

1.3. КЛАПАНЫ СЕРДЦА

Сердечные клапаны – это выросты эндокарда, внутри которых содержатся эластические волокна, рассеянные гладкомышечные клетки, в центральной 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. 6). 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.

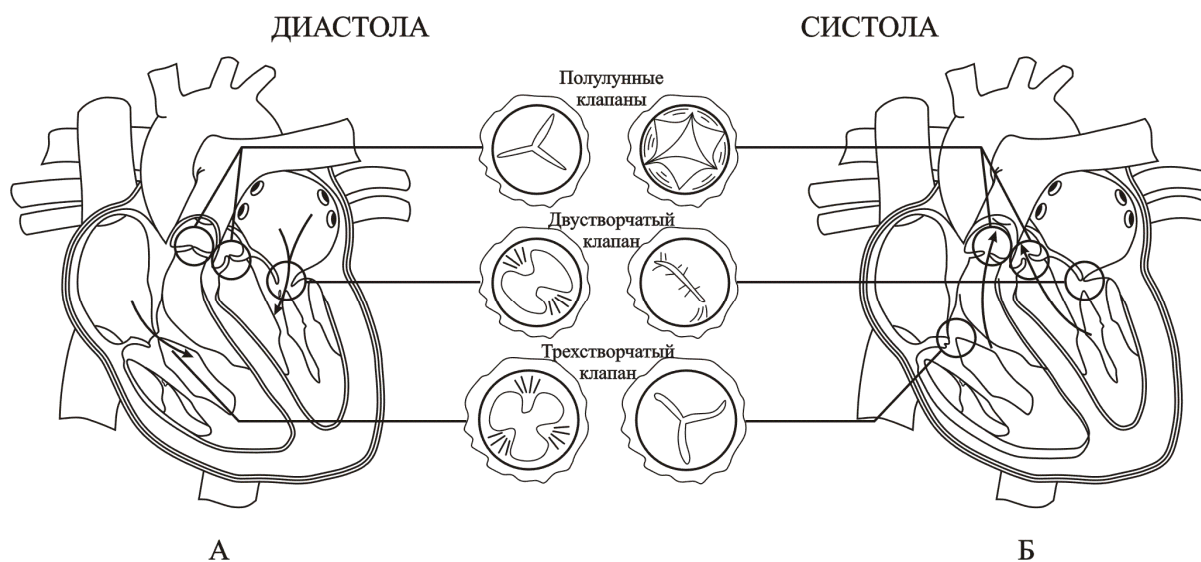


Рис. 6. Клапаны сердца. Полулунные, двухстворчатый и трехстворчатый клапаны показаны так, как они выглядят во время диастолы или наполнения

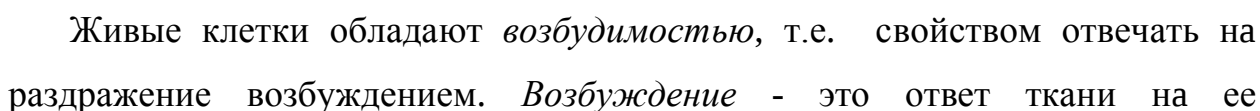


желудочков (слева) и во время систолы или изгнания крови из желудочков (справа).

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. 7). 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.





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 T-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 называли *рабочими кардиомиоцитами*.

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.

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).

