

канала - Ca^{2+} -освобождающего канала в мембране саркоплазматического ретикулума. Ca^{2+} -освобождающий канал саркоплазматического ретикулума имеет гомотетрамерную структуру, отличающуюся от таковой L-типа Ca^{2+} -канала. Ca^{2+} -освобождающий канал саркоплазматического ретикулума известен еще как *рианодинотворный рецептор*, т.к. он чувствителен к рианидину и кофеину, которые принадлежат к классу растительных алкалоидов.

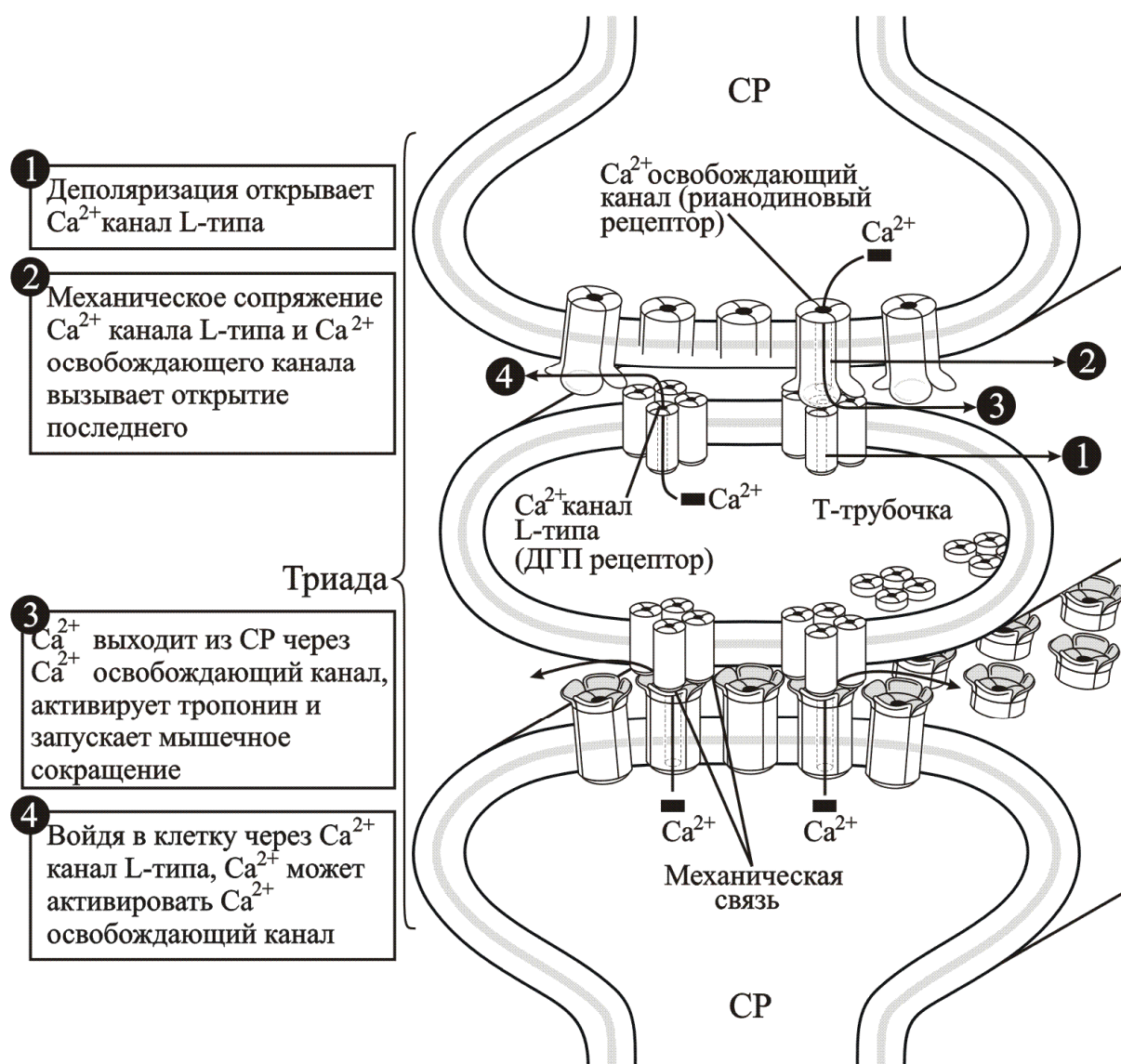
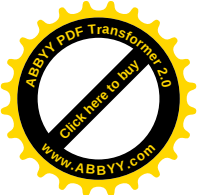


Рис. 18. Электро-механическое сопряжение в скелетной мышце

По мере того, как L-тип Ca^{2+} -канала мембраны Т-трубочки открывает Ca^{2+} -освобождающий канал мембраны саркоплазматического ретикулума, запасенные в нем ионы Ca^{2+} покидают цистерны саркоплазматического ретикулума, 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.*

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 $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

МЕХАНИЗМ СОКРАЩЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

В сердечной мышце сокращение запускается увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} - $[\text{Ca}^{2+}]_i$, что позволяет поддерживать циклический процесс образования поперечных мостиков. При возбуждении концентрация Ca^{2+} в саркоплазме может повышаться от 10^{-7} М (уровень в покое) до 10^{-5} М.

