

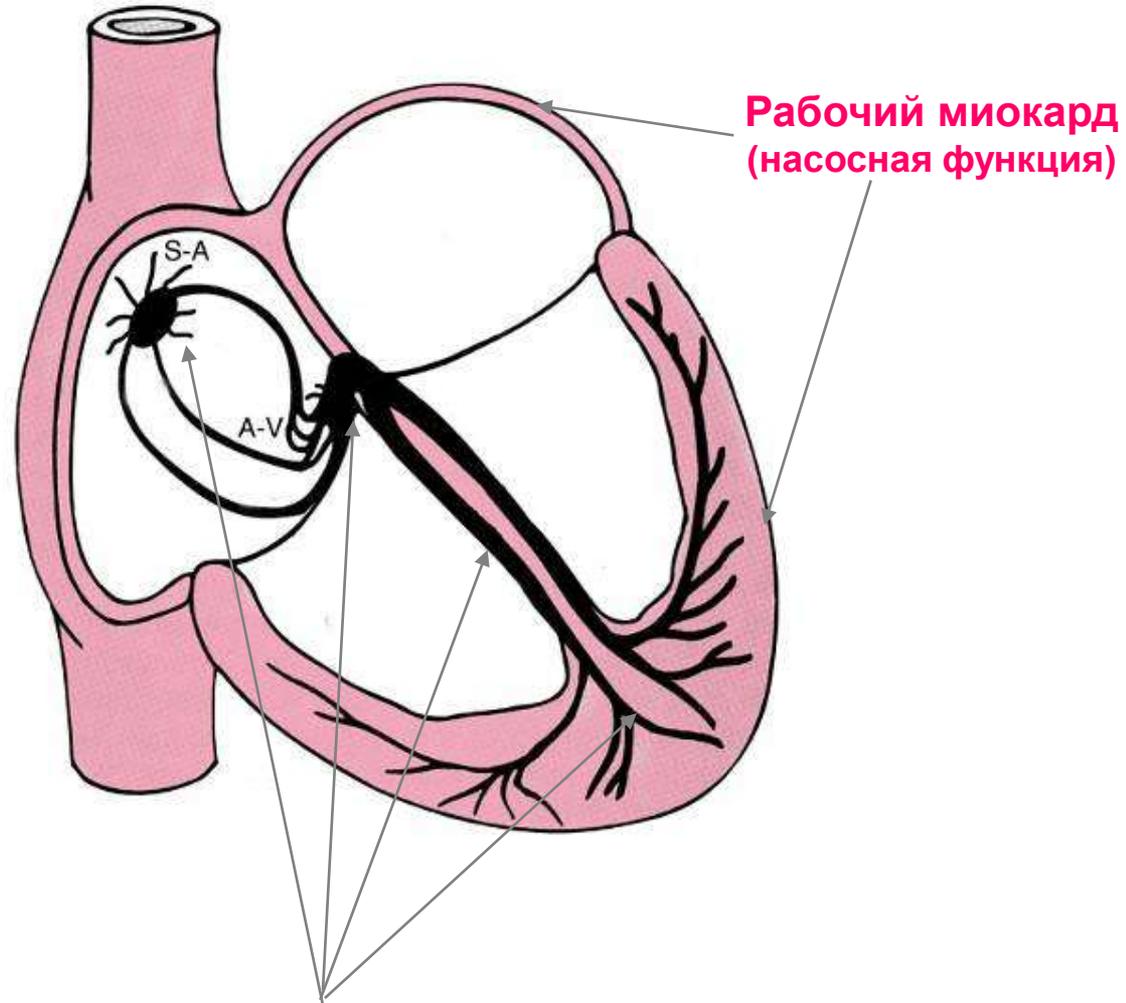
Физиология сердца

- **Электрическая активность**
- **Механическая активность**
- **Электромеханическое сопряжение**
- **Регуляция**

Сердце - это насос,
обеспечивающий
движение крови в системе
кровообращения

Оно должно:

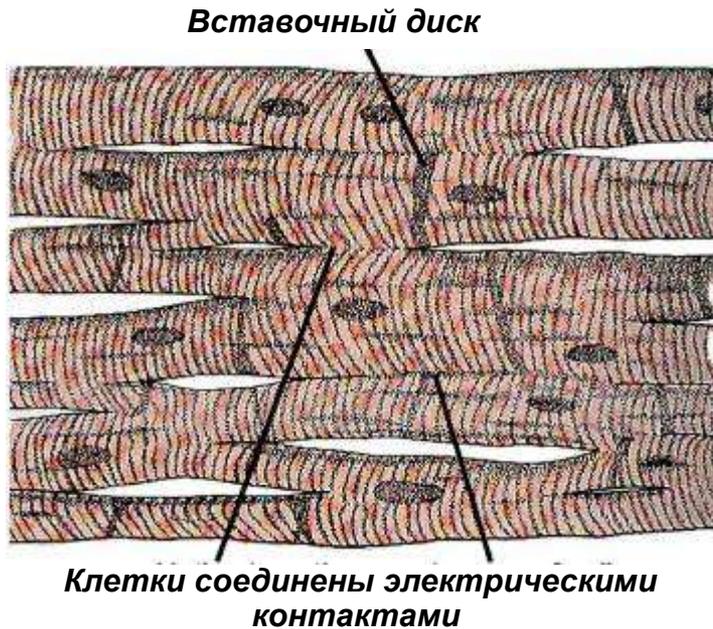
- иметь собственный источник возбуждения;
- работать непрерывно и ритмично;
- быть неспособным к тетаническим сокращениям;
- обладать высокой надежностью работы.



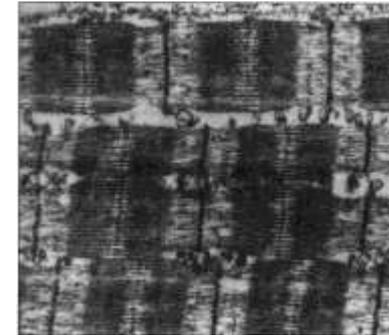
Проводящая система сердца
(автоматическая генерация
и проведения возбуждения)

Строение рабочего миокарда

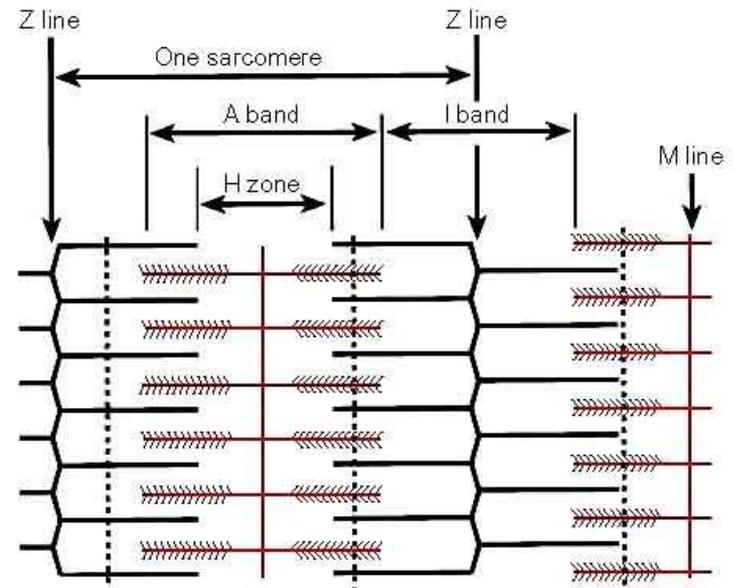
- Клетки одноядерные, поперечно исчерченные.
- Много митохондрий (АТФ синтезируется в результате окислительного фосфорилирования).



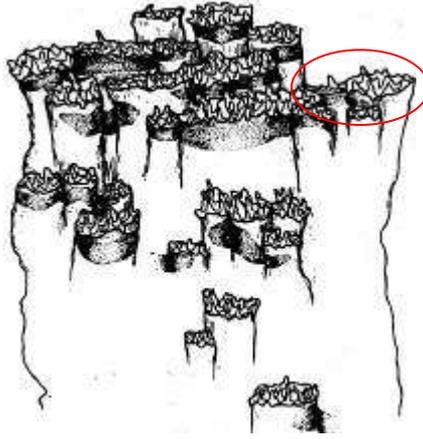
Миофибриллы – тяжи, состоящие из сократительных белков



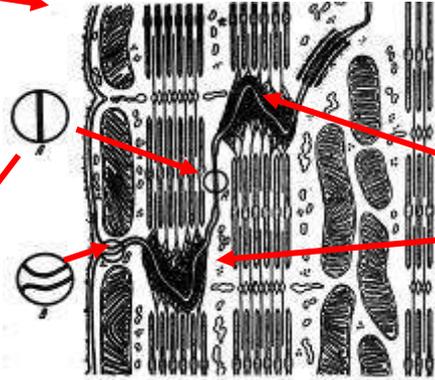
Саркомер – единица строения и работы миофибриллы



Вставочные диски «на стыке» двух клеток



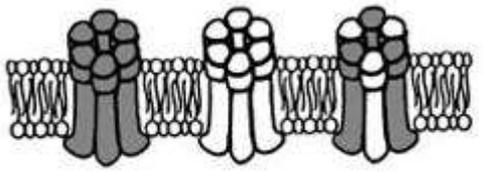
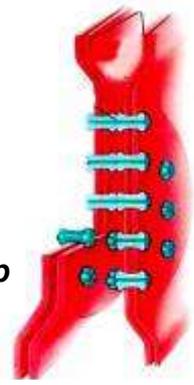
Клетки рабочего миокарда соединены быстропроводящими электрическими синапсами («функциональный синцитий»)



Промежуточные контакты

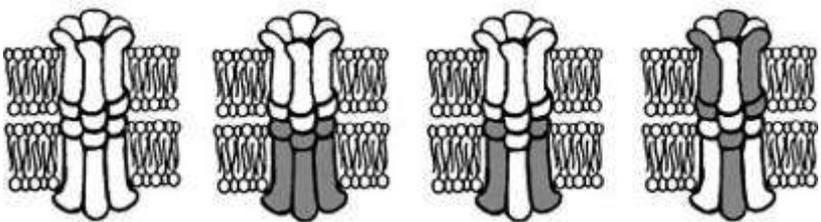
Щелевые контакты (gap junctions)

Мембраны соседних клеток сближаются до 2-4 нм. Диаметр канала коннексона – 1,5 нм.