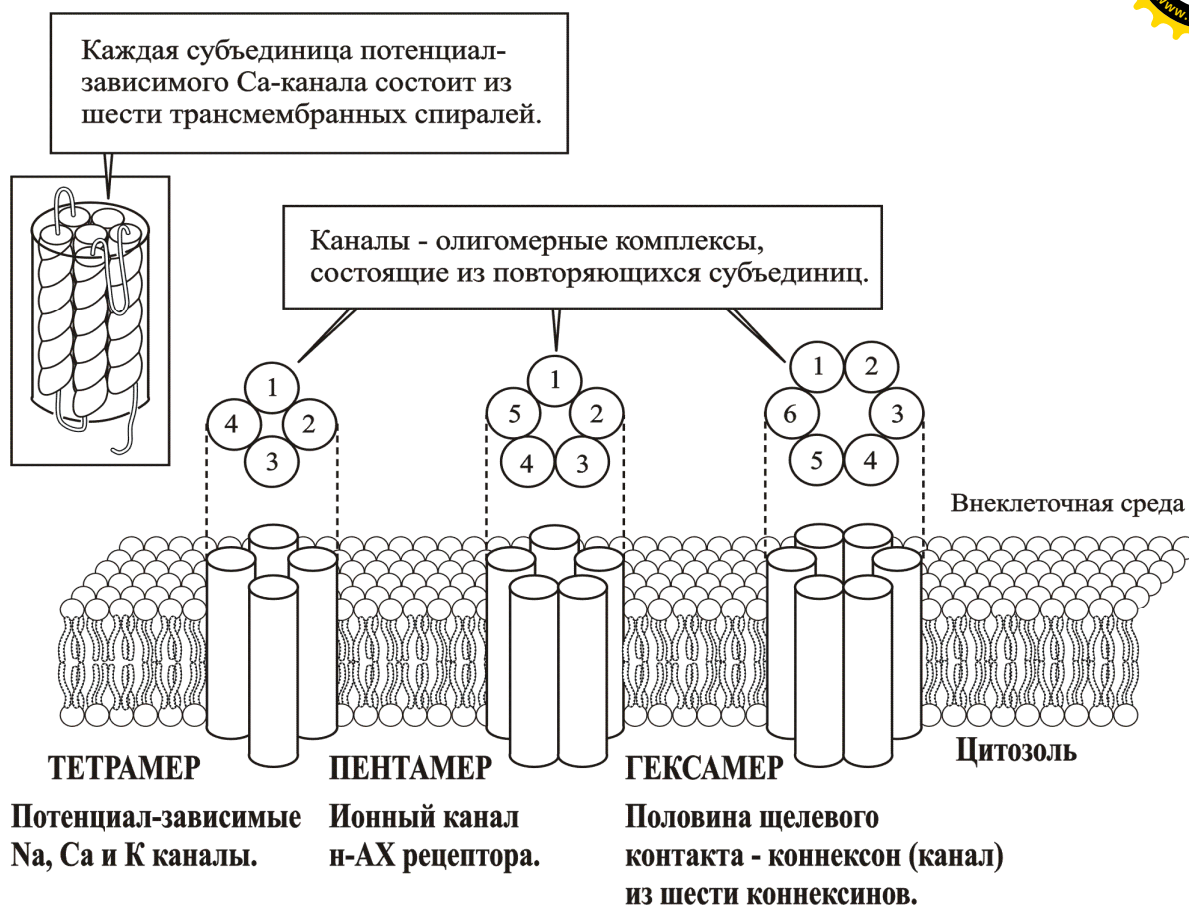


Рис. 8. Структура ионных каналов. Большинство ионных каналов состоят из четырех – шести белковых субъединиц, которые образуют в плоскости мембраны своеобразную «розетку». Канал может содержать идентичные субъединицы – это гомоолигомер и не идентичные субъединицы – это гетероолигомер.

При раздражении кардиомиоцитов стимулами пороговой силы возникает быстрое колебание или изменение мембранного потенциала, названное *потенциалом действия (ПД)* (рис. 9). 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.

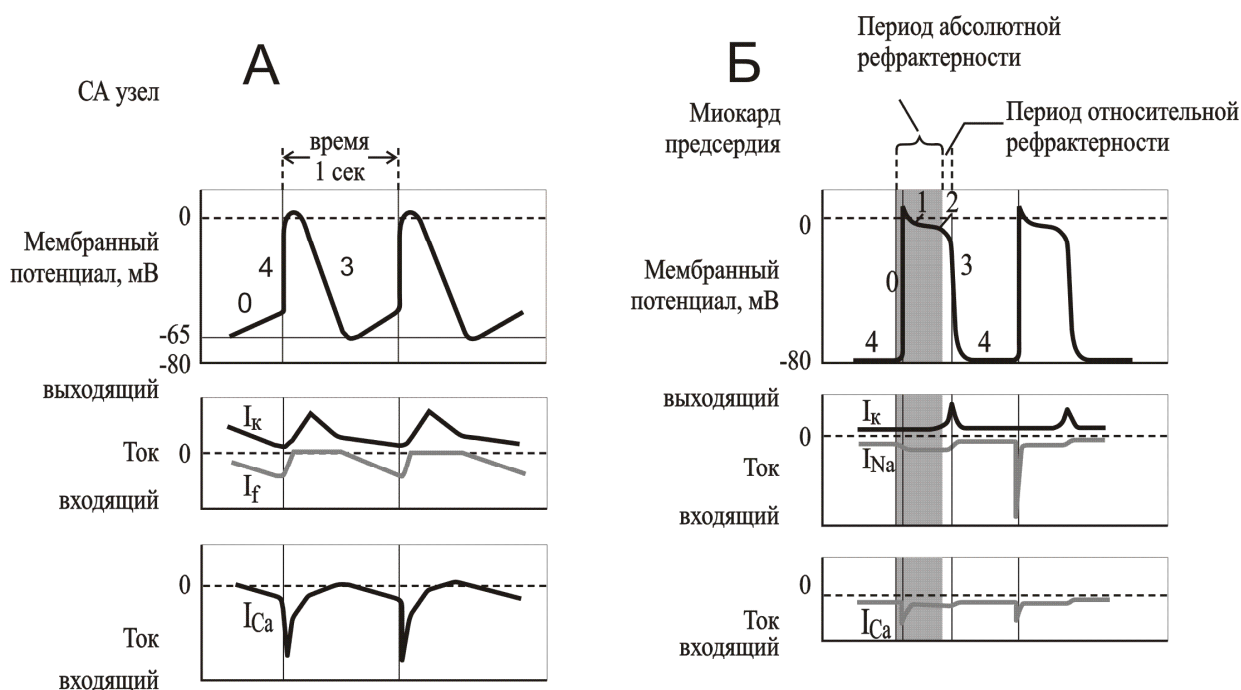
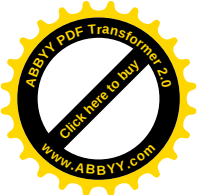


Рис. 9. Фазы потенциала действия атипического (А) и рабочего кардиомиоцитов (Б) и ионные токи.



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.

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).

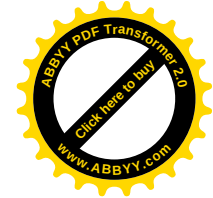
Фаза 2– плато, наблюдается только в ПД кардиомиоцитов желудочка. Эта фаза связана с входом ионов Ca^{2+} или Na^+ через их основные каналы.

Фаза 3 - реполяризация, зависит от выхода ионов K^+ - это I_k .

Фаза 4 - отражает медленную спонтанную диастолическую деполаризацию, во время этой фазы клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов генерируют ПД. На рис. 9 приведены потенциалы действия, регистрируемые в кардиомиоцитах проводящей системы сердца и в рабочих кардиомиоцитах предсердий и желудочков.

