатических нервов сердца (*положительный хронотропный эффект*); соответствующие волокна они назвали *nn.accelerantes cordis* (ускорители сердца).

При раздражении симпатических нервов ускоряется спонтанная деполяризация клеток-водителей ритма в диастолу, что ведет к учащению сердечных сокращений. Раздражение сердечных ветвей симпатического нерва улучшает проведение возбуждения в сердце (*положительный дромотропный эффект*) и повышает возбудимость сердца (*положительный батмотропный эффект*). Влияние раздражения симпатического нерва наблюдается после

большого латентного периода (10 с и более) и продолжается еще долго после прекращения раздражения нерва.

И.П.Павлов (1887) обнаружил нервные волокна (усиливающий нерв), усиливающие сердечные сокращения без заметного учащения ритма (*положительный инотропный эффект*). Инотропный эффект “усиливающего” нерва хорошо виден при регистрации давления внутри желудочков электроманометром. Выраженное влияние “усиливающего” нерва на сократимость миокарда проявляется особенно при нарушениях сократимости. Одной из таких крайних форм нарушения сократимости является *альтернация* сердечных сокращений, когда одно “нормальное” сокращение миокарда (в желудочке развивается давление, превышающее давление в аорте и осуществляется выброс крови из желудочка в аорту) чередуется со слабым сокращением миокарда, при котором давление в желудочке в систолу не достигает давления в аорте и выброса крови не происходит. “Усиливающий” нерв не только усиливает обычные сокращения желудочков, но и устраняет альтернацию, восстанавливая неэффективные сокращения до обычных. По мнению И.П.Павлова эти волокна являются специально *трофическими* т.е. стимулирующими процессы обмена веществ.

При положительном инотропном эффекте восходящая часть кривой, отражающей сокращения предсердий и желудочков, бывает круче, помимо того, уменьшается интервал от начала сокращения до пика. При этом увеличивается скорость расслабления миокарда. Положительный дромотропный эффект относится только к предсердно-желудочковому узлу. Симпатическая стимуляция усиливает в нем проведение возбуждения и тем самым укорачивает интервал между сокращениями предсердий и желудочков. Что касается батмотропии, под которой понимают влияние на возбудимость ткани, то стимуляция симпатических нервов повышает возбудимость лишь в том случае, если она была при этом снижена.

Вызываемые раздражением симпатических волокон эффекты возникают через большие промежутки времени, превышающие 10 с, и продолжаются еще длительное время после окончания раздражения. Характерно, что при одновременном раздражении симпатических и блуждающих нервов преобладает действие на сердце блуждающих нервов.

Совокупность приведенных данных позволяет представить влияние нервной системы на ритм сердца как корректирующее, т.е. ритм сердца зарождается в его водителе ритма, а нервные влияния ускоряют или замедляют скорость спонтанной деполяризации клеток водителя ритма, ускоряя или замедляя, таким образом, частоту сердечных сокращений.

Химический механизм передачи нервных импульсов. При раздражении периферических отрезков блуждающих нервов в их окончаниях в сердце выделяется ацетилхолин, а при раздражении симпатических нервов норадреналин. Эти вещества являются непосредственными агентами, вызывающими торможение или усиление деятельности сердца, и поэтому получили название

медиаторов (передатчиков) нервных влияний. Существование медиаторов было показано Леви (1921). Он раздражал блуждающий или симпатический нерв изолированного нерва лягушки, а затем переносил жидкость из одного сердца в другое, тоже изолированное, но не подвергшееся нервному влиянию - второе сердце давало такую же реакцию. Следовательно, при раздражении нервов первого сердца в питающую его жидкость переходит соответствующий медиатор. Ацетилхолин, образующийся в окончаниях блуждающего нерва, быстро разрушается ферментом холинэстеразой, присутствующим в крови и клетках, поэтому АХ оказывает только местное действие. Реализация эффектов АХ на сердце осуществляется холинорецепторами.

5.3. Роль адренергических, холинергических и серотониновых рецепторов в регуляции сердца

Холинорецепторы в регуляции сердца. Блуждающий нерв - вагус, относящийся к парасимпатической нервной системе, иннервирует кардиомиоциты, выделяя *ацетилхолин*, который взаимодействует с различными подтипами *мускариновых холинорецепторов* (М-ХР). Семейство М-ХР является гетерогенным и включает в себя не менее 5 подтипов рецепторов, которые отличаются структурой, локализацией и функциональными свойствами. В сердце преобладают М₂-ХР, их возбуждение обеспечивает реализацию тормозного эффекта блуждающего нерва. Однако есть данные, что в регуляции сердца принимают участие и другие подтипы М-ХР. Например, во внутрисердечных нейронах выявлены мРНК, кодирующие синтез 4 подтипов (М₁-М₄) - ХР.

Проводящая система сердца содержит меньшее количество М-ХР, чем сердечные ганглии. В проводящей системе сердца имеется высокая плотность пресинаптически расположенных мускариновых рецепторов. Содержание М₂-рецепторов в сердечных ганглиях в 4 раза больше, чем в предсердии. Мускариновые рецепторы играют важную роль в регуляции холинергической нейротрансмиссии в проводящей системе сердца.

Функциональная значимость различных подтипов М-ХР неодинакова. Показано, что блокада М₁-ХР существенно снижает величину хронотропного эффекта блуждающего нерва, но не влияет на выраженность вагусного влияния на проводимость и сократимость миокарда. Потенцирующие воздействия на выраженность эффекта синхронизации вагусного и сердечного ритмов осуществляются за счет возбуждения М₂-ХР, а угнетающие - посредством активации М₁- и М₃-ХР. Выявленные отличия могут быть связаны с неодинаковым характером сопряжения холинорецепторов разных подтипов с эффекторными системами клетки. Все антагонисты М-ХР легче тормозят преганглионарные ответы, чем постганглионарные.

Вагус иннервирует кардиомиоциты синоатриального и атриовентрикулярного узла, выделяя ацетилхолин, который замедляет их пейсмекерную активность с помощью трех механизмов. Во-первых, ацетилхолин уменьшает I_f в мембранах клеток синоатриального узла, уменьшая крутизну нарастания спонтанной деполяризации (фаза 4 ПД). Во-вторых, ацетилхолин увеличивает проводимость K^+ -каналов, что делает диастолический потенциал (МП) клеток синоатриального узла более негативным, то есть вызывает гиперполяризацию мембраны. В-третьих, ацетилхолин уменьшает величину I_{Ca} в мембране клеток синоатриального узла, что пролонгирует крутизну нарастания спонтанной деполяризации фазы 4 ПД и сдвигает порог к более позитивным значениям. Все три эффекта приводят к увеличению времени, необходимого для достижения порога и к генерации ПД, и, следовательно, к снижению частоты сердцебиений.

Ацетилхолин влияет также и на ионные токи в кардиомиоцитах атриовентрикулярного узла, однако этот узел в норме не является водителем ритма, поэтому эффект АХ сводится, в основном, в замедлению *скорости проведения* в атриовентрикулярном узле.

Стимулирование карбахолом М-ХР в предсердиях приводит к отрицательному инотропному эффекту с активизацией гидролиза фосфоинозотида, увеличением уровня цГМФ и уменьшением образования цАМФ. M_1 - и M_2 -подтипы холинорецепторов являются важными посредниками карбахола в неонатальных предсердиях. Однако во взрослых предсердиях эффект агониста связан только с M_2 -подтипом холинорецепторов. Общее количество холинорецепторов больше в неонатальных предсердиях.

Количество М-ХР может меняться под действием агонистов. Кратковременное воздействие (в течение секунд или минут) вызывает удаление М-ХР от поверхности мембраны, а более длительное воздействие агонистами (часы) вызывает уменьшение общего количества М-ХР. Известно, что эффекты возбуждения M_1 - или M_3 -ХР реализуются за счет стимуляции гидролиза фосфоинозитидов, а M_2 -ХР - за счет снижения активности аденилатциклазы. Количество М-ХР больше в предсердиях, чем в желудочках. АХ непосредственно активизирует ток K^+ в кардиомиоцитах желудочков через G_i -белки.

Действие АХ на сердце в первую очередь основано на повышении мембранной проницаемости для ионов K^+ , препятствующей развитию деполяризации. С этим же явлением связано запаздывание в синусно-предсердном узле медленной диастолической деполяризации, что сопровождается укорочением ПД кардиомиоцитов и в итоге ослаблением сокращения сердца. В предсердно-желудочковом узле усиленный отток K^+ противодействует входящему току ионов Ca^{2+} .

Норадреналин разрушается гораздо медленнее, чем АХ поэтому действует дольше. Этим объясняется то, что после прекращения раздражения симпатического нерва в течение некоторого времени сохраняются учащение

и усиление сердечных сокращений. Реализация адренергических влияний на сердце осуществляется адренорецепторами.