□ Коннексин 45
■ Коннексин 43

Коннексоны



Межклеточные каналы: различные варианты сборки

Канал коннексона пронцаем :

- для ионов;
- для молекул диаметром менее 1 кДа (АТФ, АДФ, глутатион, циклический АМФ, инозитолтрифосфат)

Состояние канала регулируется!

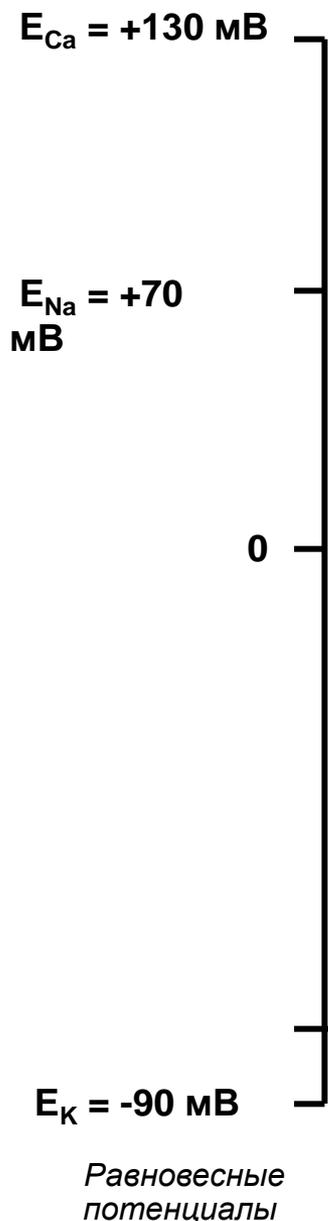
Стимулы к закрытию:

- снижение pH цитоплазмы;
- увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ;
- слишком сильный перепад мембранного потенциала между двумя клетками

1. Электрическая активность сердца

Ионные токи, деполяризующие и гиперполяризующие мембрану клетки

Концентрации потенциалобразующих ионов во внутри- и внеклеточной среде



K^+ 135 мМ

Ca^{2+} 0.0001 мМ Na^+ 10 мМ

K^+ 4 мМ

Ca^{2+} 2 мМ

Na^+ 140 мМ

$$E_m \sim 58 \lg \frac{p_K \times [K^+]_{out} + p_{Na} \times [Na^+]_{out} + p_{Ca} \times [Ca^+]_{out}}{p_K \times [K^+]_{in} + p_{Na} \times [Na^+]_{in} + p_{Ca} \times [Ca^+]_{in}}$$

Основной ток, формирующий потенциал покоя

Деполяризующие токи

Увеличение Увеличение

p_{Na}

p_{Ca}

Уменьшение

p_K

Уменьшение p_K приводит к деполяризации мембраны

Потенциал покоя

Уменьшение

Уменьшение

Увеличение

Реполаризующий/ гиперполяризующий ток

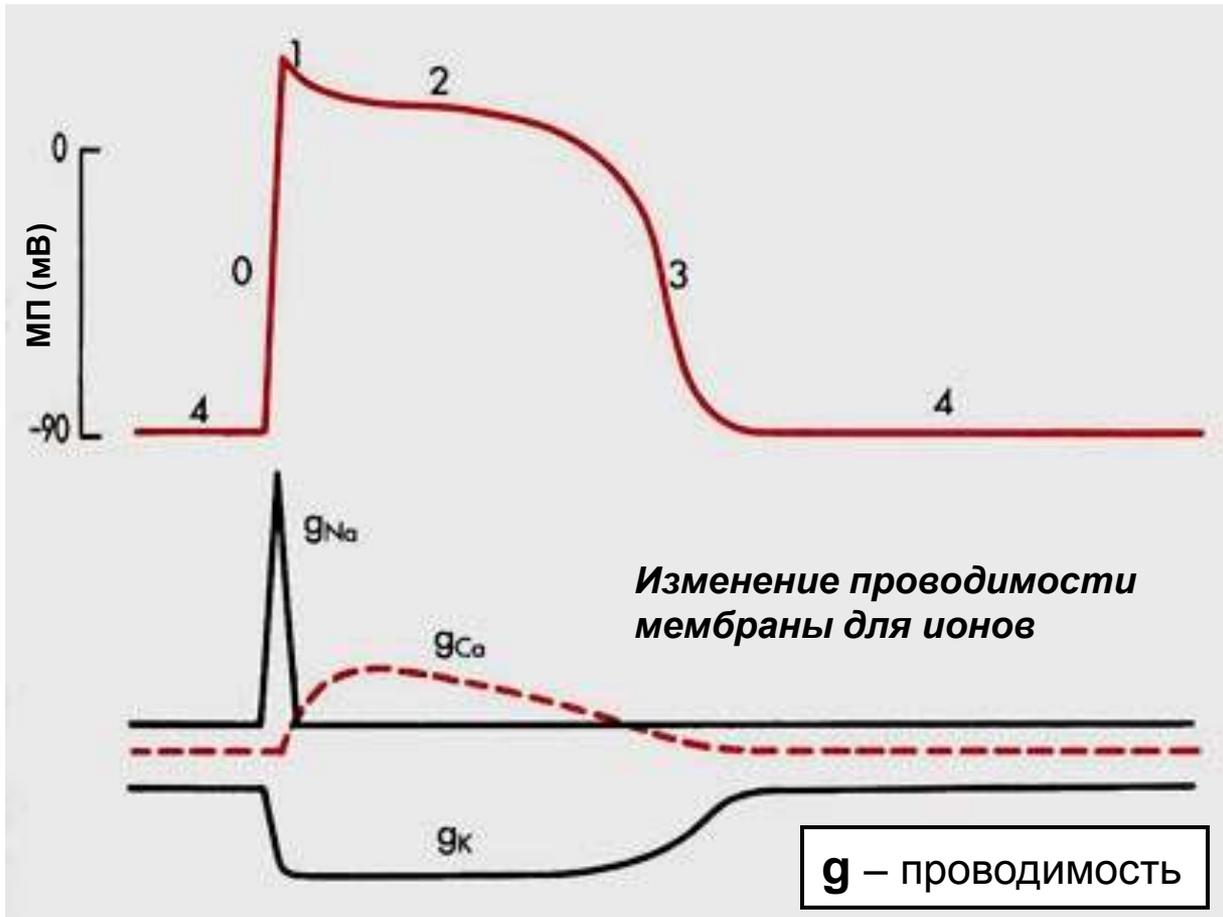
p_{Na}

p_{Ca}

p_K

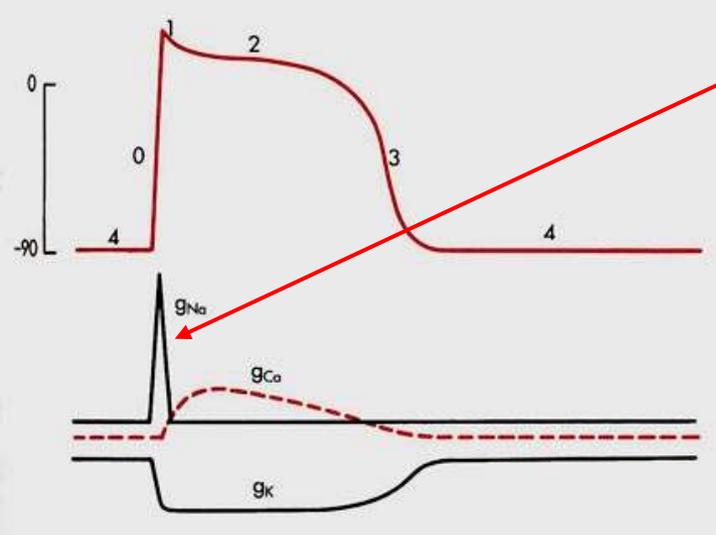
Фазы ПД кардиомиоцита желудочка:

- 0 – деполяризация (**быстрая!**)
- 1 – быстрая реполяризация
- 2 – **плато**
- 3 – окончательная реполяризация
- 4 – потенциал покоя



Проводимость мембраны для ионов калия:

- в покое велика (обеспечивает высокий уровень потенциала покоя, который защищает кардиомиоциты от самовозбуждения)
- снижается при развитии ПД (это способствует поддержанию деполяризации во время фазы плато)

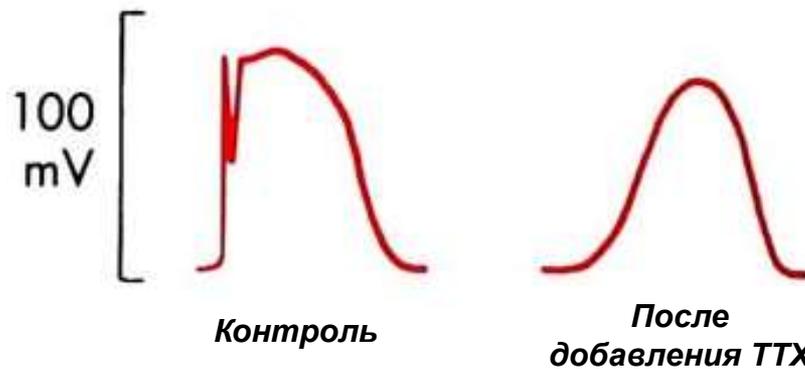


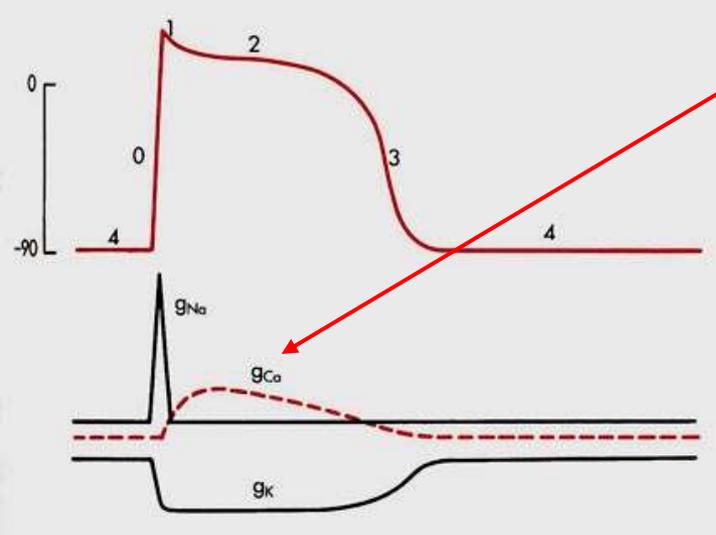
Деполаризующий Na^+ ток течет через быстро активирующиеся и быстро инактивирующиеся каналы (блокируются тетродотоксином)