Таблица 2. Основные ионы и ионные токи мембраны кардиомиоцитов, обеспечивающие генерацию ПД (no 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	Реполяризующий K^+ ток	Потенциалчувствительный K_v -канал	K^+	Ba^{2+} , Cs^{2+} , тетраэтил-аммоний (ТЭА)
I_f	Пейсмейкерный ток	Активируемый гиперполяризацией H-канал	Na^+ , K^+	Cs^{2+}

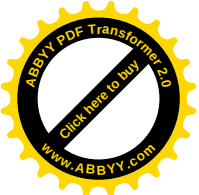


КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИОННЫХ ТОКОВ СЕРДЦА

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_1 -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. 9Б, фаза деполяризации). Когда МП становится положительным, эти каналы закрываются, то есть идет процесс инактивации, который развивается медленнее, чем процесс активации, 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”.

Ca^{2+} ток кардиомиоцитов обеспечивается преимущественно каналами L-типа. Кальциевый ток присутствует во всех кардиомиоцитах. Ca^{2+} каналы L-типа являются доминирующими в мембране сердечных клеток, хотя обнаружены еще и каналы T-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. 9 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. Ca^{2+} -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). Ca^{2+} ток присутствует и во время фазы 2 ПД, где он участвует в формировании фазы плато. В рабочих кардиомиоцитах миокарда предсердий и желудочков ионы Ca^{2+} , входящие через L-тип каналов, активируют освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума по типу Са-зависимого освобождения Ca^{2+} . Блокаторы L-типа Ca^{2+} 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. 9 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.

Потенциалы действия кардиомиоцитов

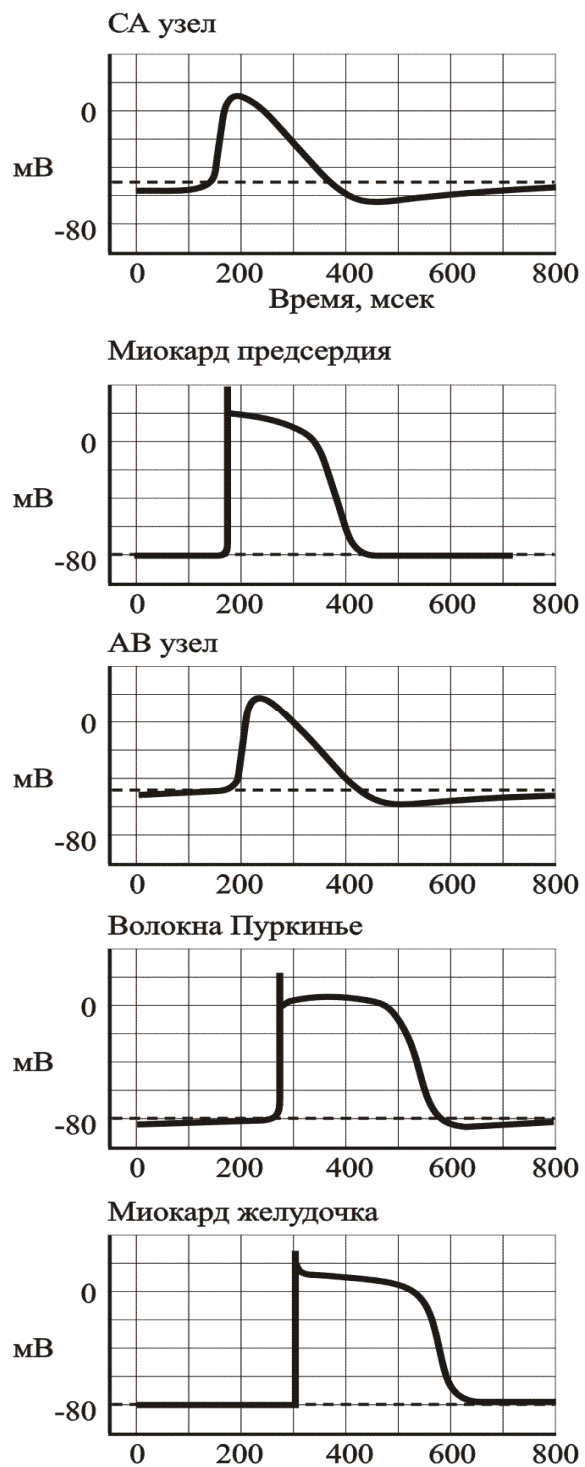


Рис. 10. Потенциалы действия различных участков сердца



Неселективный катионный ток - I_f . Так называемый “пейсмекерный ток” - I_f , обнаружен в мембранах кардиомиоцитов синоатриального и атриовентрикулярного узлов и в волокнах Пуркинье (рис. 9 А). Обусловлен этот ток работой неспецифического катионного Н-канала (hyperpolarization-activated - то есть активируемого гиперполяризацией). Поскольку через этот канал идут и К 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). Н-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, Н-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. 10). 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. 11). 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 вершине сердца, в то время как волокна Пуркинье проводят ПД к основанию левого желудочка.