Необходимо подчеркнуть, что кальций управляет сокращением через регуляторные белки, а не через прямое взаимодействие с сократительными белками. В отсутствие кальция эти регуляторные белки блокируют взаимодействие актина и миозина и тормозят сокращение. Связывание

кальция 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. 19.) 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 аденозиндифосфат (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.

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

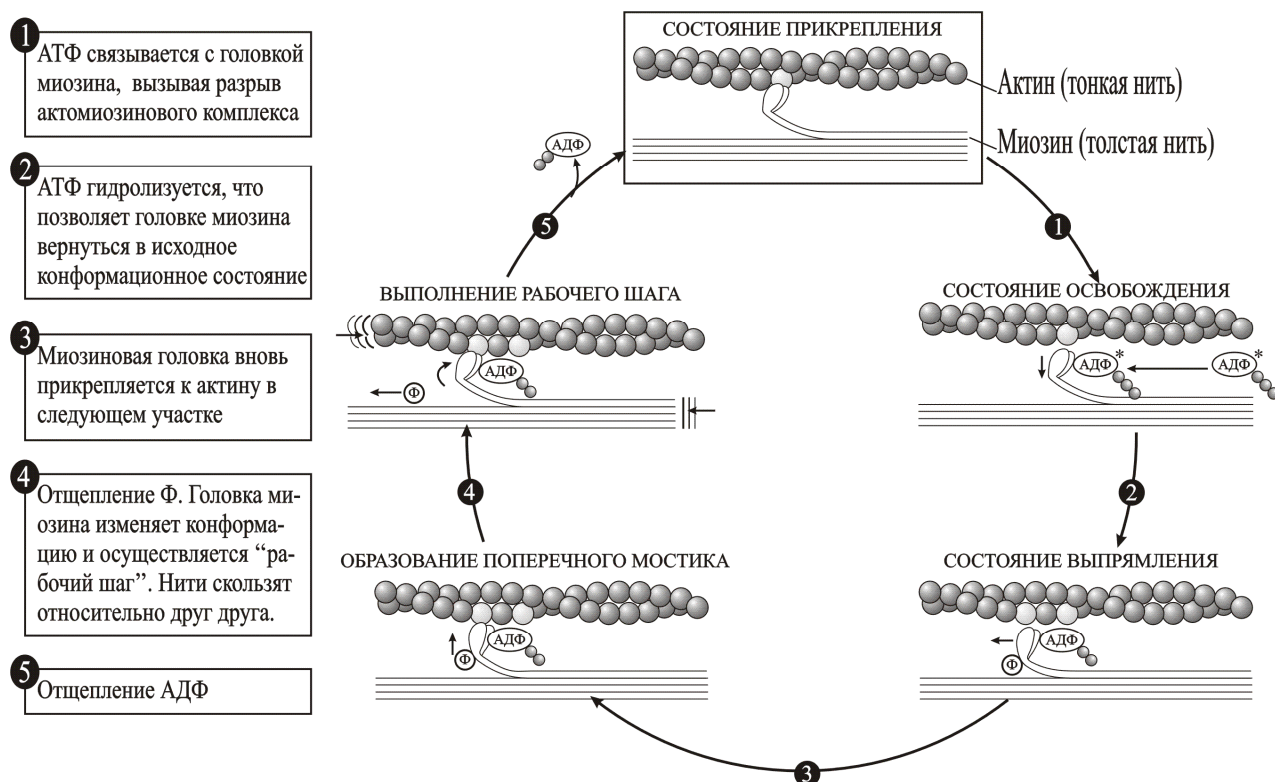


Рис. 19. Цикл образования поперечных мостиков в сердечной мышце



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 (Ф) происходит в головке миозина, продукты гидролиза остаются в миозине. В результате гидролиза головка миозина “распрямляется”, т.е. располагается перпендикулярно или под углом 90^0 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 изменение 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. 17): 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, гидрофильный 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 протениназа 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 сердцебиений.* При повышении частоты сердечных сокращений, увеличиваются запасы Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, 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, $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

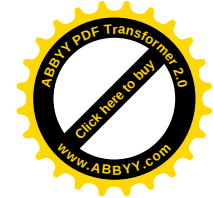
6.5. НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

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 сердцебиении. 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.