Инактивация Na^+ каналов – основная причина рефрактерности



Влияние тетродотоксина на ПД кардиомиоцитов

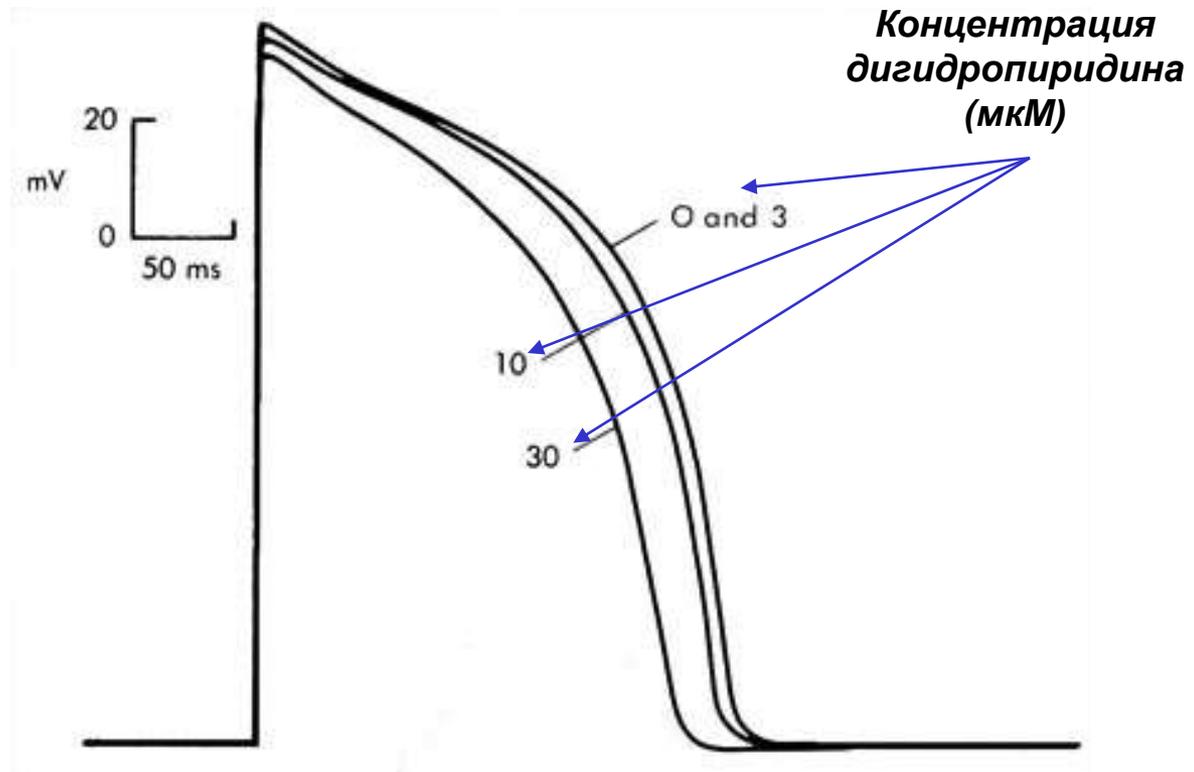




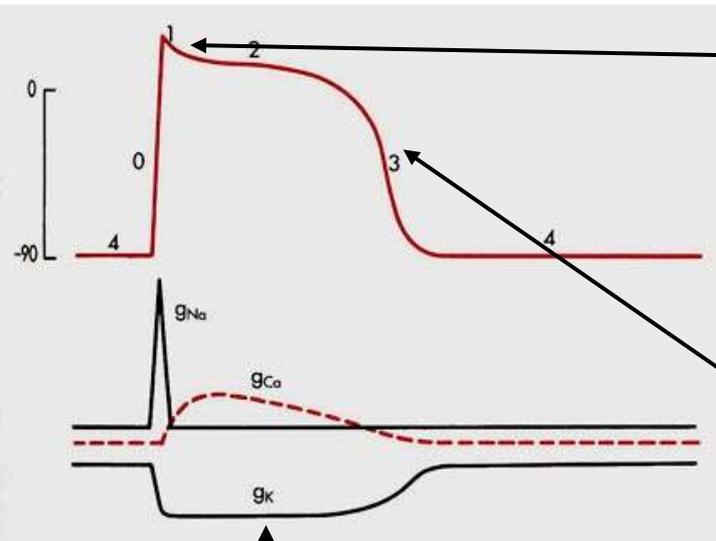
**Деполаризующий Ca^{2+} ток
течет через потенциалуправляемые
каналы L-типа**

(блокируются дигидропиридинами -
«дигидропиридиновые рецепторы»)

**Уменьшение длительности ПД
кардиомиоцита под влиянием
блокатора L-типа кальциевых
каналов дигидропиридина**



Реполяризирующие калиевые токи в кардиомиоцитах

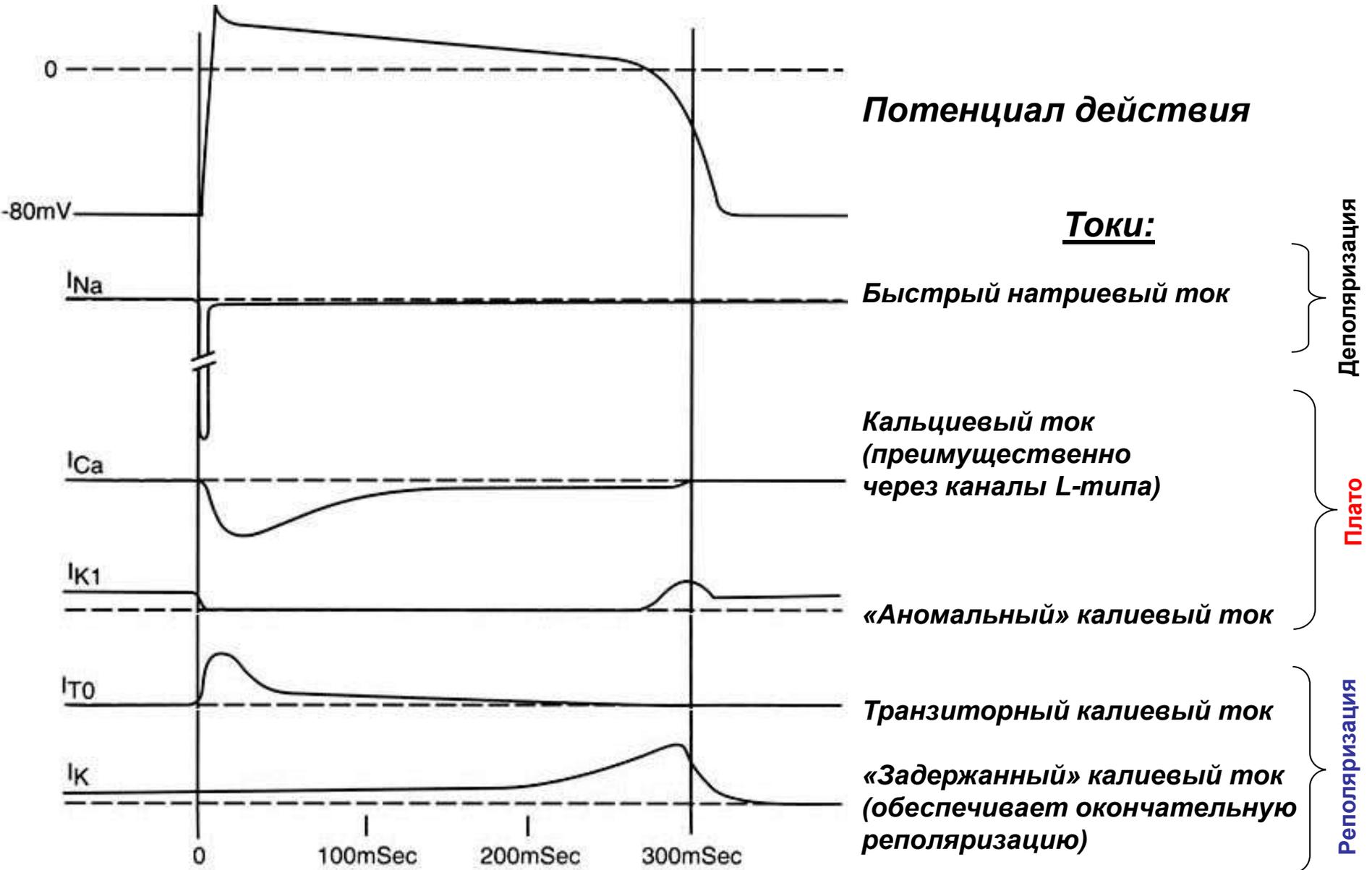


Транзиторный калиевый ток –
частичная деполяризация в фазу 1

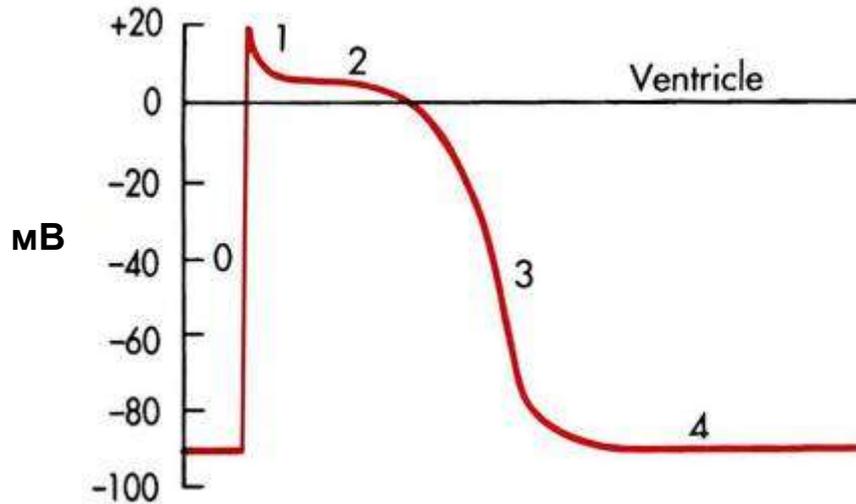
Фаза окончательной реполяризации
связана с открытием медленных
потенциалзависимых K^+ каналов
(«задержанный» калиевый ток)