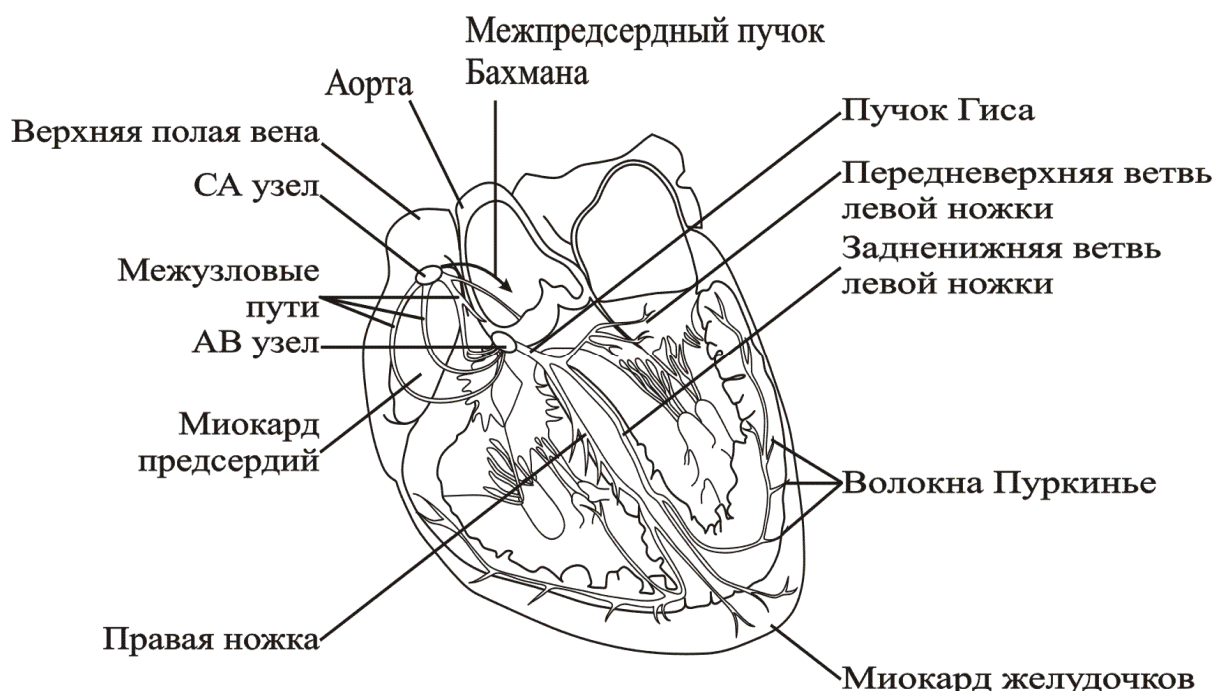


Рис. 11. Проводящая система сердца



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. 9 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 ретикулума. Фазы быстрой реполяризации (фаза 1), плато (фаза 2) и реполяризации (фаза 3) обусловлены теми же механизмами, что и в миокарде предсердий (рис. 9 Б).

РЕФРАКТЕРНЫЙ ПЕРИОД СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Сердечная мышца, как и все электровозбудимые ткани, во время развития потенциала действия нечувствительна к новому возбуждению, то есть рефрактерна. Следовательно, *рефрактерный период сердца – это интервал времени, в течение которого нормальный сердечный импульс не может повторно возбудить 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.

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, продолжает 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. 12В). АХ, наоборот, замедляет процесс достижения порогового уровня и частота сердцебиений уменьшается (рис. 12Б). 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 атипичических 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.