Адренорецепторы в регуляции сердца. Симпатические нервы при стимуляции выделяют *норадреналин*, и кроме этого, усиливают секрецию *катехоламинов* (*норадреналина* и *адреналина*) из надпочечников в кровеносное русло. Норадреналин и адреналин взаимодействуют с *адренергическими рецепторами*, расположенными на клеточной мембране кардиомиоцитов и стенок сосудов.

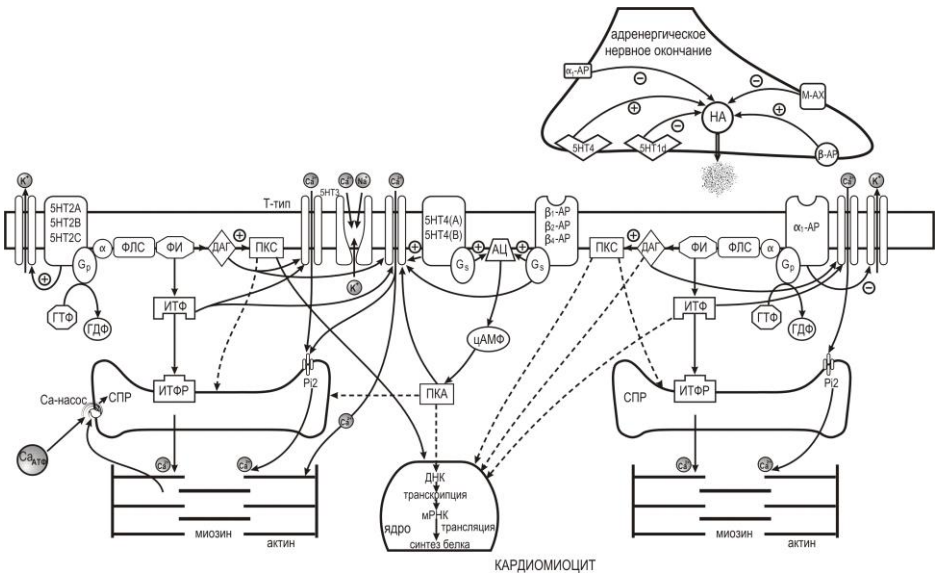


Рис. 5.24. Адренергические и серотонинергические рецепторы в регуляции кардиомиоцитов

Ответ на стимуляцию может быть прямо противоположным, что зависит от типа рецепторов, их соотношения и локализации. В настоящий момент различают 2 типа адренорецепторов.

Адренорецепторы - это мембранно-связанные рецепторы, которые опосредуют ответы на катехоламины. Семейство адренорецепторов (АР) первоначально было разделено на два подтипа α - и β -АР на основании фармакологических исследований на изолированной ткани.

Четверть века спустя α -АР были разделены на основе их анатомической локализации, α_2 -АР - на пресинаптических симпатических нервных терминалях, а расположенные постсинаптически определяли как α_1 -АР. В последующих исследованиях с использованием фармакологических и молекулярно-биологических методов произошло дальнейшее разделение семейства α -АР; три подтипа в каждой группе были клонированы и фармакологически охарак-

теризованы. Подтипы α_1 -АР были классифицированы как α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} - АР и α_2 -АР - как α_{2A} - (α_{2D} - человеческая разновидность α_{2A}), α_{2B} - и α_{2C} - АР (табл. 5.5.). α_2 -адренорецепторы расположены в нескольких видах тканей. Они опосредуют сокращение некоторых гладкомышечных клеток стенок сосудов, блокируют липолиз, нейротрансдукцию и способствуют агрегации тромбоцитов.

Таблица 5.5. Характеристика α_1 -адренорецепторов (по M.Robinson, A.Hudson, 1998)

Тип рецептора	α_{1A}-АР	α_{1B}-АР	α_{1D}-АР
Селективные агонисты	оксиметазолин, A61603	Нет	Нет
Неселективные агонисты	циразолин, метоксамин, фенилэфрин	циразолин, метоксамин, фенилэфрин	циразолин, метоксамин, фенилэфрин
Селективные антагонисты	S(+)-нигулдин, 5-метилурацил, SNAP-5089		
Неселективные антагонисты	корунантил, празозин	Корунантил, празозин	корунантил, празозин
Механизм	Активация Gp/q, PI обмен, $[Ca^{2+}]_i$, активация потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов.		
Физиологическая функция	Сокращение ГМК, сокращение кардиомиоцитов	Сокращение ГМК	Сокращение ГМК

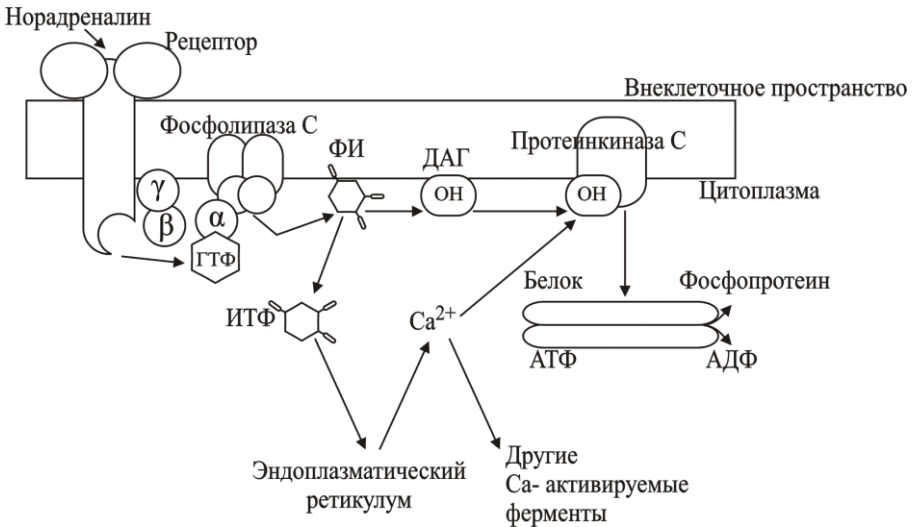


Рис. 5.25. Схема реализации эффектов через α_1 -адренорецепторы. ФИ- фосфатидил-инозитол, ГТФ – гуанозин-три-фосфат, ИТФ- инозитол-три-фосфат, ДАГ- диацилглицерол

Механизм реализации эффектов через α -адренорецепторы: α_1 -АР принадлежат к семейству рецепторов, которые связываются гуаниловыми нуклеотидами с G-белками (рис. 5.25). Ряд G-белков обеспечивают связь различных подтипов α_1 -АР с внутриклеточными вторичными посредниками. Все подтипы связаны с фосфолипазой-С и результатом активации рецептора является образование инозитол-три-фосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ). Образование этих вторичных посредников приводит к активации обоих - потенциалозависимых и независимых Ca^{2+} -каналов, также как и стимуляции протеинкиназы С (ПКК), фосфолипазы A_2 (ФЛА $_2$) или/и D, арахидоновой кислоты и образованию цАМФ (рис. 5.25). α_1 -АР находятся в сердце, где участвуют в реализации положительных инотропных эффектов.

Изучение α_1 -АР в проводящей системе сердца с использованием метода количественной ауторадиографии показало, что в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах содержание α_1 -АР больше, чем в смежном миокарде. Это свидетельствует о том, что α_1 -АР могут играть важную роль в регуляции не только инотропной, но и хронотропной функции сердца. Исследованием участия α_1 -АР в реализации положительных хронотропных эффектов норадреналина на неонатальные кардиомиоциты сделан вывод о наличии в культуре неонатальных кардиомиоцитов α_{1A} - и α_{1B} - подтипов α_1 -АР. Хронотропный эффект в большей степени связан с α_{1B} -подтипом АР.

Стимуляция α_1 -АР продлевает реполяризацию и увеличивает сократимость. Эти эффекты модулируются α_1 -АР блокированием тока калия через сарколемму. У большинства видов млекопитающих активация α_1 -АР мио-

карда ведет к увеличению сократимости и гипертрофии клеток миокарда в связи с ускорением гидролиза фосфоинозитола и образованием ИТФ и диацилглицерола. α_1 -адренергические агонисты активируют гипертрофию неонатальных кардиомиоцитов желудочка, которая включает увеличение размеров клеток и сократительных белков в саркомере, а антагонисты α_1 -АР уменьшают гипертрофию желудочков. Положительный инотропный эффект агонистов α_1 -АР связывается с отрицательным люзитропным эффектом (скорость расслабления) и увеличением чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} .