Уменьшение проводимости мембраны для ионов
калия происходит в результате закрытия
«аномальных» K^+ -каналов
(открыты при потенциале покоя закрываются
при деполяризации мембраны)

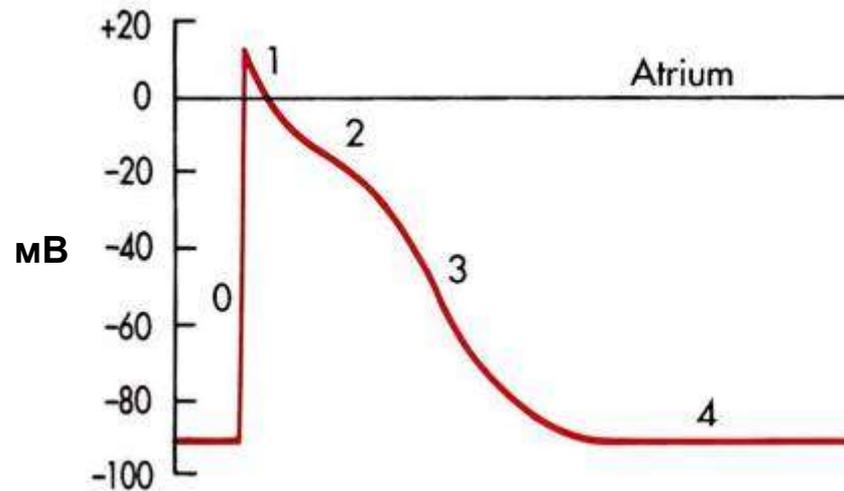
ИТОГ: Токи, формирующие ПД кардиомиоцита



ПД кардиомиоцитов предсердия и желудочка



Желудочек



Предсердие

(менее выражена фаза плато)

Автоматия сердца (способность к самовозбуждению)

Нейрогенная

(у некоторых членистоногих:
краба, омара, мечехвоста и др.)

Возбуждение возникает в нервных
клетках т.н. сердечного ганглия и
затем передается мышечным
клеткам сердца

Миогенная

(у всех позвоночных)

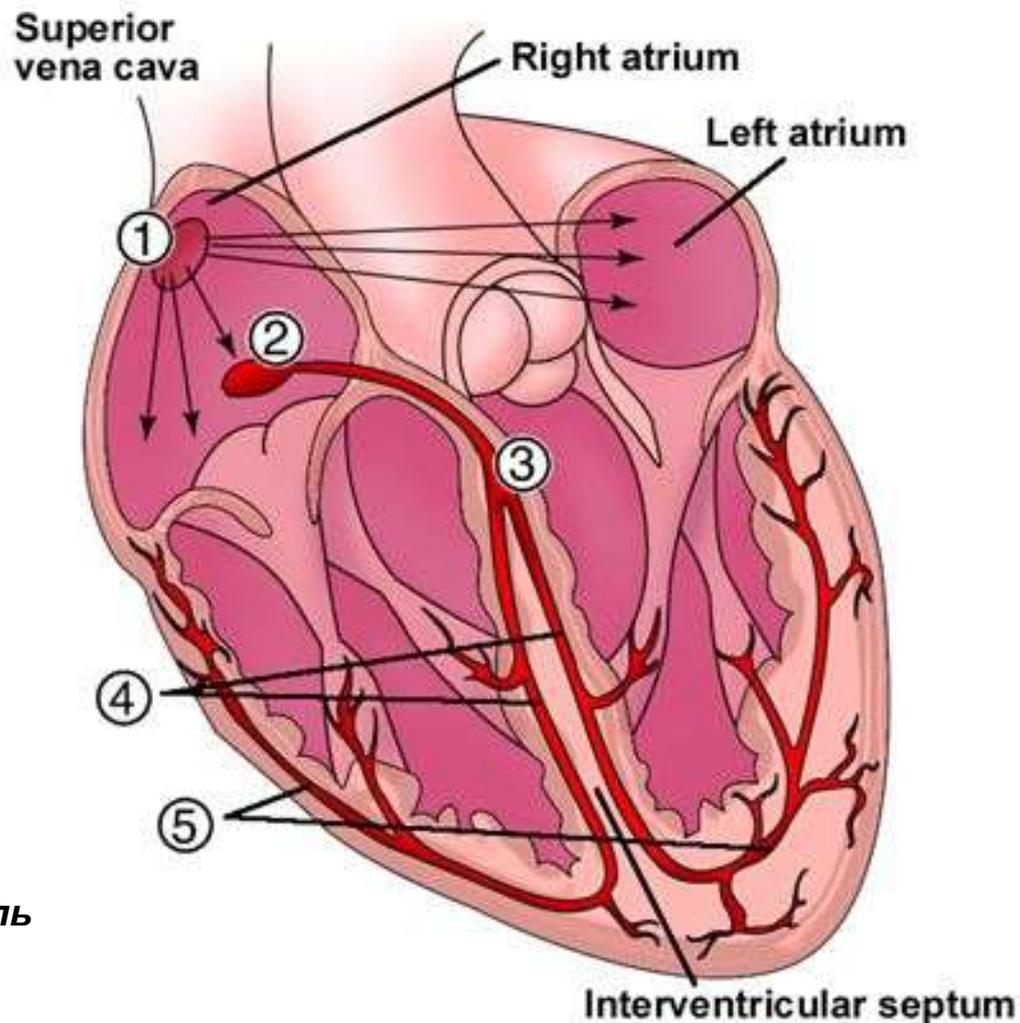
**Источником возбуждения является
мышечная ткань**

- Сердце способно к ритмическим сокращениям после изоляции из организма (и после блокирования возможного влияния внутрисердечных нервных элементов)
- Сердце эмбриона начинает сокращаться до формирования иннервации (у человека: ритмические сокращения – на 18-20 день, иннервация – на 28-30 день)
- Изолированные кардиомиоциты способны к ритмическим сокращениям

Проводящая система сердца

ФУНКЦИИ:

- * генерация ПД
- * распространение ПД по миокарду



1 – синоатриальный узел (водитель ритма 1 порядка: 60-70 уд/мин)

2 – атриовентрикулярный узел (водитель ритма 2 порядка: 40-60 уд/мин)

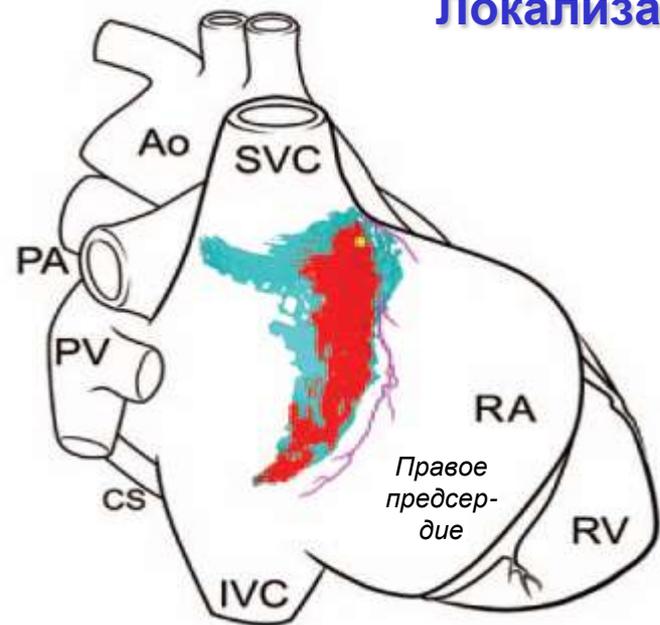
3 – пучок Гиса

4 – правая и левая ветви пучка

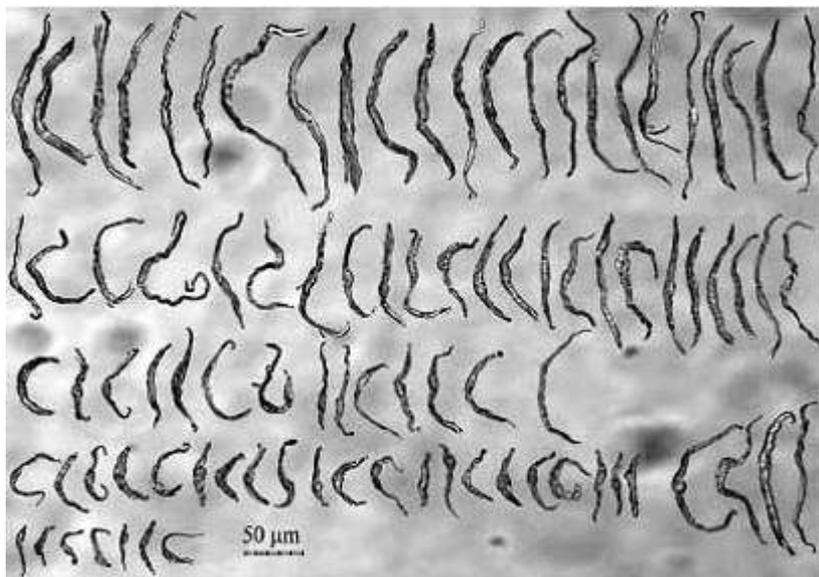
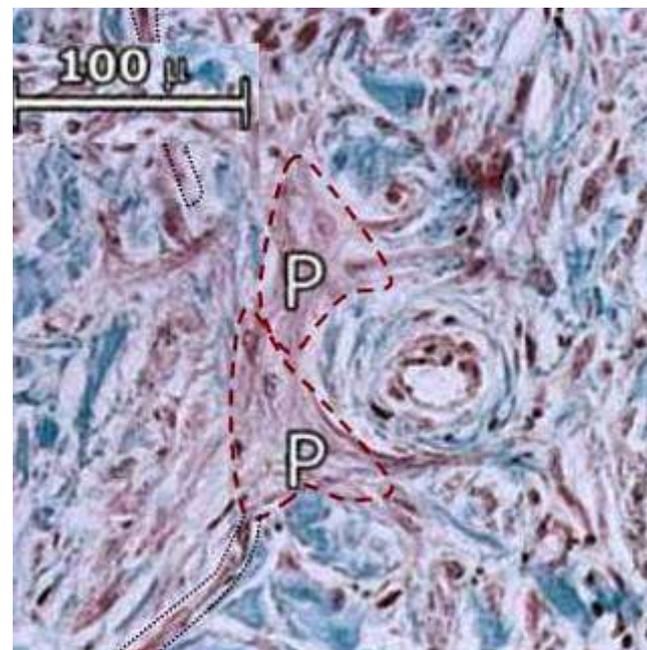
5 – волокна Пуркинье