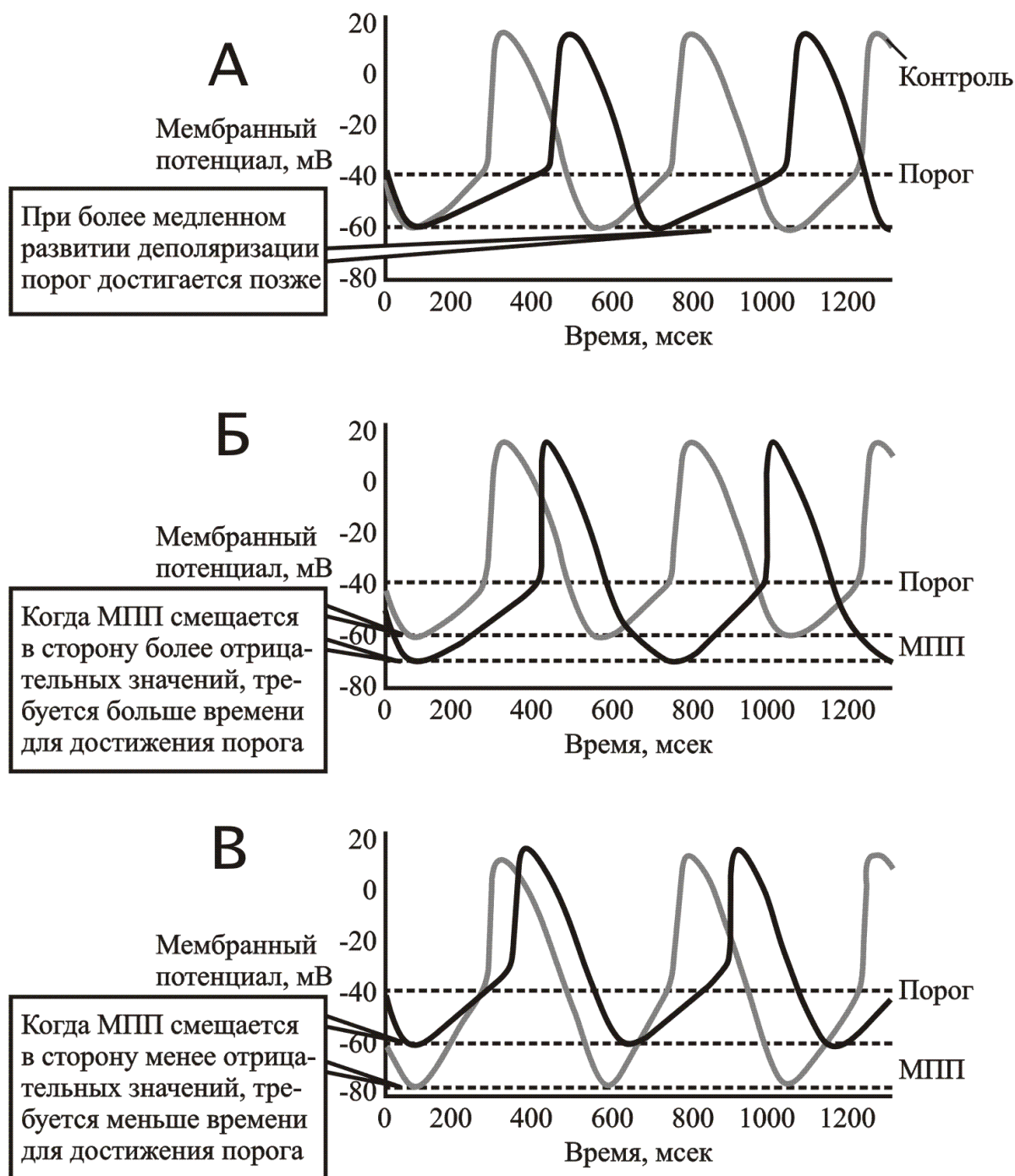


Рис. 12. Модуляция пейсмекерной активности



Синоатриальный узел располагается в правом предсердии и является главным и единственным местом возникновения электрических сигналов в сердце млекопитающих (табл. 2). 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 деполяризации 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. 9) и является *пейсмекером второго порядка* в сердце млекопитающих (табл. 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. 9), пейсмекерный механизм и чувствительность к препаратам. Но частота



сердцебиений, 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.

Таблица 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)
Синоатриальный 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
Атриовентрикулярный 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



Система пучок Гиса - волокна Пуркинье. Эта система волокон начинается от атриовентрикулярного узла пучком Гиса, который разветвляется на правую и левую ножки (рис. 11). 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. 9), 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 . 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.

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. 13). 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 поллой 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.

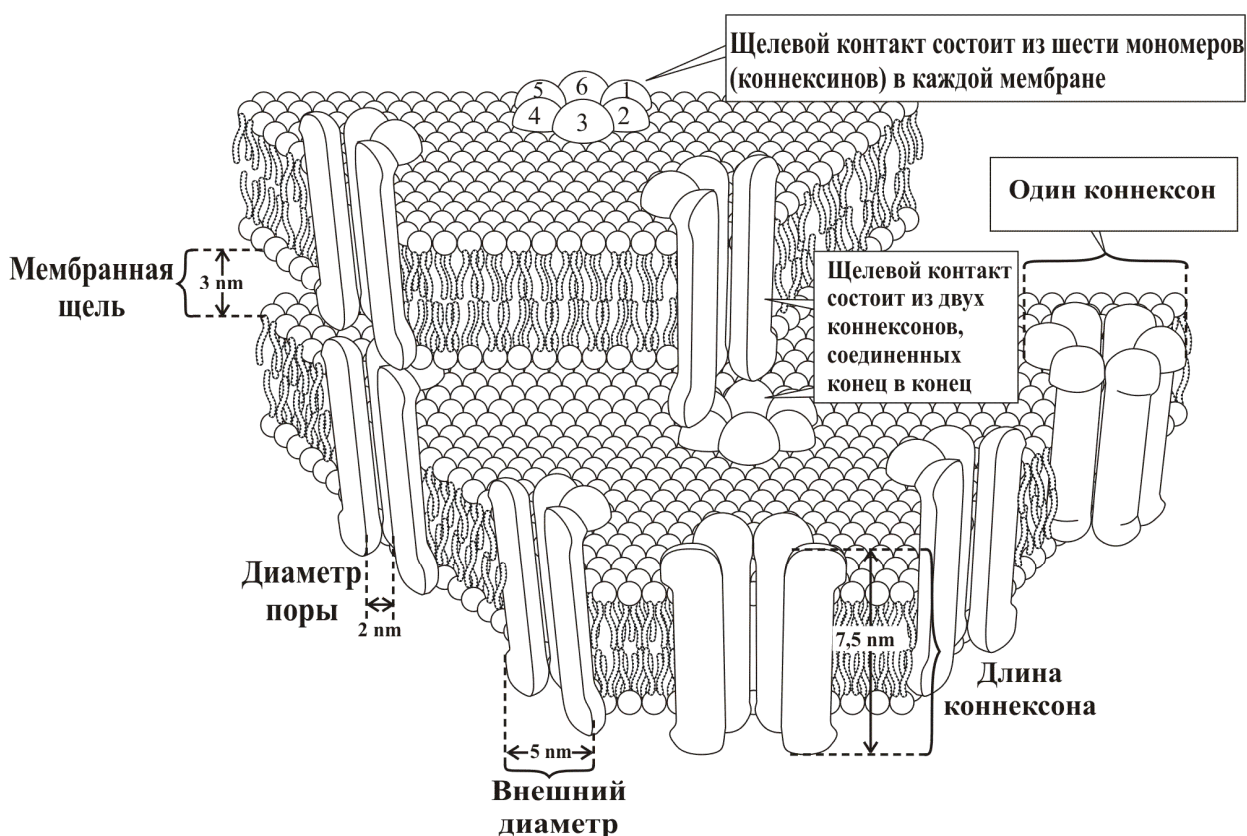


Рис. 13. Ультраструктура щелевого контакта (нексуса). В пре- и постсинаптических мембранах регулярно распределены «коннексоны», находящиеся точно друг против друга. Внутри них есть просвет, так что каждая пара расположенных по одной линии коннексонов образует канал, через который сообщаются две клетки.