β -АР имеют также разнородную природу и были сначала разделены на β_1 - и β_2 -АР на основе потенцирования серии катехоламинов в условиях *in vivo* и *in vitro*. Впоследствии β -АР были классифицированы, используя функциональные исследования, связывание рецепторов и генетические методики. Семейство β -АР разделено на три четких подтипа: β_1 - и β_2 -АР и атипичные β_3 -АР. Фармакологический анализ также свидетельствует о наличии другого атипичного β_4 -подтипа, который локализован в сердечной мышце. β_4 -АР имеют низкое сродство для адреналина и норадреналина, но они блокируются β_3 -адреноагонистом бипранололом. Характеристика опосредуемых β -адренорецепторами ответов позволила выделить подтип, который нечувствителен к типичным β -антагонистам. Этот подтип был назван β_3 -АР. β_3 -АР преимущественно находятся в сердце и бурой жировой ткани, где они способствуют липолизу. Косвенно это может облегчать работу сердца, поскольку миокард способен утилизировать жирные кислоты в качестве метаболического “топлива”. β_3 -АР проявляют одинаковое сродство для адреналина и норадреналина. Наоборот, β_2 -АР расположенные преимущественно в сосудах и гладких мышцах воздухоносных путей проявляют большую чувствительность к норадреналину, чем к адреналину (табл. 5.6).

Механизм реализации эффектов β -адренорецепторов: β -АР, подобно α -АР, связаны с G-белками и последующей внутриклеточной системой вторичных посредников. β_1 -АР связаны с аденилатциклазой через активацию Gs-белков, также как β_2 - и β_3 -АР (рис. 5.25). Активация β_4 -АР приводит к увеличению цАМФ и стимулирует цАМФ-зависимую протеинкиназу. Это также служит доказательством предположения, что β -АР связаны через стимуляторные G-белки с потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами.

Активация β_1 -АР увеличивает силу и частоту сердцебиений, в то время как активация β_2 -АР приводит к вазо- и бронходилатации. Атипичские β_3 -АР расположены преимущественно в бурой жировой ткани, где они участвуют в изменении энергетического обмена и термогенеза.

Таблица 5.6. **Характеристика β -адренорецепторов** (по M.Robinson, A.Hudson, 1998)

Тип Рецептора	β_1 - AP	β_2 - AP	β_3 - AP	β_4 - AP
Селективный агонист	хамотерол, денопамин	кленбутерол, прокатерол, сальбутамол, тербуталин	бипранолол, BRL 37344, ZD 7114, CGP 12177	Нет
Селективный антагонист	беталсоллол, атенолол, биспролол	ICI 118551	SR59230A	бипранолол
Механизм	Активация аденилатциклазы через Gs	Активация аденилатциклазы (через Gs) или активация/угнетение аденилатциклазы	Активация/угнетение аденилатциклазы	Увеличение уровня цАМФ, стимуляция цАМФ-зависимых ПК (через Gs).
Физиологическая функция	Увеличение ЧСС и силы сокращений сердца, скорости проведения в АВ узле	Расслабление ГМК, в том числе бронходилатация	Липолиз, угнетение сердца	Увеличение ЧСС и силы сокращений сердца

Снижение сократимости миокарда связано с уменьшением плотности β -АР и активности аденилатциклазы миокарда. В сердце и других тканях происходит десенситизация β -АР при обработке катехоламинами. Увеличение α Gi- белка понижает активность аденилатциклазы при компенсаторной сердечной гипертрофии и Gi- белок может подавить аденилатциклазу при отсутствии снижения регуляции β -АР.

β -АР локализируются в различных тканях сердца, включая сердечные миоциты, венечные артерии и венечные артериолы. β -рецепторы в артериолах более плотно связаны с G- белком, чем β -АР на миоцитах, возможно из-за различий в подтипах рецептора. В условиях *in vivo* имеются два эффекта стимулирования β -АР в сердце- фосфорилирование тропонина- I и увеличение скорости релаксации. Плотность β -АР в миокарде значительно уменьшается при высокой частоте сердечных сокращений. Увеличение концентрации норадреналина в сердце уменьшает плотность β -АР.

Катехоламины, действуя на β_1 -адренорецепторы, вызывают учащение сердцебиений посредством двух механизмов. Первый - катехоламины увеличивают I_f в клетках водителей ритма, увеличивая, тем самым крутизну нарастания фазы 4, то есть, медленной диастолической деполяризации. Во- вторых, катехоламины увеличивают I_{Ca} во всех кардиомиоцитах, что приводит также к большей крутизне нарастания фазы 4 ПД в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, и сдвигает порог в более негативную сторону. Необходимо отметить, что катехоламины не влияют на максимальный диастолический потенциал, то есть не изменяют МП.

Катехоламины увеличивают силу сокращения мышц предсердий и желудочков (*положительный инотропный эффект*). В основе этого эффекта лежат 4 механизма.

1. Увеличение I_{Ca} (то есть увеличение входа ионов Ca^{2+}) приводит к значительному локальному повышению концентрации внутриклеточного $Ca - [Ca^{2+}]_i$ и увеличению Ca^{2+} -зависимого освобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума.

2. Катехоламины увеличивают чувствительность Ca^{2+} -каналов саркоплазматического ретикулаума к цитоплазматическому Ca^{2+}

3. Катехоламины стимулируют Ca^{2+} насос, что увеличивает количество закачиваемого в саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} и повышает запасы Ca^{2+} для последующего освобождения.

4. При увеличенном I_{Ca} больше ионов Ca^{2+} доставляются к SERCA, запасы Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулеуме увеличиваются, следовательно больше Ca^{2+} становится доступным для связывания с тропонином С, что приведет к усилению сокращения.

Действие норадреналина связано с ростом мембранной проницаемости для ионов кальция, что сопровождается повышением степени сопряжения возбуждения и сокращения миокарда, а также потенциалозависимой проницаемости для K^+ . Норадреналин может в определенных пределах восстанавливать изменение функции сердца при сдвигах содержания калия в крови во время чрезмерных физических нагрузок или других состояний. Сниженная избытком K^+ возбудимость и проводимость предсердий и желудочков восстанавливается норадреналином. Норадреналин разрушается значительно медленнее, чем АХ, поэтому его взаимодействие с адренорецепторами сердечных клеток, как и раздражение симпатических волокон, сопровождается более продолжительным эффектом.

При возбуждении наряду с основным медиаторным веществом в синаптическую щель поступают и другие биологически активные вещества, в частности пептиды. Последние обладают модулирующим действием, изменяя величину и направленность реакции сердца на основной медиатор. Так, опиоидные пептиды угнетают эффекты раздражения блуждающего нерва, а пептид дельта сна усиливает вагусную брадикардию. Биологически активные

вещества оказывают действие на кардиомиоциты, взаимодействуя со специфическими рецепторами.

Тонус сердечных нервов. Как уже было показано, первая ступень иерархии нервных центров, регулирующих нормальную работу сердца, представлена местными рефлексам, которые осуществляются внутрисердечной нервной системой. Центры блуждающих и симпатических нервов являются второй ступенью иерархии нервных центров, регулирующих работу сердца. Интегрируя рефлекторные и нисходящие из высших отделов головного мозга влияния, они формируют сигналы, управляющие деятельностью сердца, в том числе определяющие ритм его сокращений. Блуждающие и симпатические нервы обладают характерным тоническим свойством. Под тонусом понимают длительное, то усиливающееся, то ослабевающее возбуждение, не сменяющееся торможением.

У человека и большинства млекопитающих работа предсердий и синоатриального узла постоянно контролируется блуждающим и симпатическим нервами, в то время как желудочки находятся под контролем преимущественно симпатических нервов. В существовании тонуса блуждающих нервов легко убедиться, перерезав у животного правый и левый нервы. В этом случае частота сердечных сокращений возрастает почти вдвое. Отсюда может быть сделан вывод, что автоматическая деятельность сердца все время подвергается угнетению импульсами, идущими по волокнам блуждающего нерва. Наличие этих разрядов легко прослеживается при регистрации эфферентной импульсации. В покое тонус блуждающих нервов преобладает над симпатическим тонусом.

Тонус блуждающих нервов возникает в результате притока импульсации от рецептивных зон дуги аорты, каротидного синуса, кроме того, он обусловлен восходящими активирующими влияниями ретикулярной формации, клеткам которой свойственна постоянная импульсная активность. Она связана с конвергенцией коллатералей огромного числа чувствительных путей, а также с высокой чувствительностью ее клеточных мембран.

В поддержании тонуса участвуют различные гуморальные раздражители, такие как гормоны, уровень парциального давления CO_2 . Тонус блуждающих нервов находится в зависимости и то фаз дыхательного цикла. Во время выдоха он повышается, что влечет за собой урежение частоты сердечных сокращений. Это обычное в нормальных условиях состояние называют дыхательной аритмией (феномен Геринга). Дыхательная аритмия исчезает после атропинизации животных или перерезки у них блуждающих нервов.