вентрикулярная проводящая система – пейсмекеры 3 порядка (30-40 уд/мин)

Локализация синоатриального узла и строение его клеток



Кластерное строение СУ человека: видны 2 кластера пейсмекерных клеток (P)



Клетки, изолированные из синусного узла кролика

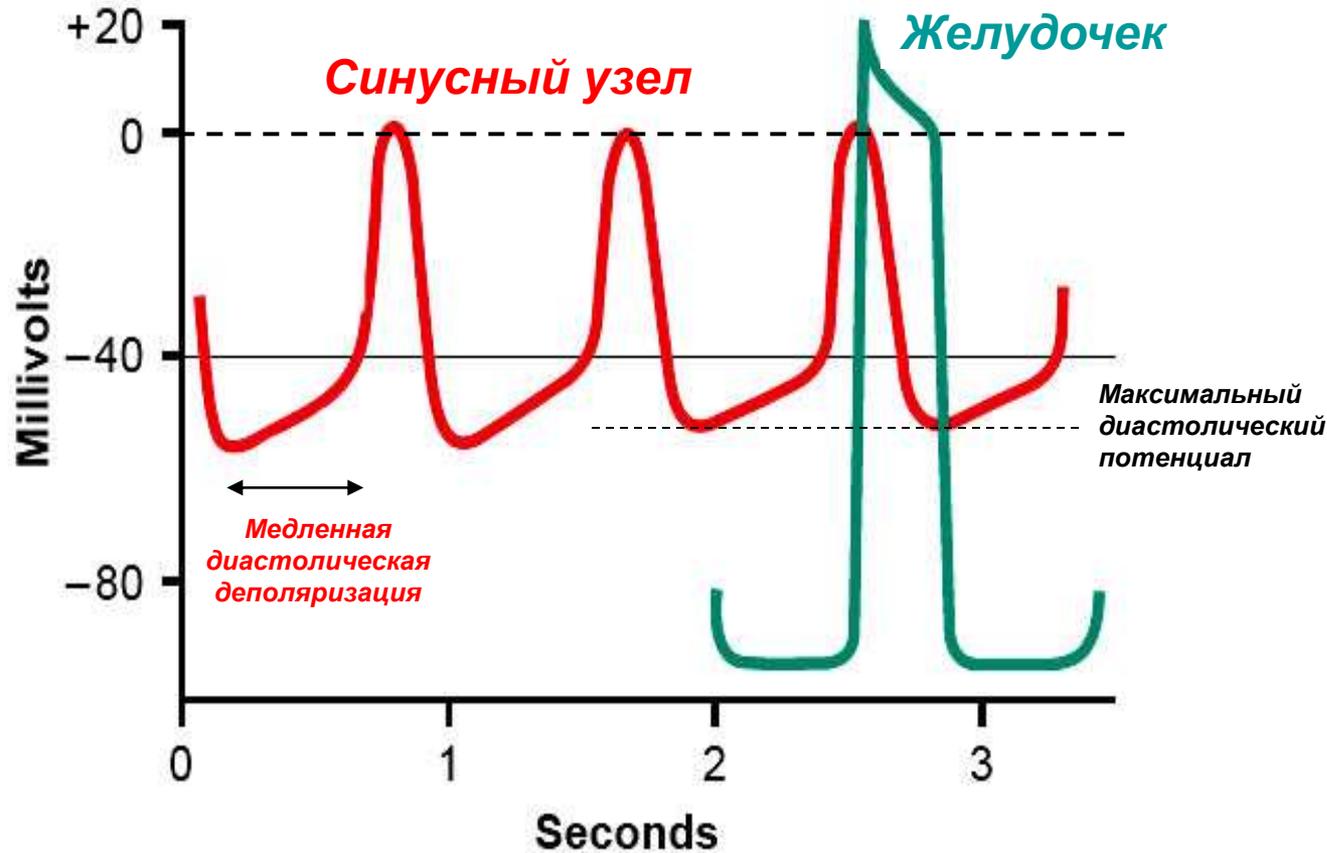
В синусном (и атриовентрикулярном) узле клетки мелкие, расположены «поперек» распространения возбуждения. Кластеры клеток разделены прослойками соединительной ткани.

Скорость проведения возбуждения невелика

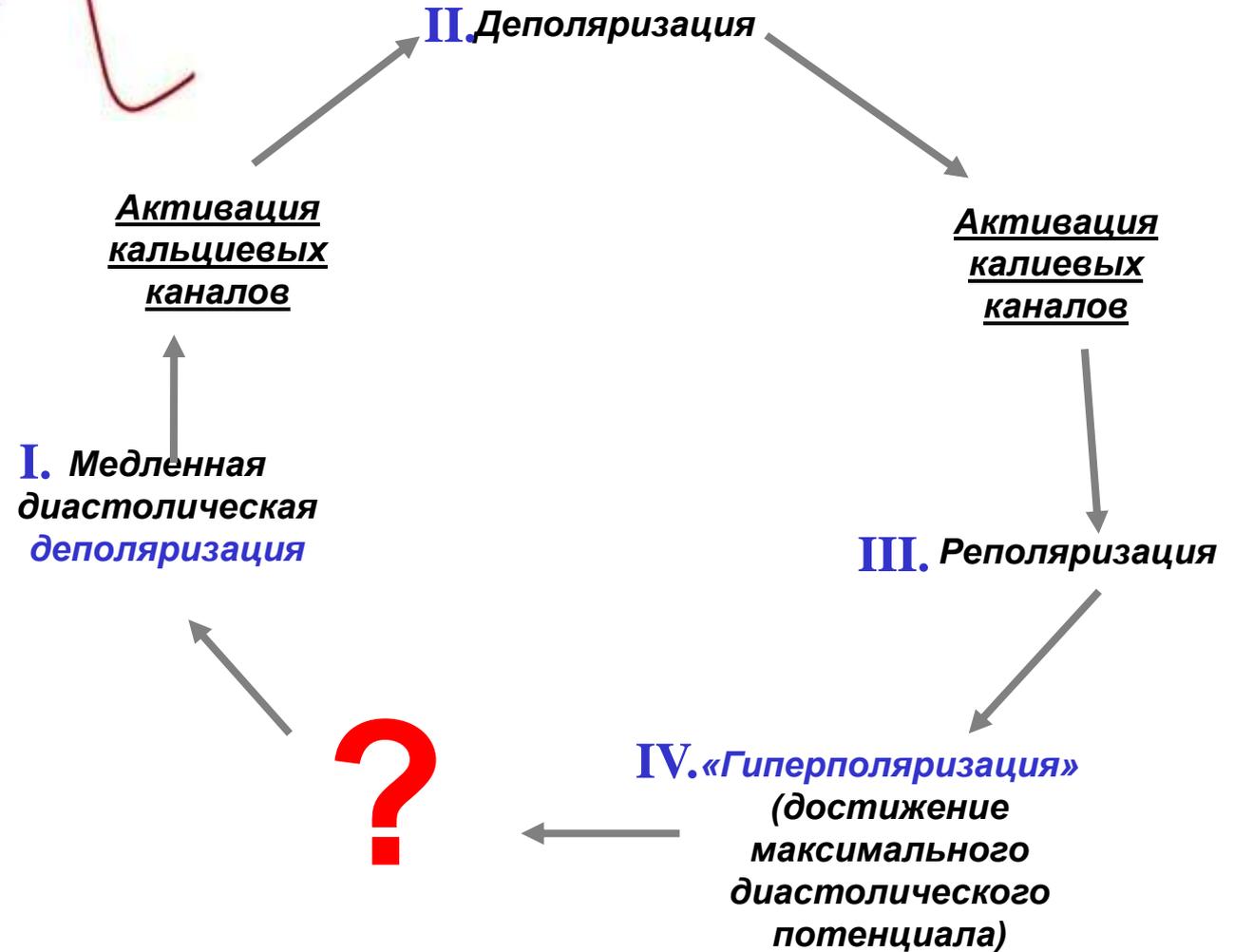
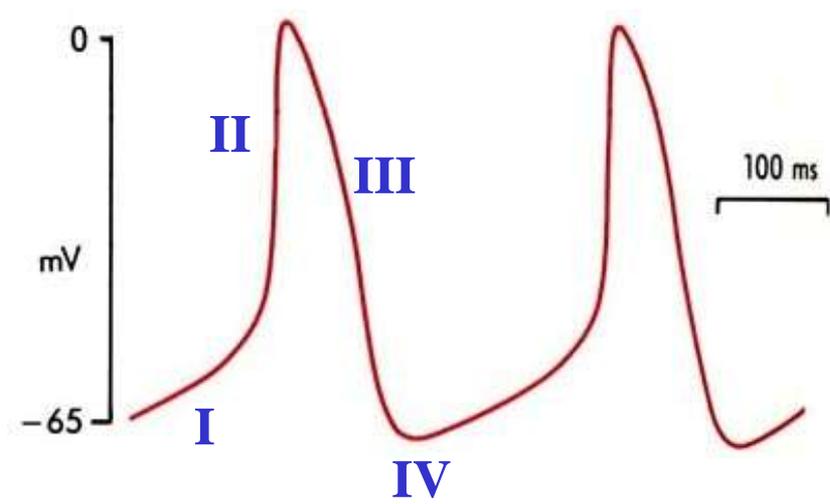
Сравнение ПД клеток желудочка и синусного узла

Для клеток синоатриального узла характерны:

- меньший уровень поляризации (сравнительно низкий максимальный диастолический потенциал)
- нестабильность мембранного потенциала (медленная диастолическая деполяризация)
- менее крутой фронт нарастания ПД (формируется $I_{Ca^{2+}}$)
- нет плато