СОКРАТИМОСТЬ

Сердечная мышца состоит из рабочих кардиомиоцитов цилиндрической формы, которые состоят из миофибрилл, Z линий, саркомеров, сарколеммы, саркоплазмы и саркоплазматического ретикулума (рис. 14). 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.

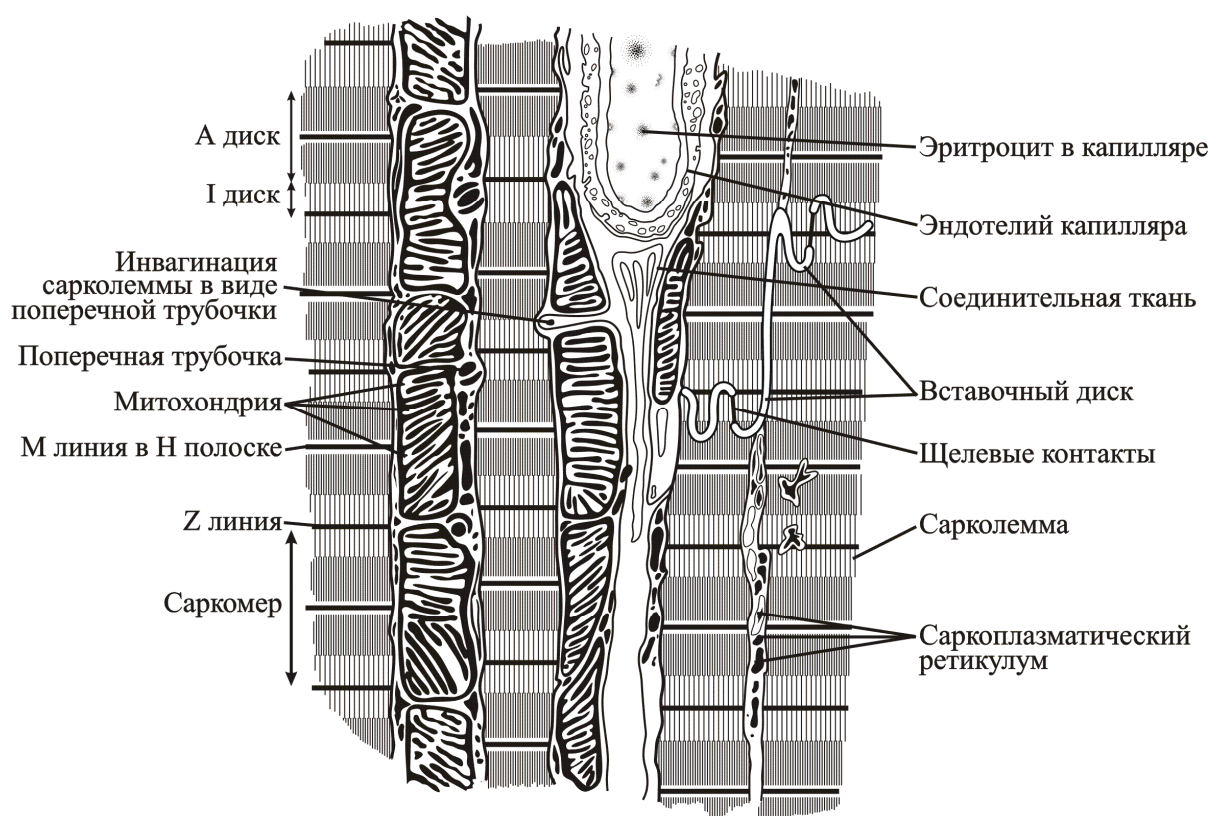


Рис. 14. Сердечная мышца (электронная микрофотография)

Тонкие филаменты (нити). Тонкие нити (рис. 15 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.