Определенным тонусом обладают также симпатические нейроны, посылающие свои аксоны к сердцу. После перерезки всех симпатических путей или удаления основных источников симпатической иннервации сердца – шейно-грудных (звездчатых) ганглиев – ритм сердца собаки снижается на 15–25%. При полной симпатической и парасимпатической денервации сердца оно начинает сокращаться в ритме, который задается синусно-предсердным

узлом. Этот собственный ритм сердца несколько выше, чем интактного сердца.

Таким образом, перерезка блуждающих и симпатических нервов, равно как и их раздельная стимуляция, приводят к противоположным изменениям различных показателей сердечной деятельности. Однако это не означает, что действие этих нервов на сердце взаимно нейтрализуется. Напротив, нормальная работа сердца определяется взаимодействием влияний, поступающих к нему по блуждающим и симпатическим путям.

Гипоталамическая регуляция. Ядра гипоталамуса являются следующей ступенью в иерархии нервных центров, регулирующих сердечную деятельность. У млекопитающих посредством прямых связей гипоталамус соединяется с ядрами блуждающих нервов в продолговатом мозгу и боковыми рогами спинного мозга, т.е. с центрами парасимпатической и симпатической иннервации сердца. При электрическом раздражении различных зон гипоталамуса наблюдаются реакции сердечно-сосудистой системы, по силе и выраженности намного превосходящие реакции, возникающие в естественных условиях. При локальном точечном раздражении некоторых участков гипоталамуса удавалось наблюдать изолированные реакции: изменение ритма сердца, или силы сокращений левого желудочка, или степени расслабления левого желудочка. Т.о. удалось выявить, что в гипоталамусе имеются структуры, способные регулировать отдельные функции сердца. В естественных условиях эти структуры не работают изолированно. Гипоталамус представляет собой интегративный центр, который может изменять любые параметры сердечной деятельности и состояние любых отделов сердечно-сосудистой системы с тем, чтобы обеспечить потребности организма при поведенческих реакциях, возникающих в ответ на изменение условий окружающей (и внутренней) среды.

Гипоталамус – может изменять параметры сердечной деятельности для обеспечения текущих потребностей организма и всех его систем при различных поведенческих реакциях. Однако осуществляемая им перестройка деятельности висцеральных органов не является самостоятельной, а зависит от сигналов, поступающих из лимбической системы и коры головного мозга.

Корковая регуляция. Кора головного мозга является высшей ступенью в иерархии механизмов целенаправленного управления деятельностью сердца. Электрическая стимуляция почти любого участка коры мозга вызывает ответы сердечно-сосудистой системы. Они проявляются особенно отчетливо при раздражении моторной и премоторной зон коры, поясной извилины, орбитальной поверхности лобных долей, передней части височной доли. Эти активные области совпадают с зонами проекций в кору больших полушарий блуждающего нерва и его сердечных ветвей. Анатомическое соседство центров, ответственных за возникновение двигательных реакций и реакций сердца, имеет важное значение для оптимального обеспечения сердцем поведенческих реакций.

При относительно нормальном функционировании организма кора мозга, как и гипоталамус, способна тормозить или активировать работу сердца. Использование в экспериментах хирургической декорткации или расправляющей калиевой депрессии изменяет характер исходных сердечных рефлексов, снимая модулирующее влияние коры полушарий.

Кора головного мозга является органом психической деятельности, обеспечивающим целостные приспособительные реакции организма. Многочисленные наблюдения показывают, что работа сердца изменяется при действии условий, влияющих на деятельность коры мозга: боли, страха, радости, тревоги, ярости и т.д. Например, у спортсменов наблюдается так называемое предстартовое состояние, проявляющееся учащением сердцебиения. Оно связано с активацией корой мозга гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, выделяющих адреналин в кровь. Сигналы, непосредственно предвещающие возникновение этих ситуаций или возможность их наступления, способны по механизму условного рефлекса вызвать перестройку функций сердца, чтобы обеспечить предстоящую деятельность организма.

Влияние коры полушарий на деятельность мозга подтверждается многочисленными наблюдениями с образованием экстероцептивных и интероцептивных условных рефлексов. В обоих случаях модулирующие влияния коры направлены к центрам продолговатого и спинного мозга, где формируется эфферентная импульсация к сердцу. Она приспособливает работу сердца к текущим или предстоящим потребностям организма в целом, отдельных органов и систем и, наконец, самого сердца. При очень сложных ситуациях, действиях чрезвычайных раздражителей могут возникнуть нарушения и срывы высших регуляторных механизмов (неврозы). В этих случаях параллельно с расстройствами поведенческих реакций возможны существенные нарушения деятельности сердца.

Рефлекторная регуляция деятельности сердца. Регуляция рефлекторной деятельности является сложным рефлекторным актом при участии центральных и периферических механизмов. По эфферентным нервным волокнам к сердцу передаются импульсы, возникающие рефлекторно в ответ на раздражение различных интеро- и экстерорецепторов.

В системе кровообращения существует ряд рефлексов, имеющих важное гемодинамическое значение. Характерным признаком этих рефлексов является постоянство в расположении их рецептивных полей. К числу таких полей относятся *устья полых вен, дуга аорты и сонный (каротидный) синус* - область разветвления сонной артерии на наружную и внутреннюю. В этих рецептивных полях, именуемых иначе *рефлексогенными зонами*, сосредоточено огромное количество механо- и хеморецепторов, тонко реагирующих на различные изменения гемодинамики. Возникающие в этих рецепторах импульсы по чувствительным волокнам поступают к циркуляторным центрам продолговатого мозга и другим отделам ЦНС.

В устье полых вен при их впадении в сердце находятся рецепторы растяжения, разделяющиеся как и в предсердии, на рецепторы типа А и рецепторы типа В. Оба вида рецепторов возбуждаются при малейшем колебании внутрисосудистого объема крови, первые- при активном сокращении предсердий, вторые- при пассивном растяжении мускулатуры предсердий.

Эта область является рецептивным полем для *рефлекса Бейнбриджа*, состоящего в том, что при повышении давления крови в полых венах возникает возбуждение рецепторов обоих типов, рефлекторно уменьшается тонус блуждающего нерва и возрастает тонус симпатического нерва. Сигналы от А-рецепторов повышают симпатический тонус. Оба эти влияния вызывают ускорение сердечного ритма с возрастанием силы сокращений. Тем самым при интенсивном притоке крови предсердия и венозная часть кровеносной системы предохраняются от чрезмерного растяжения.

Из рефлекторных влияний на деятельность сердца особую роль играют импульсы от *механорецепторов* каротидного синуса и дуги аорты. Пока существует циркуляция крови и поддерживается кровяное давление, эти рецепторы постоянно находятся в возбужденном состоянии. Степень их возбуждения зависит от уровня кровяного давления. Чем оно выше, тем сильнее раздражаются рецепторы, тем интенсивнее рефлекторное возбуждение сердечных волокон блуждающего нерва и, как следствие, торможение деятельности сердца.

Наряду с механорецепторами этих областей в рефлекторной регуляции сердца принимают непосредственное участие и *хеморецепторы*. Адекватными раздражителями для них является напряжение O_2 и CO_2 (или повышение концентрации ионов H^+) в крови. При возбуждении импульсы от хеморецепторов, направляясь в центры продолговатого мозга, приводят к снижению частоты сердечных сокращений. Рефлексогенные зоны расположены и в легочной артерии, поэтому при повышении давления в малом кругу происходит замедление сердечного ритма и увеличение объема селезенки (*рефлекс Парина*).

Интенсивное механическое или химическое раздражение *интерорецепторов*, содержащихся во всех кровеносных сосудах, тканях и органах, как было установлено В.Н.Черниговским, может рефлекторно изменять деятельность сердца, вызывая либо учащение и усиление, либо ослабление сердечных сокращений. Отчетливое торможение сердечной деятельности наблюдается при раздражении рецепторов брюшины. Так, поколачиванием по брюху лягушки пинцетом, можно уменьшить частоту сердечных сокращений вплоть до остановки сердца (*рефлекс Гольца*). У человека подобная обратимая остановка сердца возникает при сильном ударе в живот. В этом случае афферентные импульсы по чревным нервам достигают спинного мозга, а затем ядер блуждающих нервов. Оттуда по эфферентным волокнам они направляются к сердцу. К вагусным рефлексам относится и *глазосердечный рефлекс* (Данини-Ашнера), заключающийся в том, что при надавливании на глазные яблоки

происходит замедление пульса на 4-8 ударов в минуту и снижение артериального давления.