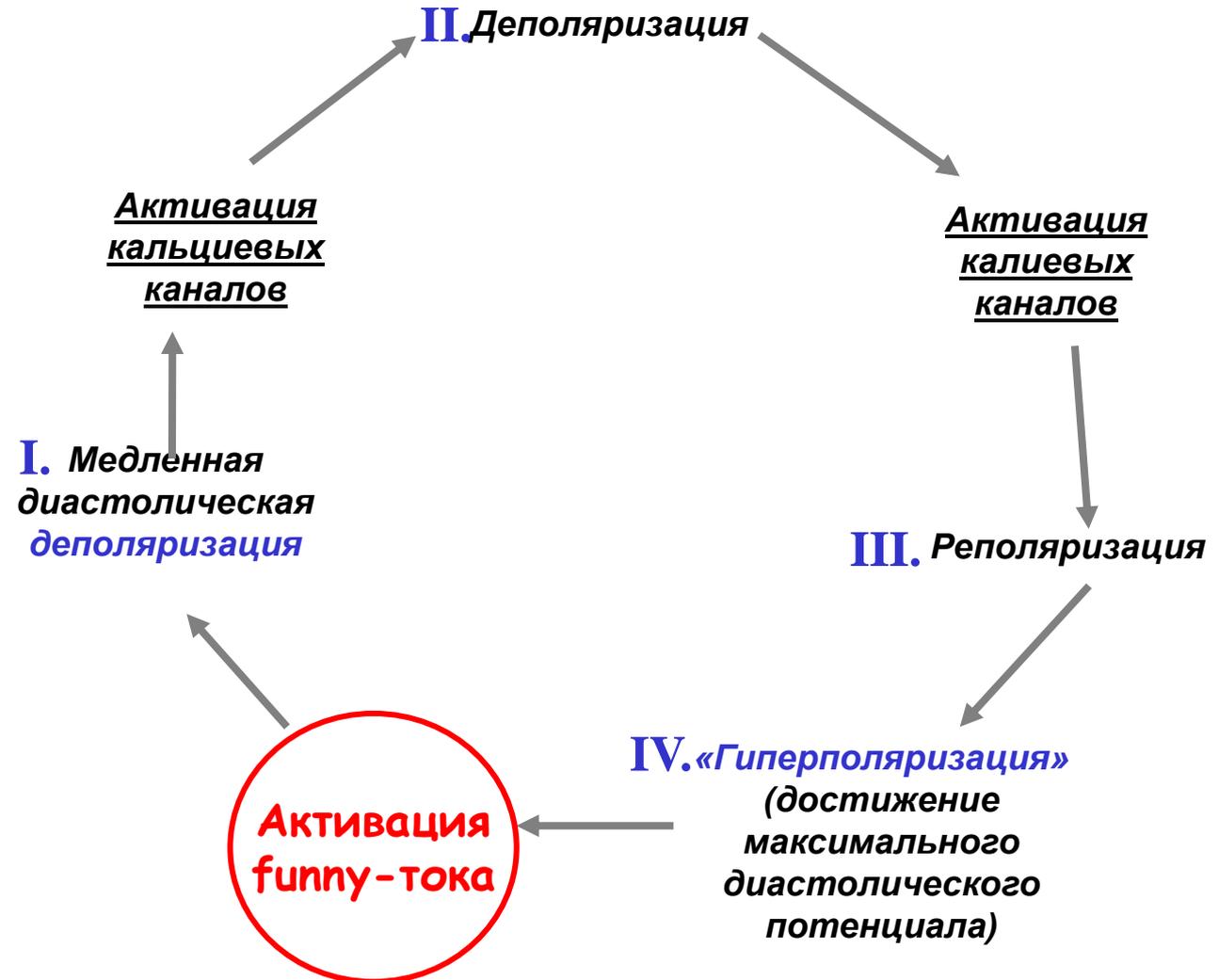
«Рабочий цикл» клеток миогенного пейсмекера сердца



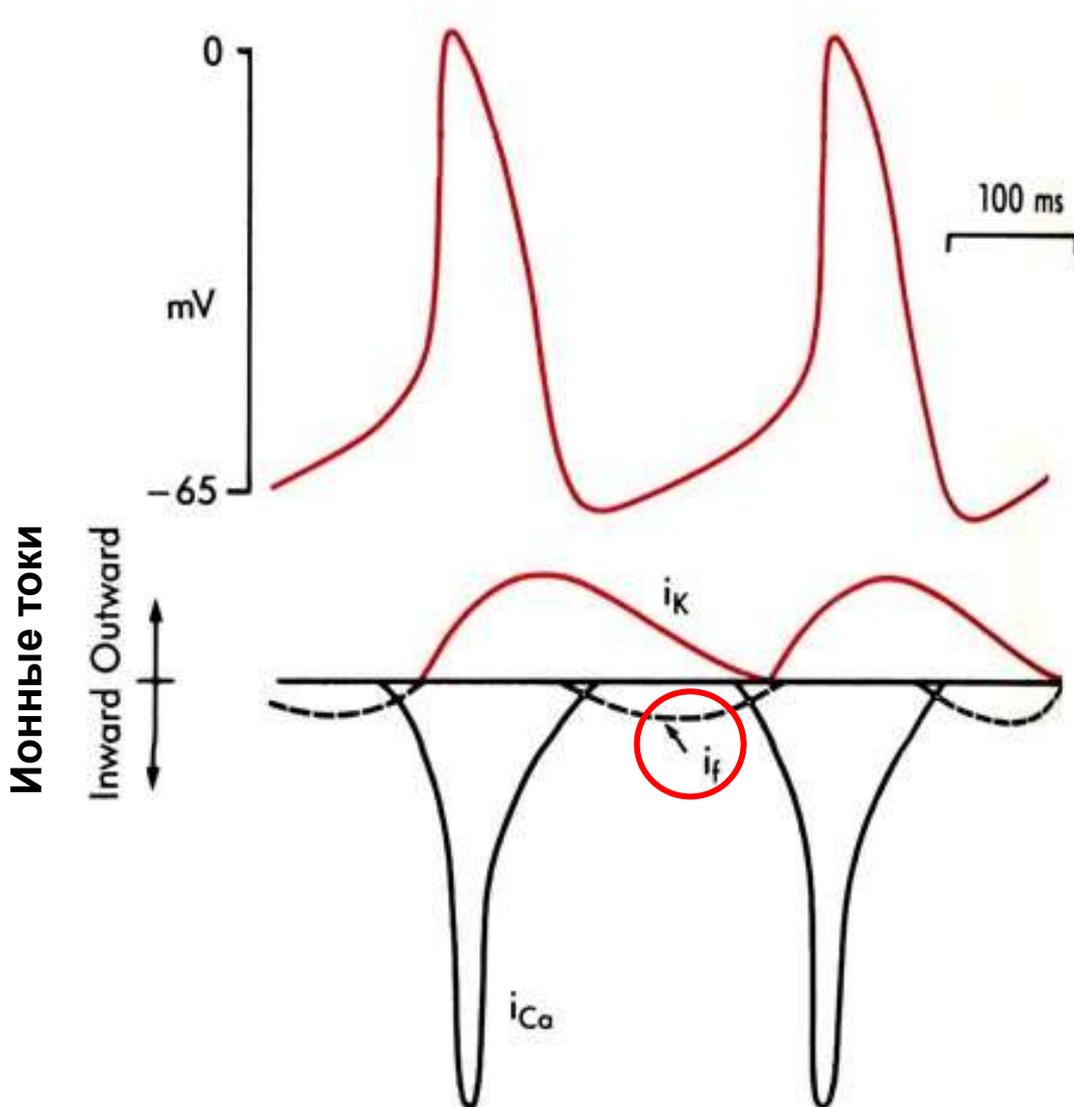
«Funny» ток

- Активируется гиперполяризацией
- Деполярирующий
- Течет через неселективные катионные каналы, по строению сходные с калиевыми каналами (при мембранном потенциале -50 - -60 мВ ток преимущественно натриевый)
- Регулируется медиаторами симпатических и парасимпатических нервов

«Рабочий цикл» клеток миогенного пейсмекера сердца



Токи, формирующие ПД клеток синусного узла



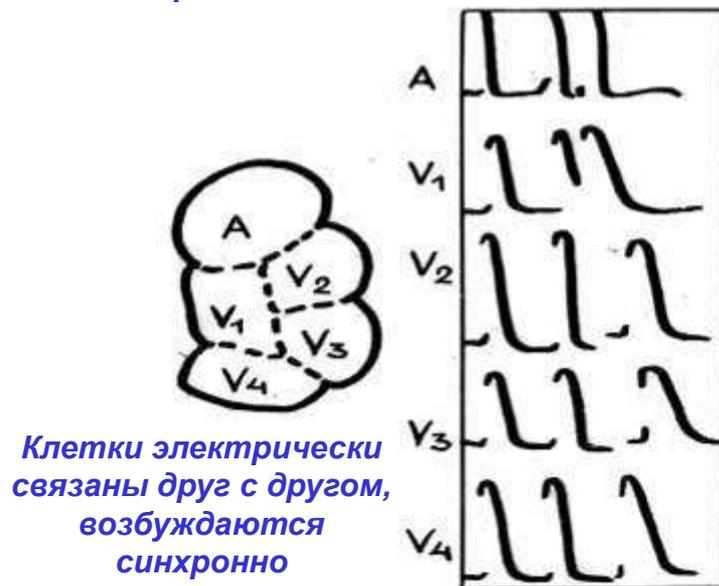
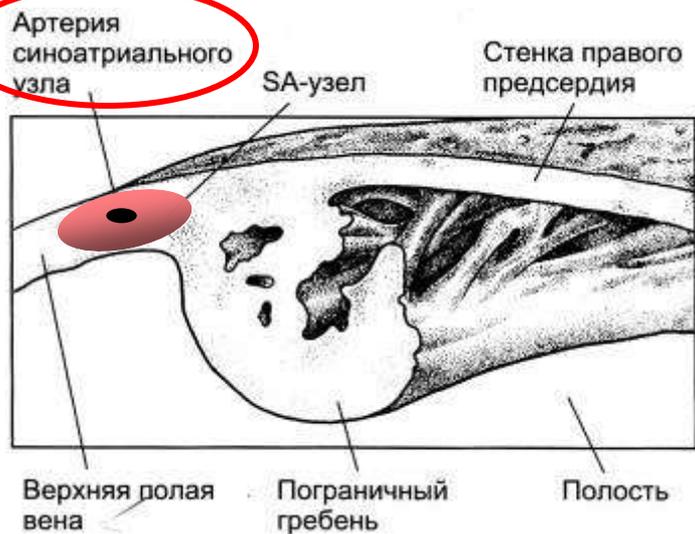
Причины медленной диастолической деполяризации:

- 1) снижение K^+ -проницаемости
- 2) Na^+ -ток (i_f – “funny”; активируется, если мембранный потенциал достигает -50 мВ). Ток входящий - деполяризует мембрану.