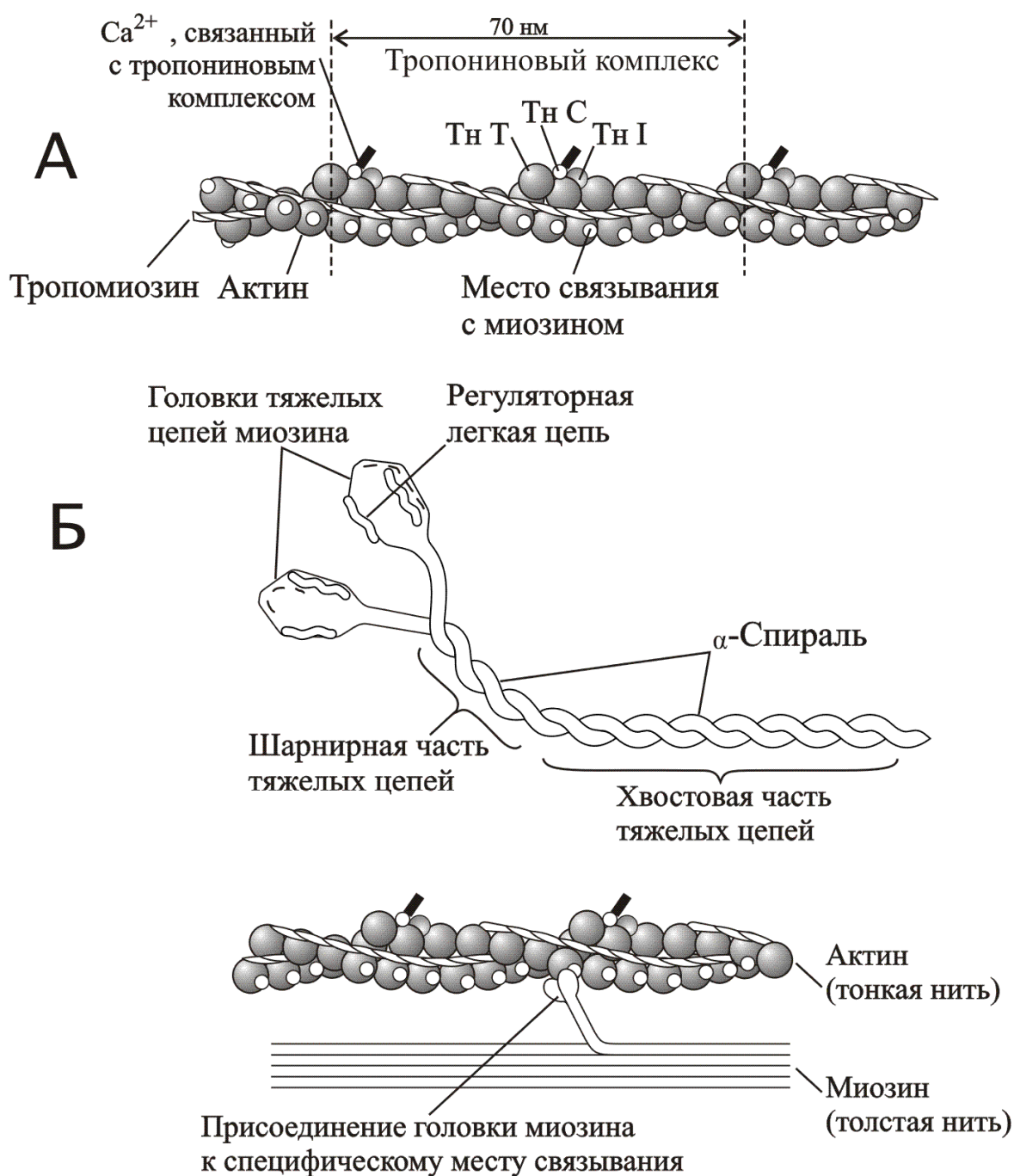


Рис. 15. Структура тонких и толстых филаментов



Таким образом, каждый гетеротример тропонина взаимодействует с одной молекулой тропомиозина, которые взаимодействуют с семью мономерами актина. Тропониновый комплекс также прямо взаимодействует с нитями актина. Согласованное взаимодействие между тропонином, тропомиозином и актином приводит к актин-миозиновому взаимодействию, которое регулируется изменением $[Ca^{2+}]_i$.

Толстые нити. Подобно тонким нитям, толстые нити являются полимерами белков (рис. 15 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 объясняется 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. 17). 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.16.). 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.