Импульсы от проприорецепторов скелетных мышц могут оказывать влияние на регуляцию сердечного ритма. Возникающий при интенсивной мышечной деятельности поток разрядов тормозит центры продолговатого мозга, что сопровождается учащением сердечного ритма и изменением сосудистого тонуса.

Гуморальная регуляция деятельности сердца. Гуморальная регуляция деятельности сердца осуществляется биологически активными веществами, выделяющимися в кровь и лимфу из эндокринных желез, а также ионным составом межклеточной жидкости. Эта регуляция в наибольшей степени присуща адреналину, секретируемому мозговым слоем надпочечников. Адреналин выделяется в кровь при эмоциональных нагрузках, физическом напряжении и других состояниях. Его взаимодействие с β -адренорецепторами кардиомиоцитов приводит к активации внутриклеточного фермента аденилатциклазы, ускоряется образование циклического АМФ. В свою очередь, цАМФ необходим для превращения неактивной фосфорилазы в активную. Активная фосфорилаза обеспечивает снабжение миокарда энергией путем расщепления внутриклеточного гликогена с образованием глюкозы. Катехоламины повышают проницаемость клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , способствуя с одной стороны усилению поступления их из межклеточного пространства в клетку, а с другой - мобилизации ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Гормон поджелудочной железы и кишки – *глюкагон*, оказывает на сердце положительный инотропный эффект путем стимуляции аденилатциклазы. Гормон щитовидной железы *тироксин* увеличивает частоту сердечных сокращений и повышает чувствительность сердца к симпатическим воздействиям. Гормоны коры надпочечников – *кортикостероиды*, биологически активный полипептид- *ангиотензин* 11, вещество энтерохромафинных клеток кишки- *серотонин*- увеличивают силу сокращений миокарда.

Большое влияние на деятельность сердечной мышцы оказывает *ионный состав среды*. Повышение содержания во внеклеточной среде K^+ угнетает деятельность сердца. При этом вследствие изменения градиента концентрации иона увеличивается проницаемость мембран для K^+ , падают возбудимость, скорость проведения возбуждения и длительность ПД. В этих условиях синусно-предсердный узел перестает выполнять роль водителя ритма. Подобным образом на сердце влияют ионы HCO_3^- и H^+ . Ионы Ca^{2+} повышают возбудимость и проводимость мышечных волокон, активируя фосфорилазу и обеспечивая сопряжение возбуждения и сокращения. Гипоксемия, гиперкапния и ацидоз угнетают сократительную активность миокарда.

Серотониновые рецепторы в регуляции сердца. В отличие от других классических нейротрансмиттеров, таких как катехоламины и ацетилхолин, серотонин действует на клетки мишени как диффузный гуморальный фактор. К настоящему времени не выявлено серотонинергической иннервации серд-

ца. На периферии серотонин продуцируется энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта с последующим освобождением в систему кровообращения.

Таблица 5.7. Серотониновые рецепторы в регуляции сердца

Тип Ре-цептора	Локализация	Эффекты
5HT1	Синоатриальный узел сердца, папиллярная мышца. Аортальный, митральный, трикуспидальный и легочный клапаны сердца человека.	Угнетение автоматии, снижение амплитуды ПД, уменьшение напряжения.
5-HT1d	На адренергических терминалах аксона в правом предсердии человека.	Угнетение выброса норадреналина.
5-HT2в	Сердце человека	У млекопитающих - инактивация гена рецептора вызывает неонатальную и эмбриональную смерть, уменьшение количества миофибрилл. У выживших новорожденных - гипоплазия желудочков, нарушение пролиферации кардиомиоцитов. У взрослых - нарушение структуры саркомеров.
5-HT3	Окончания сердечных волокон блуждающего нерва.	Усиление выброса ацетилхолина.
5-HT4	Предсердия и желудочки человека, синоатриальный узел человека.	+ хронотропный, + инотропный эффект, фибрилляция, аритмия, кардиостимуляция.

Серотонин оказывает влияние на сердце через *серотониновые рецепторы* (5-HT) трех типов (табл. 5.7.). Действие серотонина приводит: к увеличению синтеза ИТФ и диацилглицерола через 5-HT2 рецепторы; активации аденилатциклазы и увеличению синтеза цАМФ через 5-HT4 рецепторы, и открытие ионных каналов через 5-HT3 рецепторы.

Помимо регуляции взрослого сердца, серотонин принимает важное участие в регуляции развития сердца в онтогенезе, контролируя пролиферацию и дифференциацию кардиомиоцитов. Предполагается, что в эмбриональном периоде и в постнатальном развитии до завершения формирования гемато-

энцефалического барьера, серотонин мозгового происхождения может принимать участие в регуляции морфогенеза кардиомиоцитов через 5-HT₂ подтип рецепторов.

Механизм реализации эффектов 5-HT рецепторов: Механизмы реализации эффектов серотонина на кардиомиоциты представлены на рисунках 5.22 и 5.23. На пресинаптических норадренергических нервных окончаниях расположены 5-HT_{1d} и 5-HT₄ типы рецепторов, а на мембране кардиомиоцита 5-HT₁, 5-HT_{2в}, 5-HT₃, 5-HT₄. 5-HT₂ и α_1 -адренорецепторы имеют сходные механизмы внутриклеточной регуляции. Однако имеется отличие в том, что 5-HT₂ рецепторы через G_p белок активируют K⁺-канал, а α_1 -адренорецепторы угнетают. Связывание серотонина с 5-HT₂ рецепторами приводит к активации G_p-белка и связыванию его α -субъединицы с GTP, что активирует фосфолипазу C, которая осуществляет гидролиз фосфоинозитидов. В результате гидролиза этих соединений образуется инозитолтрифосфат и диацилглицерол. ИТФ вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, действуя на три свои мишени: первая- рецепторы инозитолтрифосфата на саркоплазматическом ретикулуме, активация которых приводит к усилению выброса Ca²⁺, вторая - это быстрый Т-тип Ca²⁺-каналов, что также приводит к усилению входа Ca²⁺ в клетку и третья - L-тип Ca²⁺-каналов. Поступающий Ca²⁺ связывается с рианодиновыми рецепторами на саркоплазматическом ретикулуме и способствует выбросу Ca²⁺ из него. В свою очередь диацилглицерол прикрепляется к специфическому участку связывания на каталитической субъединице ПКС вместе с Ca²⁺ и фосфатидилсеринем. Присоединение диацилглицерола увеличивает сродство ПКС к Ca²⁺. Серотонин оказывает бифазное действие на содержание Ca²⁺ в цитозоле эндотелиальных клеток сердца: вначале отмечается временное увеличение входа Ca²⁺ благодаря выходу Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума, а затем медленное увеличение внутриклеточного Ca²⁺ из-за входа внеклеточного Ca²⁺.

Активация 5-HT_{2В}-рецепторов вызывает активацию фосфолипазы C и фосфолипазы А (ФЛС и ФЛА), затем увеличивается образование цГМФ, что является митогенетическим сигналом, который включается в тирозинкиназный путь. Активированная ПКС осуществляет фосфорилирование различных ферментных, внутриядерных белков (гистоны) и белков ионных каналов по серину и треонину. Возможно, именно с этим механизмом и связан морфо-генетический эффект серотонина на сердце. Интересен тот факт, что ПКС способна сама регулировать свою активность: усиливать ее, путем повышения образования фосфатидил-инозитол-4,5-дифосфата, являющегося субстратом для ФЛС или угнетать за счет ингибирования гидролиза фосфоинозитидов. Вместе с тем, имеются экспериментальные данные о том, что передача сигнала с 5-HT_{2В}- рецептора внутрь клетки может осуществляться независимо от гидролиза фосфатидилинозитола.

5-HT₃ рецептор является неселективным ионным каналом, обеспечивающим вход ионов Na⁺ и Ca²⁺ в клетку и выход K⁺. 5-HT₄ рецепторы и β_1 , β_2 .

β_4 -адренорецепторы имеют общий механизм внутриклеточной регуляции. Агонисты связываются с этими рецепторами и приводят к активации Gs-белка и последующей активации аденилатциклазы, которая образует цАМФ из АТФ. цАМФ связывается с регуляторной субъединицей протениназы А (ПКА) и вызывает ее диссоциацию с каталитическими субъединицами, т.е. приводит к активации ПКА. ПКА, также как и ПКС фосфорилирует различные клеточные белки, в том числе и внутриядерные. ПКА вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} путем активации L-типа Ca^{2+} -каналов. Пресинаптические 5-HT_{1D} рецепторы угнетают высвобождение норадреналина, в то время как 5-HT₄ рецепторы- наоборот, усиливают его освобождение. Находящийся на холинергических терминалах 5-HT₃ рецептор способствует выделению ацетилхолина из нервной терминали.