В результате происходит открытие Ca^{2+} -каналов и деполяризация мембраны

Синхронизация возбуждения клеток синоатриального узла

- Связь клеток друг с другом через электрические синапсы
- Взаимодействие электрических полей, создаваемых отдельными кластерами пейсмекерных клеток
- Растяжение сокращающимися предсердиями
- Механическое влияние пульсации артерии синоатриального узла

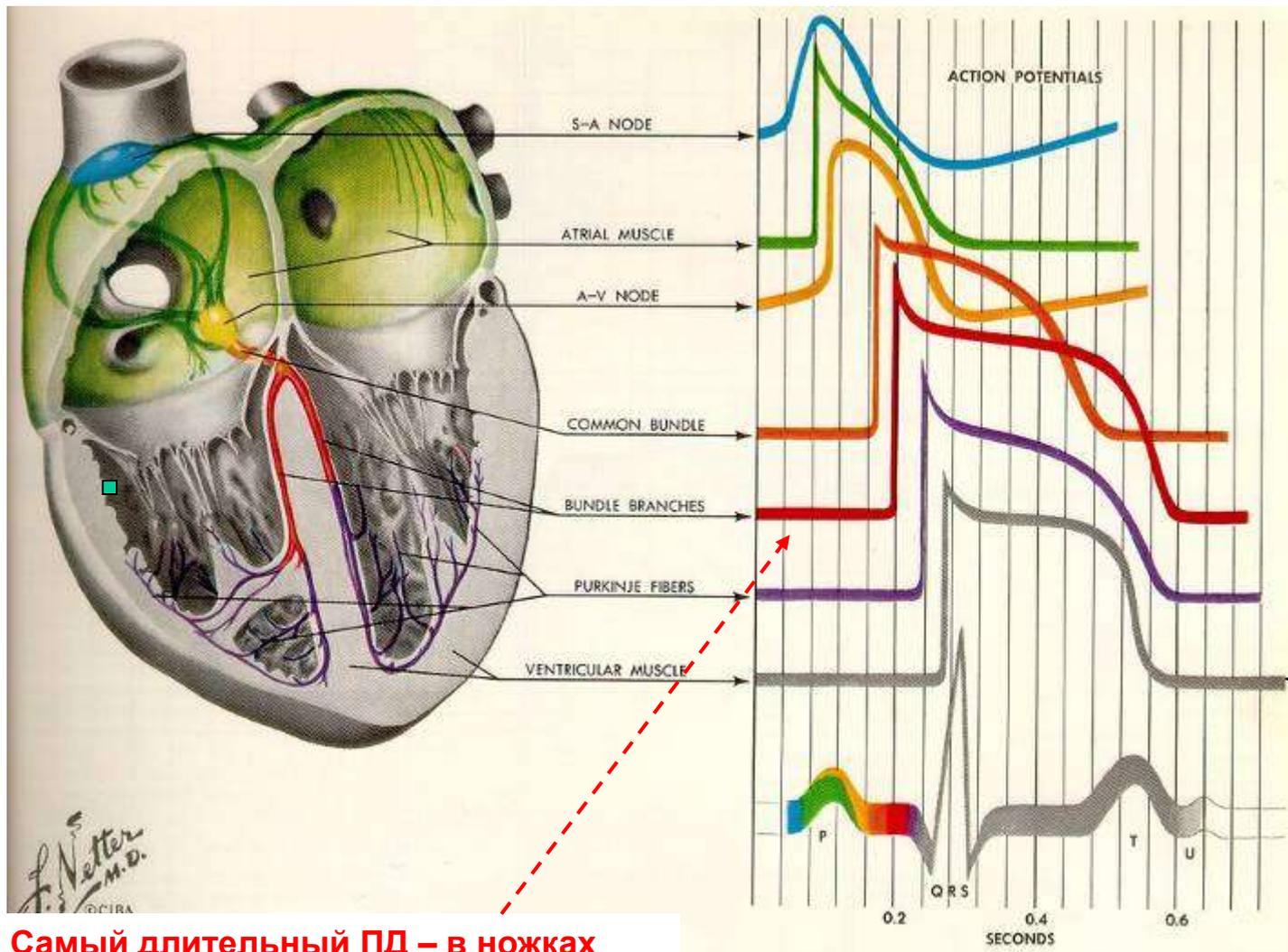


Скорость проведения ПД в различных отделах сердца

Ткань	Скорость (м/сек)
синусный и атрио- вентрикулярный узлы	0.03
миокард предсердий	1
волокна Пуркинье	4
миокард желудочков	1



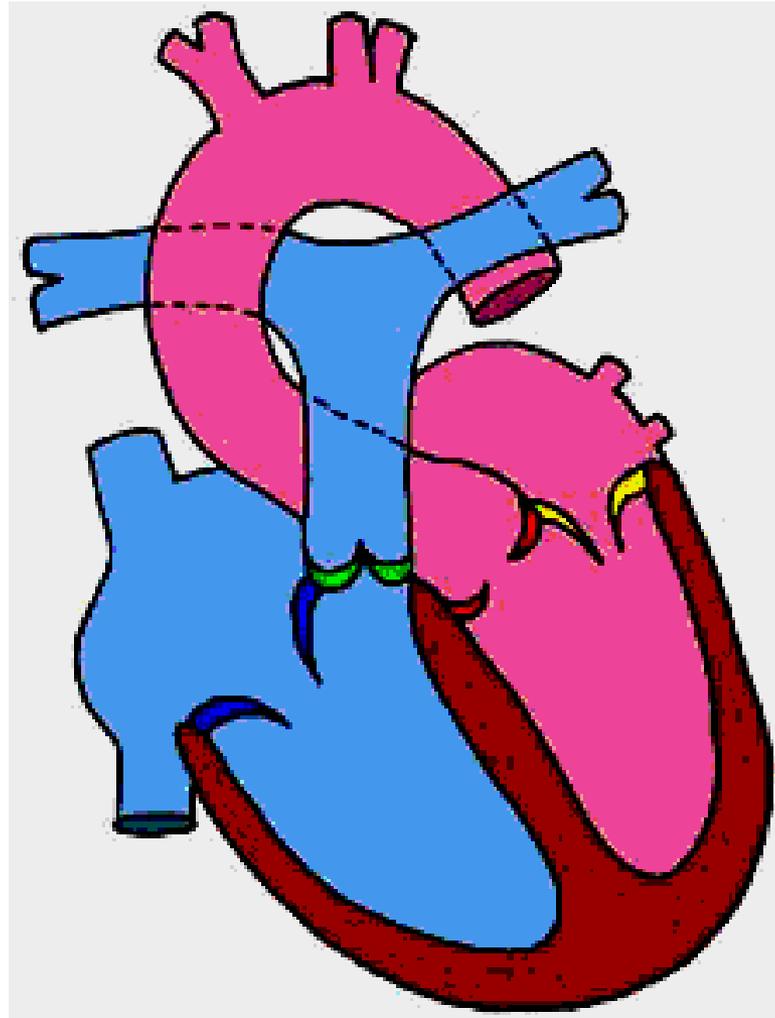
Биоэлектрическая активность разных отделов сердца



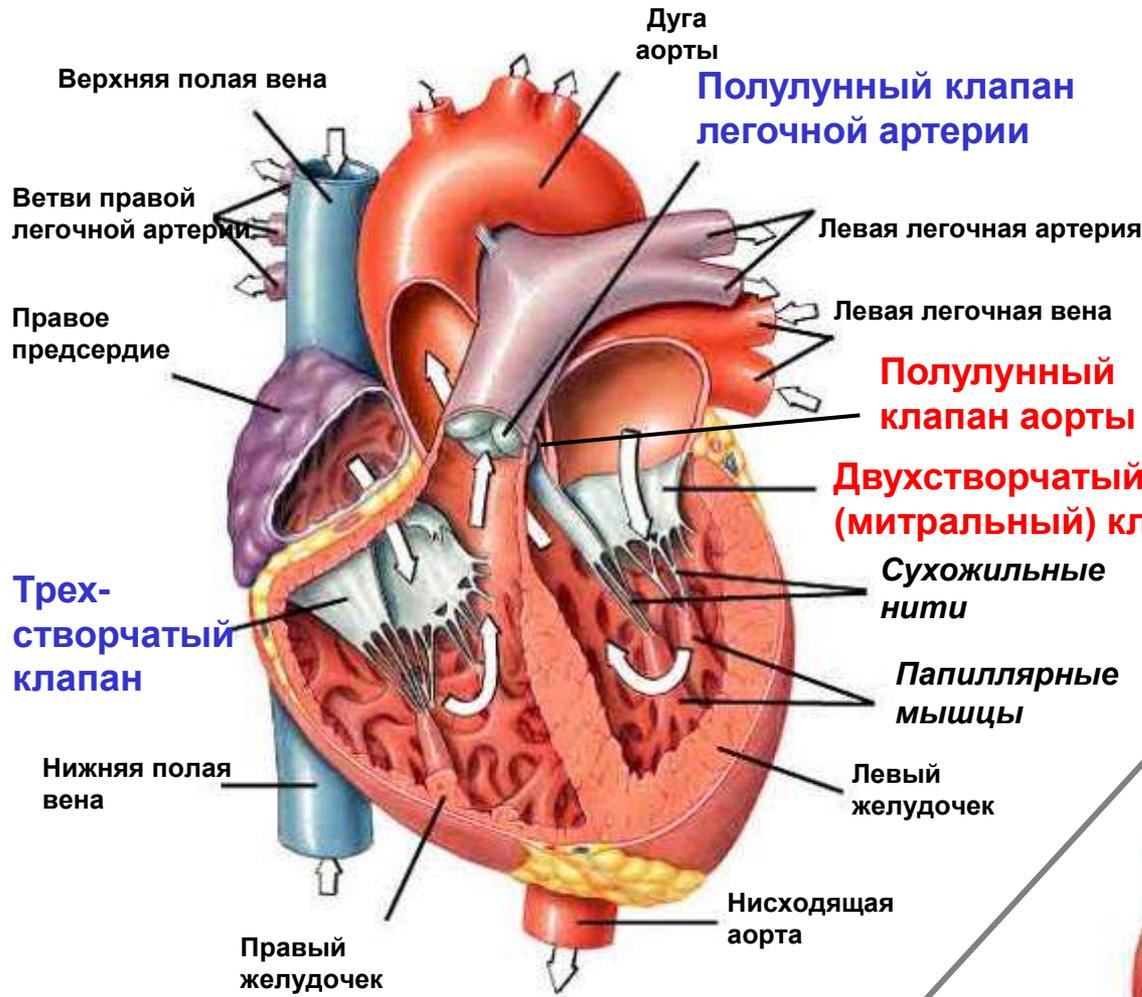
В поверхностных (субэпикардальных) слоях миокарда ПД кардиомиоцитов короче, чем во внутренних (субэндокардиальных)