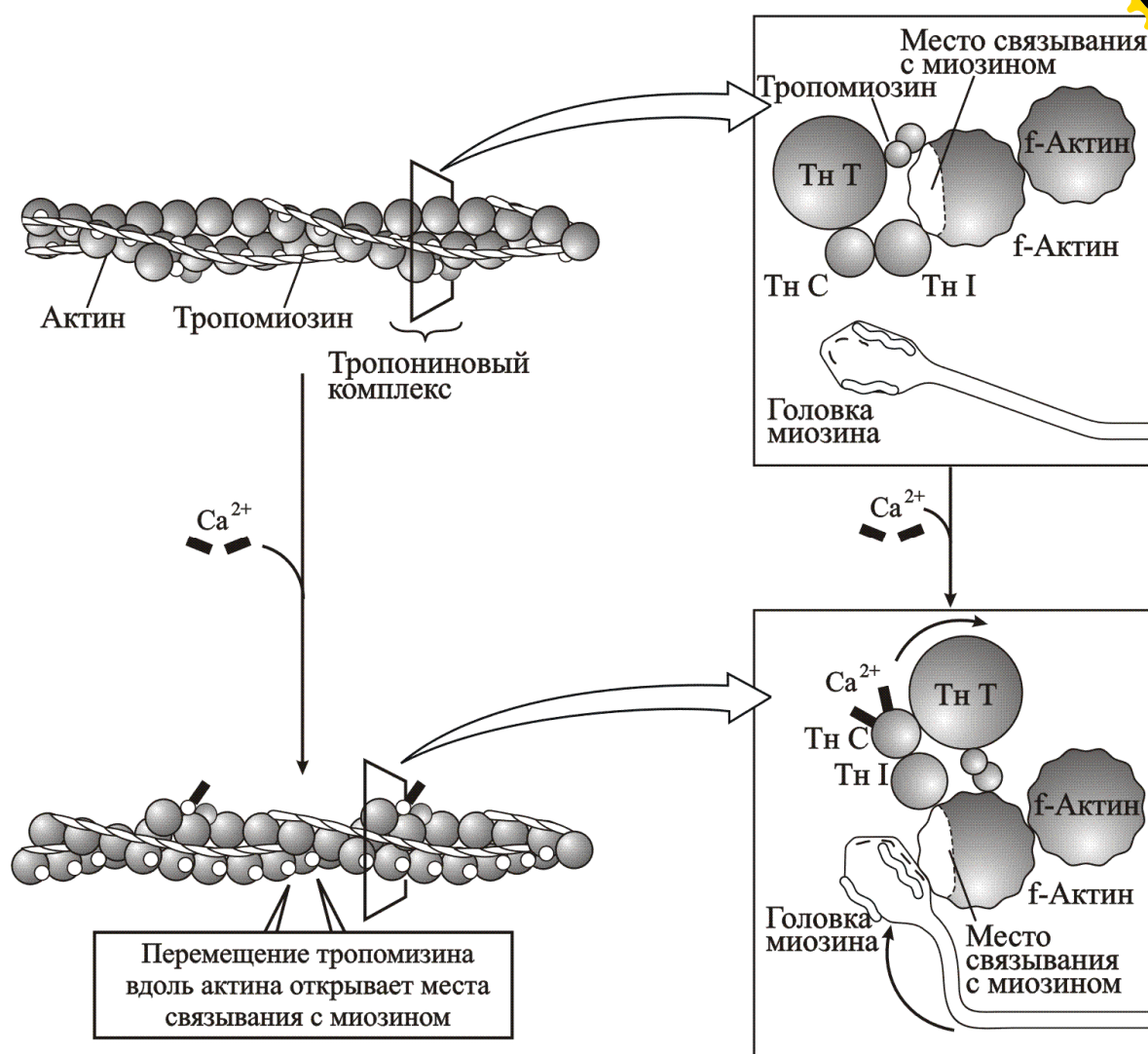


Рис. 16. Роль Ca^{2+} в запуске сокращения мышцы

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.

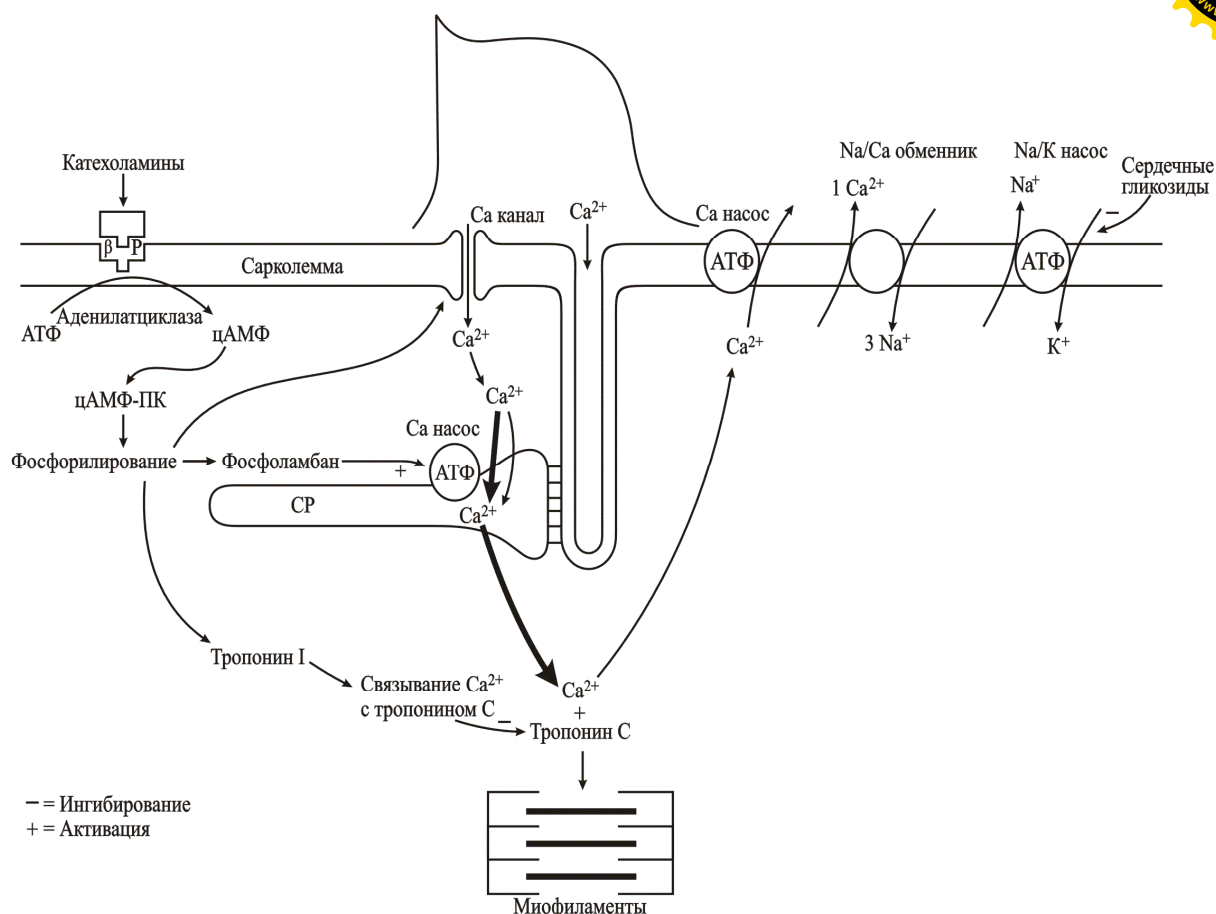
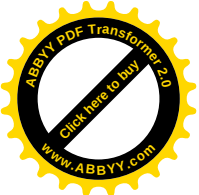


Рис. 17. Схема движения ионов кальция при электро-механическом сопряжении в сердечной мышце. Потенциал действия запускает поступление кальция из внеклеточной среды, затем Ca^{2+} вызывает освобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо - саркоплазматического ретикулума. Свободный кальций саркоплазмы активирует сокращение миофиламентов (систола). Расслабление (диастола) наступает в результате захвата Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум, вытеснения внутриклеточного кальция $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником и Ca^{2+} насосом сарколеммы.

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 $[Ca]_i$, назвали электромеханическим сопряжением.

Деполаризация 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 содержит 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. Деполаризация мембраны Т-трубочки вызывает освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Потенциал действия, возникая вследствие деполаризации, распространяется по мембране Т-трубочки. Деполаризация 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. 18). 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* (DHP), так как они чувствительны к дигидропиридинам (digydropyridines), относящимися к классу антигипертензивных препаратов. Деполаризация 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