Таким образом, активация 5-HT₂ и 5-HT₄- рецепторов вызывает положительный инотропный и хронотропный эффект, причем активация 5-HT₄ рецепторов может привести даже к предсердной аритмии и фибрилляции. Активация 5-HT₁ и 5-HT₃ рецепторов вызывает противоположный эффект- отрицательный инотропный и хронотропный.

Выявлено как стимулирующее воздействие серотонина на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, увеличение силы сокращений), так и способность серотонина вызывать временную брадикардию, возбуждая центральные и периферические серотониновые рецепторы. Гемодинамические эффекты серотонина на сердце начинаются с кратковременной гипотензии из-за брадикардии за счет активации 5-HT₃-рецепторов чувствительных нервных окончаний парасимпатических нервов сердца. Затем отмечается прессорная реакция вследствие вазоконстрикции, опосредованной 5-HT₂-рецепторами крупных сосудов. Третья фаза: длительная гипотензия вследствие активации 5-HT₁-рецепторов в ЦНС (снижение симпатической и повышение парасимпатической активности), симпатических нервных окончаний- торможение высвобождения норадреналина.

Роль в патогенезе. Серотонин участвует в патогенезе острого инфаркта миокарда, действуя через 5-HT_{2a}-рецепторы в местах коронарного атеросклероза. Отмечено кардиопротекторное действие кетансерина (блокатор 5-HT₂-рецепторов) - улучшение перфузии ишемизированных зон миокарда и уменьшение длительности периодов ишемии у больных стенозированным атеросклерозом коронарной аорты. Серотонин способен активировать клетки миокарда, усиливать нарушение ритма, вызывать некроз, модулировать повреждение миокарда. Препараты, угнетающие действие серотонина, могут быть использованы в лечении ишемической болезни сердца у человека.

Эндокринная функция сердца. Миоциты предсердий образуют *atriopeпtид*, или *натрийуретический гормон*. Стимулируют секрецию этого гормона растяжение предсердий притекающим объемом крови, изменение уровня натрия в крови, содержание в крови вазопрессина, а также влияния экстракардиальных нервов. Натрийуретический гормон обладает широким спектром

физиологической активности. Он сильно повышает экскрецию почками ионов Na^+ и Cl^- , подавляя их реабсорбцию в канальцах нефронов. Влияние на диурез осуществляется также за счет увеличения клубочковой фильтрации и подавления реабсорбции воды в канальцах. Натрийуретический гормон подавляет секрецию ренина, ингибирует эффекты ангиотензина II и альдостерона. Натрийуретический гормон расслабляет гладкие мышечные клетки мелких сосудов, способствуя тем самым снижению артериального давления, а также гладкую мускулатуру кишечника.

6. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА В ЭМБРИОНАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ РАЗВИТИЯ

Сердце плода. Одной из характерных особенностей сердца плода является отсутствие четкого деления на правый (легочный) и левый (системный) отделы. Такое деление происходит только после рождения. Развитие сердца начинается с 3-й недели внутриутробного развития, и к середине 4-й недели сердце становится двухкамерным (как у рыб). К концу 5-й недели образуется перегородка между предсердиями. Сердце становится трехкамерным (как у амфибий). У плода предсердия сообщаются между собой только через овальное отверстие, а аорта и легочная артерия соединяются широким артериальным протоком (*боталлов проток*) (рис. 6.26). Разделение желудочка начинается на 6-й неделе. Межжелудочковая перегородка растет от верхушки по направлению к предсердиям. Таким образом, у плода предсердия и желудочки действуют как единый полый орган. Кровь плода насыщается кислородом через плаценту, поскольку легкие находятся в спавшемся, нефункционирующем состоянии, и кровообращение в них весьма невелико.

Атипическая мышечная ткань проводящей системы появляется очень рано, одновременно с сократительным миокардом, и формирует традиционные пути проведения возбуждения. Однако в сердце эмбриона обнаруживается много «добавочных» пучков атипической мускулатуры, которые к рождению теряют активность или дегенерируют. Но примерно у 0,2% людей часть таких дополнительных путей сохраняется, что является причиной пароксизмальной тахикардии и аритмий.

Сокращения сердца возникают на 22-23-й день – сразу после образования трубчатого сердца. Однако его сокращения еще очень слабы и неритмичны. Только к концу 6-й недели сокращения становятся ритмичными и частота их достигает 110 ударов в минуту. В дальнейшем частота сердечных сокращений увеличивается до 165-175 ударов в минуту и к концу внутриутробного развития составляет 130 ударов в минуту.

Введение блокатора β -адренорецепторов - пропранолола в конце беременности не влияет на частоту сердцебиений плода. По-видимому, частота сердечных сокращений плода определяется, главным образом, автоматией водителя ритма.

Гуморальные влияния вызывают изменения деятельности сердца плода лишь при относительно высоких концентрациях. Чувствительность сердца к ацетилхолину появляется у эмбрионов до развития полноценной парасимпатической иннервации, следовательно, холинорецепторы в сердце развиваются рано. Чувствительность же к норадреналину очень низка. Адреналин и норадреналин либо не оказывают влияния, либо их влияние извращено — они уменьшают частоту сердцебиений. Следовательно, функция β -адренорецепторов в сердце плода не развита, т.к. специфический агонист β -адренорецепторов — изопроterenол вызывает очень незначительный эффект.

Еще одной интересной особенностью сердца плода является низкая чувствительность кардиомиоцитов к изменению внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , в сочетании с высокой сократимостью волокон. Это объясняется хорошо развитыми внутриклеточными механизмами как транспорта Ca^{2+} к нейтрофиламентам, так и его удаления из цитоплазмы.

Сердце у новорожденного. У новорожденных происходит перестройка сердечно-сосудистой системы и ее приспособление к новым условиям существования организма. После рождения, при становлении легочного дыхания, легкие расправляются, гидродинамическое сопротивление их сосудов падает. Сильно возрастает ток крови через малый круг кровообращения и давление в левом предсердии становится большим, чем в правом, в результате чего закрывается клапан, расположенный у овального отверстия. Овальное отверстие зарастает к 5-7-му месяцу жизни, и артериальный проток также полностью закрывается.

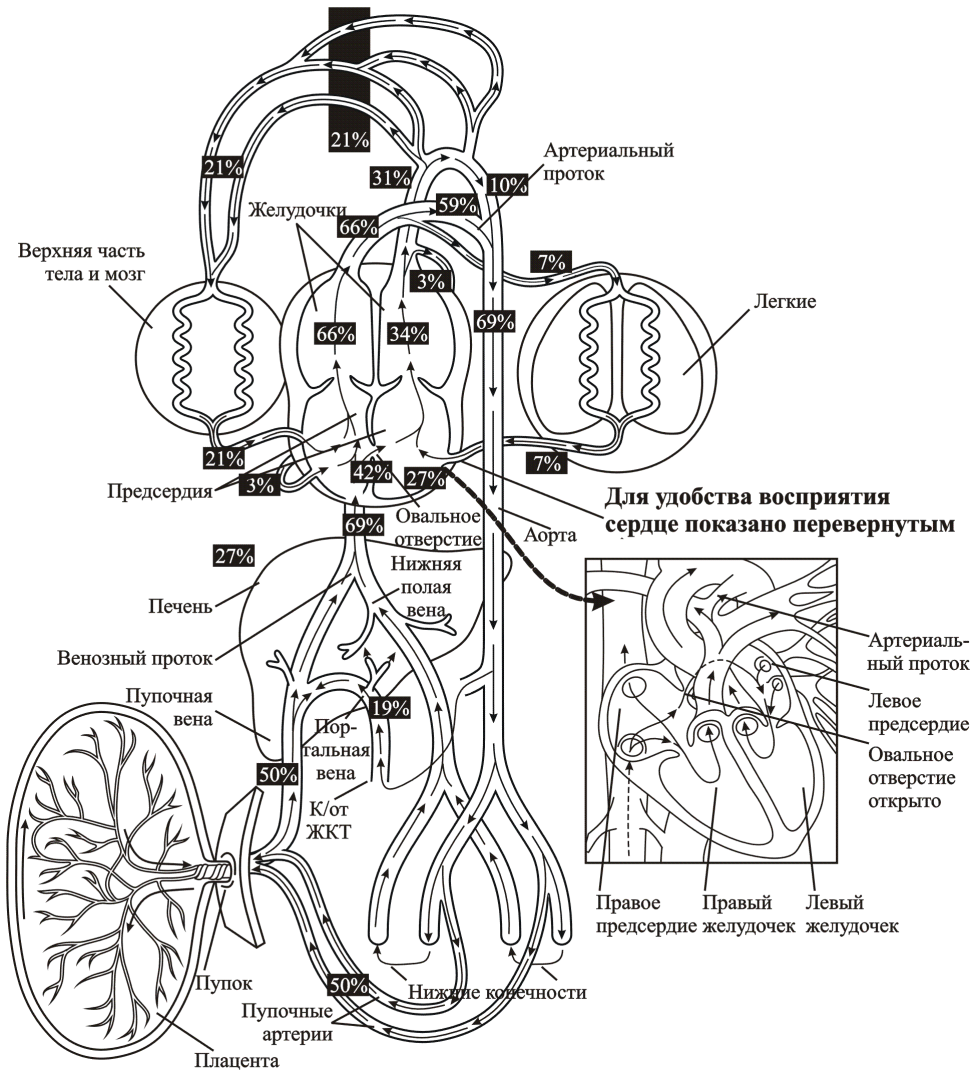


Рис. 6.26. Кровообращение плода.