ФАЗОВАЯ СТРУКТУРА СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА

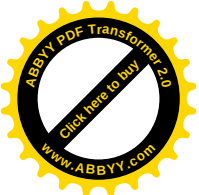
Фазы сердечного цикла обусловлены открытием и закрытием сердечных клапанов. Сердечный насос, подобно помпе с реципрокно работающими клапанами, пребывает в двух состояниях – наполненном и опустошенном. В норме длительность сердечного цикла определяется работой пейсмекера – синоатриального узла, а электрические 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. 20). 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.

Таблица 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).	3	Систола
	Медленное изгнание крови (медленное укорочение мышцы).	3	Систола
Полулунные клапаны закрыты	Изоволюметрическое расслабление желудочков (все клапаны закрыты).	4	Диастола
Открытие атриовентрикулярных клапанов			

При частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту (то есть длительности одного сердечного цикла $0,8 \text{ с} = 800 \text{ мс}$), систола желудочков длится примерно $0,3 \text{ с}$ или 300 мс , а диастола - $0,5 \text{ с}$ 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. В таблице отражены ключевые события сердечного цикла и соответствующее им положение клапанов.

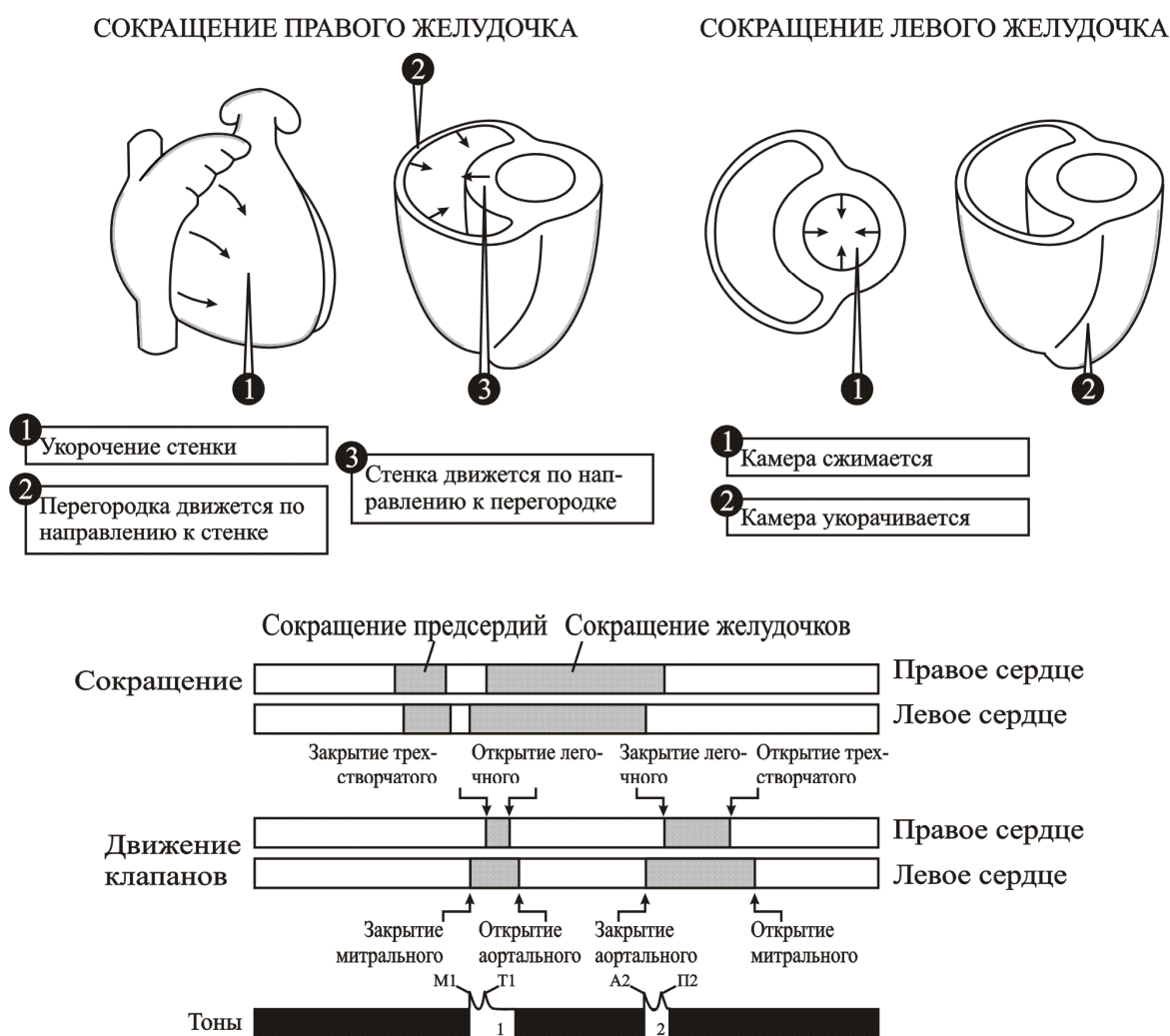


Рис. 20. Сопоставление временного хода сокращения правого и левого желудочков

Изменения объема и давления крови в желудочках в соответствии с фазами сердечного цикла. На рис. 21 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. 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. 21) и в левом сердце одинакова. В обоих случаях кривые начинаются с середины фазы 1 - то есть к концу диастолы.

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. 21).

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.

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.

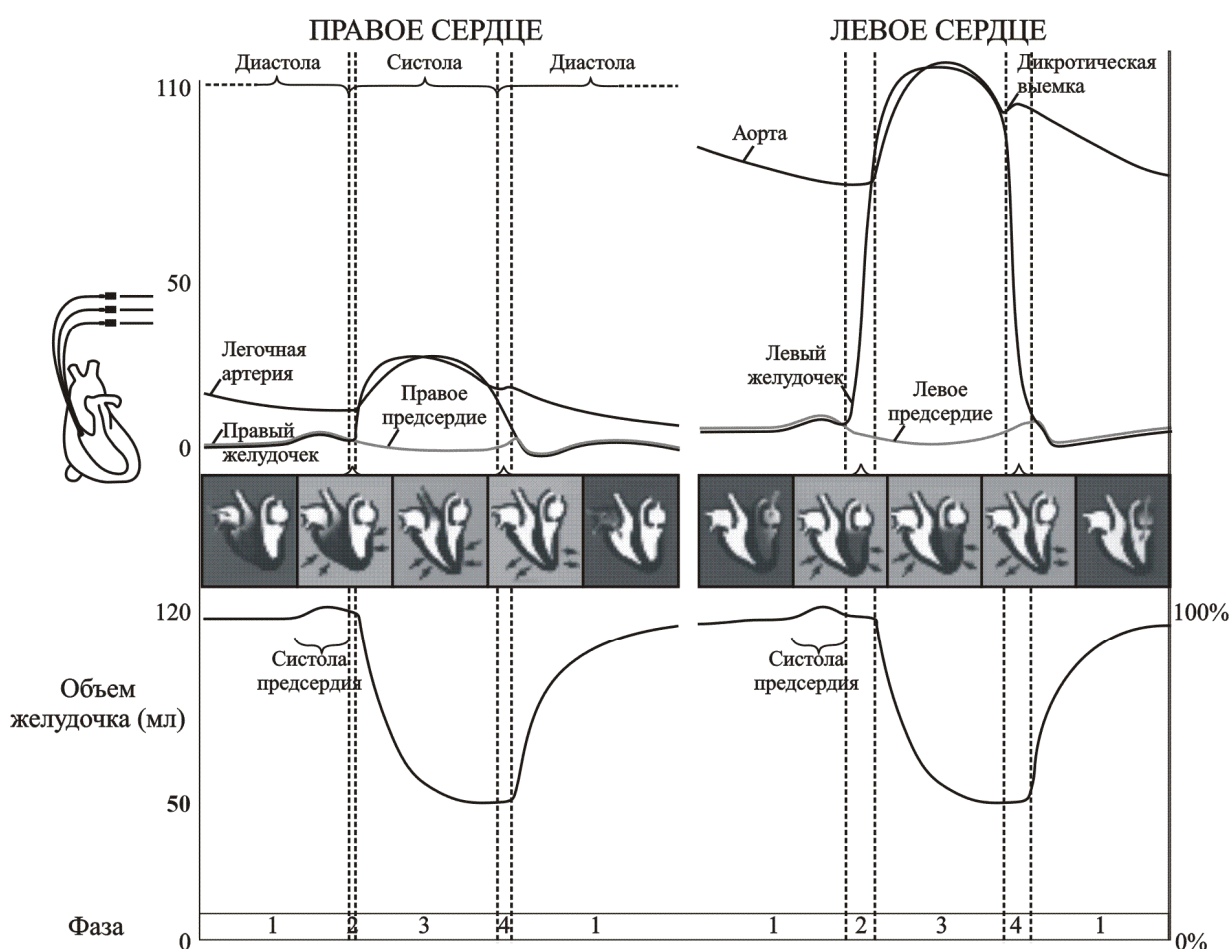


Рис. 21. Изменение давления и объемов желудочка во время сердечного цикла

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 назвали 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 назвали 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