Иннервация сердца парасимпатическими и симпатическими волокнами начинается в эмбриональном периоде. Однако лишь в последней трети внутриутробного периода развития раздражение периферических отрезков блуждающего нерва плодов животных начинает вызывать небольшое уменьшение частоты сердцебиений. Сведения о влиянии симпатических нервов на деятельность сердца плода противоречивы.

Это приводит к тому, что параллельное соединение обоих отделов сердца превращается в последовательное и нагрузка на левое сердце становится значительно больше, чем на правое. Сопротивление сосудистого русла легких примерно в 8 раз меньше, чем в системном кровообращении, и правый желудочек затрачивает на выброс крови в малый круг меньшую силу, чем левый – в большой круг. В результате этого мышечная масса левого желудочка развивается интенсивнее и становится в три раза больше, чем правого. У взрослого человека масса сердца составляет около 0,5% общего веса тела.

Частота сердцебиений у новорожденных немного выше, чем у плода и составляет 140 ударов в минуту.

Раздражение парасимпатических нервов тормозит деятельность сердца новорожденных. Частота сердцебиений уменьшается, но в гораздо меньшей степени, чем у взрослых, так как тонус блуждающих нервов выражен еще слабо. Раздражение симпатических нервов и норадреналин действуют на сердце слабо или не оказывают влияния. Действие антагонистов β -адренорецепторов у новорожденных большинства животных не вызывает уменьшения частоты сердцебиений, что говорит об отсутствии тонуса симпатических нервов.

7. Тестовые вопросы

1. Сколько камер содержит сердце человека?
А. две
Б. три
* В. четыре
Г. одну
2. Правое предсердие и правый желудочек обеспечивают кровообращение по:
* А. легочному кругу кровообращения
Б. аорте
В. большому кругу кровообращения
Г. по коронарным сосудам
3. Левое предсердие и левый желудочек обеспечивают кровообращение по:
А. легочному кругу кровообращения
Б. аорте
* В. большому кругу кровообращения
Г. по коронарным сосудам
4. Сколько крови в минуту перекачивает сердце человека в покое?
А. 1000 мл
Б. 500 мл
В. 2000 мл
* Г. 5000 мл
5. Чему равна частота сердечных сокращений в среднем у человека при длительности одного сердечного цикла 0,8 сек?
А. 50 ударов в минуту
* Б. 75 ударов в минуту
В. 45 ударов в минуту
Г. 20 ударов в минуту
6. Сколько крови выбрасывает сердце при каждом сокращении?
* А. 70 мл
Б. 1000 мл
В. 500 мл
Г. 20 мл
7. У нетренированных людей при физической нагрузке сердечный выброс увеличивается за счет:
А. увеличения ударного (систолического) объема

- Б. уменьшения сопротивления сосудов
- *В. увеличения частоты сердечных сокращений
- Г. гипертрофии миокарда

8. У спортсменов сердечный выброс при физической нагрузке увеличивается за счет:

- *А. увеличения ударного (систолического) объема
- Б. уменьшения сопротивления сосудов
- В. увеличения частоты сердечных сокращений
- Г. гипертрофии миокарда

9. Из какой ткани состоят, главным образом, клапаны сердца?

- А. мышечной - поперечно-полосатой
- Б. гладкомышечной
- В. эпителиальной
- *Г. соединительной (фиброзной)

10. Какие клапаны прикреплены сухожильными нитями к стенке желудочков?

- *А. створчатые
- Б. полулунные
- В. аортальный
- Г. пульмональный

11. Какова причина открытия сердечных клапанов?

- А. натяжение сухожильных нитей
- *Б. разность давления крови по обе стороны от клапана
- В. сокращение сосочковых мышц
- Г. сокращение миокарда

12. В какую фазу сердечного цикла осуществляется коронарный кровоток?

- А. в систолу
- Б. изометрического сокращения
- *В. в диастолу
- Г. в предфазу

13. Чтобы активировать Na^+ каналы сердечной мышцы, мембрану кардиомиоцитов необходимо:

- А. гиперполяризовать
- Б. реполяризовать
- В. ре- и гиперполяризовать
- *Г. депольаризовать

14. Какой заряд имеет внутренняя поверхность мембраны кардиомиоцитов в покое?

- *А. отрицательный
- Б. положительный

15. Для каких ионов проницаема покаяющаяся мембрана кардиомиоцитов?

- А. Na^+
- Б. OH^-
- *В. K^+
- Г. Na^+ и K^+

16. Мембранный потенциал покая сердечных миоцитов - это:

А. разность потенциалов между двумя соседними участками наружной поверхности мембраны

Б. разность потенциалов между двумя соседними участками внутренней поверхности мембраны

*В. разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностью мембраны

Г. потенциал цитоплазмы клетки

17. В фазу деполяризации ПД кардиомиоцитов основную роль играет:

А. активный транспорт ионов

*Б. пассивный транспорт ионов

В. транспорт ионов против концентрационного градиента

Г. неселективный транспорт анионов

18. В фазу реполяризации ПД кардиомиоцитов основную роль играет:

*А. активный транспорт ионов

Б. пассивный транспорт ионов

В. транспорт ионов по концентрационному градиенту

Г. неселективный транспорт анионов

19. Какая кривая, регистрируемая в клинике, отражает суммарный ПД всех кардиомиоцитов?

А. электромиограмма

Б. эхокардиограмма

В. баллистокардиограмма

*Г. электрокардиограмма

20. В фазу деполяризации ПД резко повышается проницаемость мембраны сократительных миоцитов для ионов:

А. K^+

Б. Cl^- и OH^-

*В. Na^+ и Ca^{2+}

Г. K^+ и Na^+

21. Какие соединения и ионы ингибируют I_{Na}^+ ?

А. Ba^{2+} , Cs^{2+}

*Б. тетродотоксин, местные анестетики

- В. тетраэтиламмоний
- Г. нифедипин, верапамил

22. Какие вещества и ионы являются блокаторами I_K^+ ?

- *А. Ba^{2+} , CS^{2+} , тетраэтиламмоний
- Б. местные анестетики
- В. нифедипин, верапамил
- Г. тетродотоксин, Mg^{2+}

23. Специфическими блокаторами I_{Ca2}^+ являются:

- А. тетродотоксин
- Б. Ba^{2+} , CS^{2+} , тетраэтиламмоний
- *В. нифедипин, верапамил
- Г. фуросемид

24. Ионный ток через неселективный канал - I_f - в пейсмекерных кардиомиоцитах, можно ингибировать ионами:

- *А. CS^{2+}
- Б. Ba^{2+} , Cd^{2+}
- В. Mn^{2+} , Mg^{2+}
- Г. Co^{2+} , Cd^{2+}

25. В каких кардиомиоцитах отсутствуют ток через «быстрые» Na каналы - I_{Na} ?

- А. в миоцитах левого предсердия
- Б. в миоцитах левого желудочка
- В. в ножках Гиса и волокнах Пуркинье
- *Г. в пейсмекерных миоцитах СА и АВ узлов

26. Время активации потенциал-зависимых Na каналов равно:

- А. 20-30 мсек
- *Б. 0,1-0,2 мсек
- В. 100 мсек
- Г. 1 секунда

27. Какие ионные токи присутствуют во всех кардиомиоцитах?

- А. I_{Na} , I_f
- Б. I_K , I_f
- *В. I_{Ca} , I_K
- Г. I_K , I_{Na}

28. Какой тип Ca^{2+} канала является доминирующим в мембране сердечных миоцитов?

- *А. L - тип
- Б. G - тип
- В. T- тип
- Г. DHP - тип

29. Потенциалозависимые Ca^{2+} каналы активируются в течение:

- А. 10-20 мсек
- Б. 100-150 мсек
- В. 500 мсек

*Г. 1-2 мсек

30. Инактивация Ca^{2+} каналов происходит медленнее, чем инактивация Na^+ каналов в:

- А. 50 раз
- *Б. 10-20 раз
- В. 1000 раз
- Г. 2 раза

31. Неселективный катионный канал пейсмекерных клеток активируется, когда их мембрана:

- *А. гиперполяризована
- Б. деполяризована
- В. реполяризована
- Г. де- и реполяризована

32. Клетки какого участка сердца являются в норме главным генератором ПД?

- А. АВ узла
- Б. левого желудочка
- *В. СА узла
- Г. левого предсердия

33. В каком отделе сердца человека находится СА узел?

- А. в правом желудочке
- Б. в левом предсердии
- В. в левом желудочке
- *Г. в правом предсердии

34. Наличие какого ионного тока является специфическим для клеток СА и АВ узлов?

- *А. I_f
- Б. I_{Na}
- В. I_k
- Г. I_{Ca}

35. Взаимодействие каких 3-х ионных токов обеспечивает генерацию ПД в сердце?

- А. I_f , I_{Na} , I_k
- Б. I_{Ca} , I_{Na} , I_k
- *В. I_f , I_{Ca} , I_k
- Г. I_{Na} , I_{Ca} , I_k

36. Быстрое проведение ПД по пучку Гиса и волокнам Пуркинье обеспечивается наличием в них:

А. Ca^{2+} каналов

Б. K^+ каналов

В. неселективных катионных каналов

*Г. Na^+ каналов

37. ПД сократительных кардиомиоцитов является результатом сложения 3-х мембранных токов:

А. I_f , I_{Na} , I_k

*Б. I_{Na} , I_{Ca} , I_k

В. I_f , I_{Ca} , I_k

Г. I_f , I_{Na} , I_k

38. Чем можно объяснить развитие периода абсолютной рефрактерности кардиомиоцитов желудочков?

*А. инактивацией I_{Na} и I_{Ca}

Б. активацией I_{Na}

В. инактивацией I_k

Г. активацией I_f

39. В каких возбудимых клетках рефрактерный период самый длительный?

А. в нервных

Б. в гладкомышечных

В. в кардиомиоцитах предсердий

*Г. в кардиомиоцитах желудочков

40. Длительный рефрактерный период кардиомиоцитов защищает сердце (выберите неверное утверждение):

А. от возможного внеочередного сокращения

Б. от развития тетанических сокращений

В. от снижения эффективности насосной функции

*Г. от постоянного нахождения в фазе диастолы

41. Какое событие является пусковым для сокращения сердечной мышцы?

А. увеличение $[\text{Na}]_o$

Б. уменьшение $[\text{Ca}]_i$

*В. увеличение $[\text{Ca}]_i$

Г. уменьшение $[\text{K}]_o$

42. Какова роль инвагинаций сарколеммы -Т трубочек (выбрать неверное утверждение):

*А. генерируют ПД

Б. проводят ПД внутрь саркоплазмы и деполяризуют мембрану СР

В. способствуют поступлению Ca^{2+} из внеклеточной среды

Г. локально повышают концентрацию Ca^{2+} вблизи риаодиновых рецепторов

43. Какие Ca^{2+} каналы называют ДНР рецепторами?

А. каналы мембраны СР

Б. каналы поверхностной мембраны кардиомиоцитов

*В. каналы мембраны Т-трубочек

Г. каналы пейсмекерных кардиомиоцитов

44. Какие Ca^{2+} каналы называют риаодиновыми рецепторами?

*А. каналы мембраны СР

Б. каналы поверхностной мембраны кардиомиоцитов

В. каналы мембраны Т-трубочек

Г. каналы пейсмекерных кардиомиоцитов

45. Какова концентрация $[\text{Ca}]_i$ в саркоплазме сердечных миоцитов в покое?

А. 10^{-10} М

*Б. 10^{-7} М

В. 10^{-3} М

Г. 10^{-5} М

46. При какой концентрации Ca^{2+} в саркоплазме ($[\text{Ca}]_i$) запускается процесс сокращения сердечной мышцы?

А. 10^{-10} М

Б. 10^{-7} М

В. 10^{-3} М

*Г. 10^{-5} М

47. Чем определяется длительность сокращения сердечной мышцы?

*А. временем, в течение которого $[\text{Ca}]_i$ остается повышенной

Б. концентрацией АТФ

В. концентрацией $[\text{Na}]_i$

Г. временем гидролиза АТФ

48. Активность Ca^{2+} насоса регулируется белком:

А. тропонином

*Б. фосфоламбаном

В. тропомиозином

Г. фосфолипидом

49. Сколько всего отведений можно получить при регистрации ЭКГ?

А. 6

Б. 3

В. 10

*Г. 12

50. От чего зависит амплитуда зубца R в стандартных отведениях от конечностей?

- *А. от угла проекции интегрального электрического вектора сердца на ось отведения
- Б. от места наложения электродов
- В. от количества применяемых электродов
- Г. от степени сократимости кардиомиоцитов

51. О каком свойстве сердечных миоцитов говорит длительность интервалов ЭКГ?

- А. о сократимости
- *Б. о проводимости
- В. о возбудимости
- Г. о рефрактерности

52. В каком стандартном отведении в норме амплитуда зубца R самая высокая?

- А. в I
- Б. во II и в I

- *В. во II
- Г. в III

53. О чем свидетельствует увеличение длительности интервала PQ на ЭКГ?

- А. о нарушении внутрижелудочковой проводимости
- Б. о снижении сократимости миокарда
- В. о нарушении генерации ПД в СА узле

*Г. о снижении скорости проведения ПД от СА к АВ узлу

54. В каком состоянии находятся клапаны сердца в фазе наполнения?

- *А. створчатые - открыты, полулунные - закрыты
- Б. все клапаны закрыты
- В. створчатые - закрыты, полулунные - открыты
- Г. все клапаны открыты

55. В каком состоянии находятся клапаны сердца в фазе изоволюметрического сокращения?

- А. створчатые - открыты, полулунные - закрыты
- *Б. все клапаны закрыты
- В. створчатые - закрыты, полулунные - открыты
- Г. все клапаны открыты

56. Результатом активации α_1 -адренорецепторов является образование вторичного посредника:

*А. ИТФ

*А. ИТФ

Б. цАМФ

В. цГМФ

Г. АТФ

57. α_1 -адренорецепторы увеличивают сократимость за счет:

А. Уменьшения длительности фазы деполяризации

Б. Уменьшения длительности фазы реполяризации

В. Уменьшения длительности абсолютной рефрактерности

*Г. Увеличения длительности фазы реполяризации

58. Результатом активации β_2 -адренорецепторов является образование вторичного посредника:

А. ИТФ и ДАГ

*Б. цАМФ

В. цГМФ

Г. АТФ

59. Вагус замедляет пейсмекерную активность кардиомиоцитов синоатриального узла за счет (выберите неверное утверждение):

А. Уменьшения I_f

* Б. Увеличения проводимости Ca^{2+} каналов

В. Уменьшения I_{Ca}

Г. Увеличения проводимости K^+ каналов

60. Активация 5-HT₂-рецепторов вызывает образование вторичного посредника:

*А. ИТФ

Б. цАМФ

В. цГМФ

Г. АТФ

61. Активация 5-HT₄-рецепторов вызывает образование вторичного посредника:

А. ИТФ

*Б. цАМФ

В. цГМФ

Г. АТФ

Литература.

1. Berne R.M., Levy M.N. Physiology. Mosby Year Book. St. Louis Baltimore Boston Chicago London Philadelphia Sydney Toronto. 1993.
2. Black J.M., Hawks J.H., Keene A.M.. Medical-Surgical Nursing. Clinical management for positive outcomes. Saunders Company. 2001.
3. Boron W. F., Boulpaep E. L. Medical physiology. A cellular and molecular approach. Saunders. Elsevier Science . London New York St. Louis Sydney Toronto. 2003.
4. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. М., 1969.
5. Клиническая биохимия. Под ред. В.А. Ткачука. М., 2002.
6. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л., 1983.
7. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А., Батуев А.С. Начала физиологии. СПб., Изд-во Лань, 2001.
8. Покровский В.М., Коротько Г.Ф., Наточин Ю.В. Физиология человека. 2000.
9. Ткаченко Б.И. Физиология сердца. С-Петербург, 1994.
10. Удельнов М.Г. Физиология сердца. М., 1975.
11. Физиология плода и детей. Под ред. Проф. Глебовского В.Д. М., Медицина, 1988, 224 с.
12. Физиология человека. Под ред. Р.Шмидта, Г.Тевса. 1996, т.2.
13. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М., 1992.

Авторы выражают искреннюю признательность за помощь в оформлении пособия к.б.н. Гришину С.Н. и Гришиной М. В.