Самый длительный ПД – в ножках пучка Гиса и волокнах Пуркинье (благодаря этому волокна Пуркинье не возбуждаются от кардиомиоцитов желудочков)

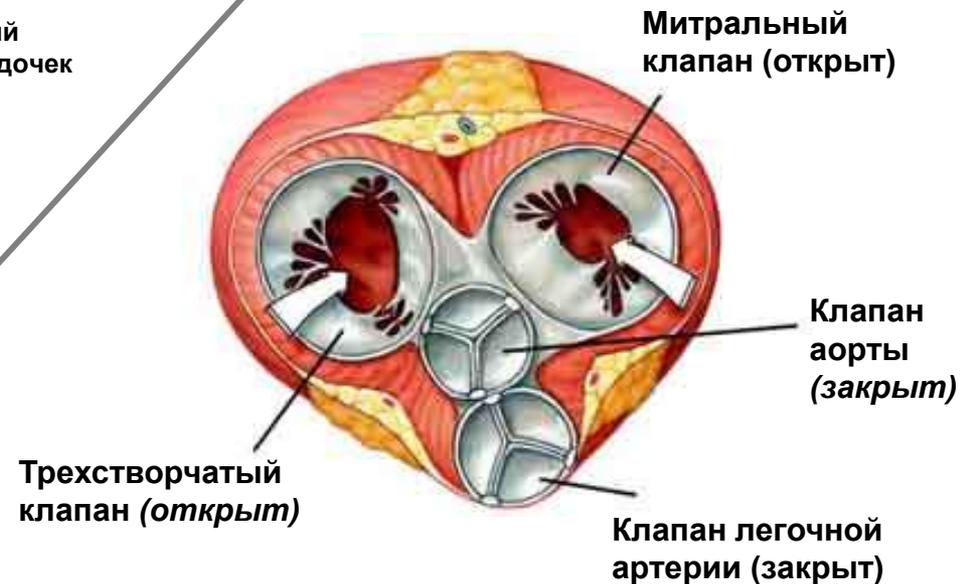
2. Механическая активность сердца



Клапанный аппарат сердца млекопитающих

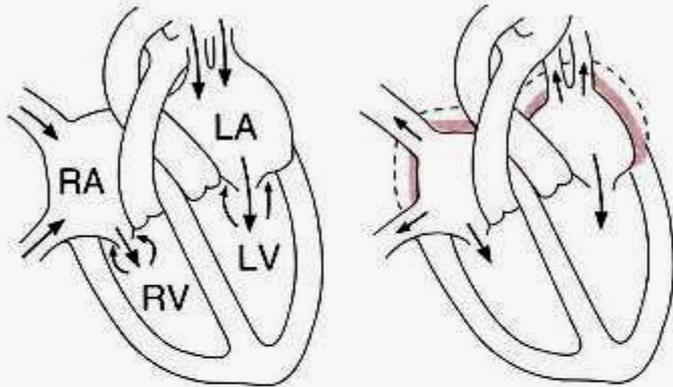
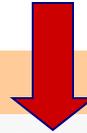


Поперечный разрез



Фазы сердечного цикла

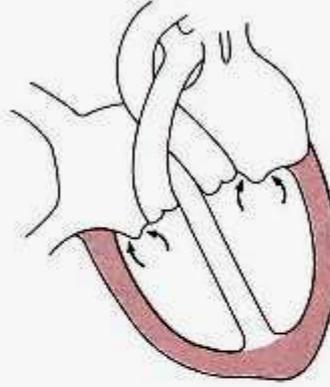
пока давление в желудочках не превысило давление в артериях (и полулунные клапаны закрыты): **изоволюмическое сокращение**



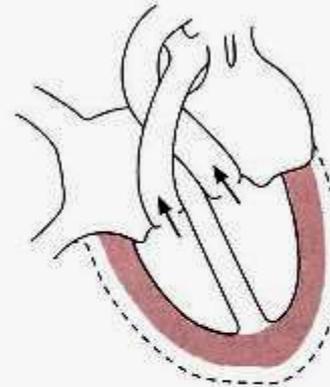
Поздняя
диастола

Систола
предсердий

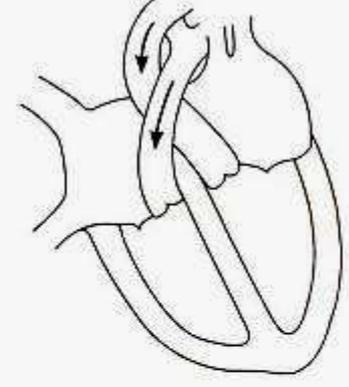
наполнение



Изоволюми-
ческое
сокращение
желудочков



Изгнание
крови из
желудочков



Изоволюми-
ческое
расслабление
желудочков
«ранняя
диастола»)

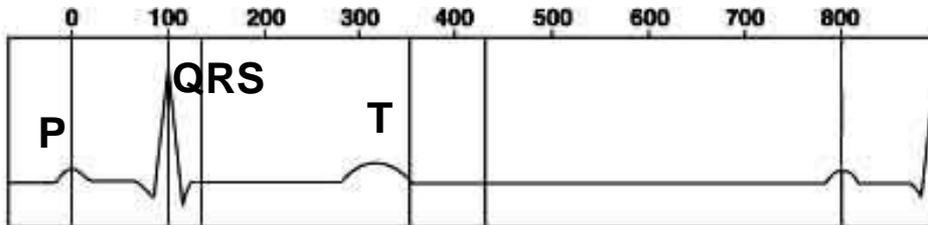


пока давление в желудочках выше, чем в предсердиях (и створчатые клапаны закрыты): **изоволюмическое расслабление**

*Кровоток в сердце во время сердечного цикла показан стрелками.
Части миокарда, сокращающиеся на каждой стадии, отмечены цветом.*

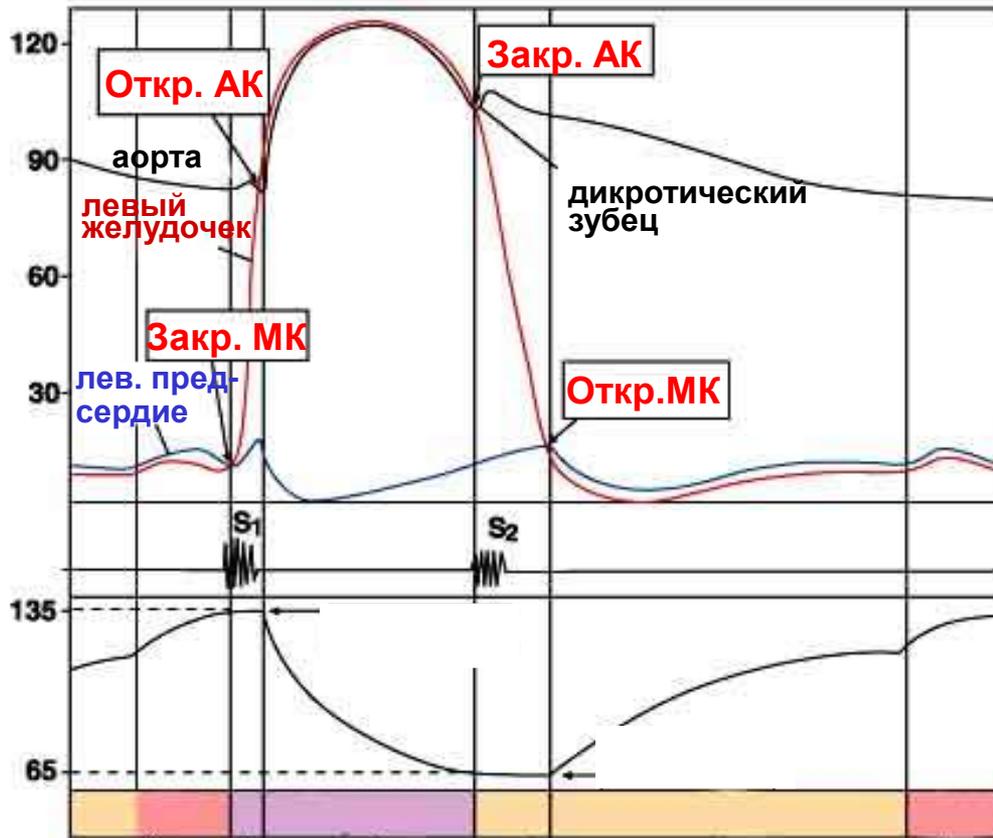
Цикл левого сердца

ЭКГ

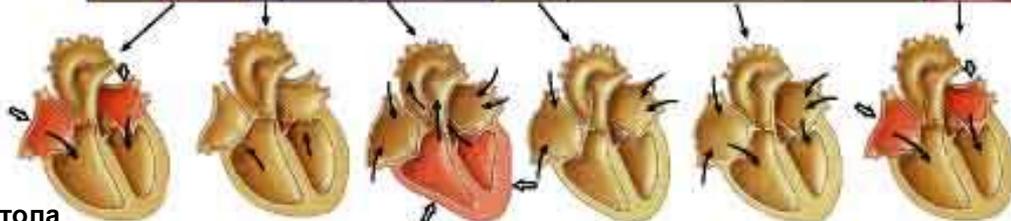


АК - аортальный клапан

МК - митральный клапан



наполнение желудочков идет в основном в поздней диастоле; вклад сокращения предсердий составляет 8-10%, но увеличивается при росте частоты сокращений



Систола предсердий

Извольюмическое сокращение желудочков

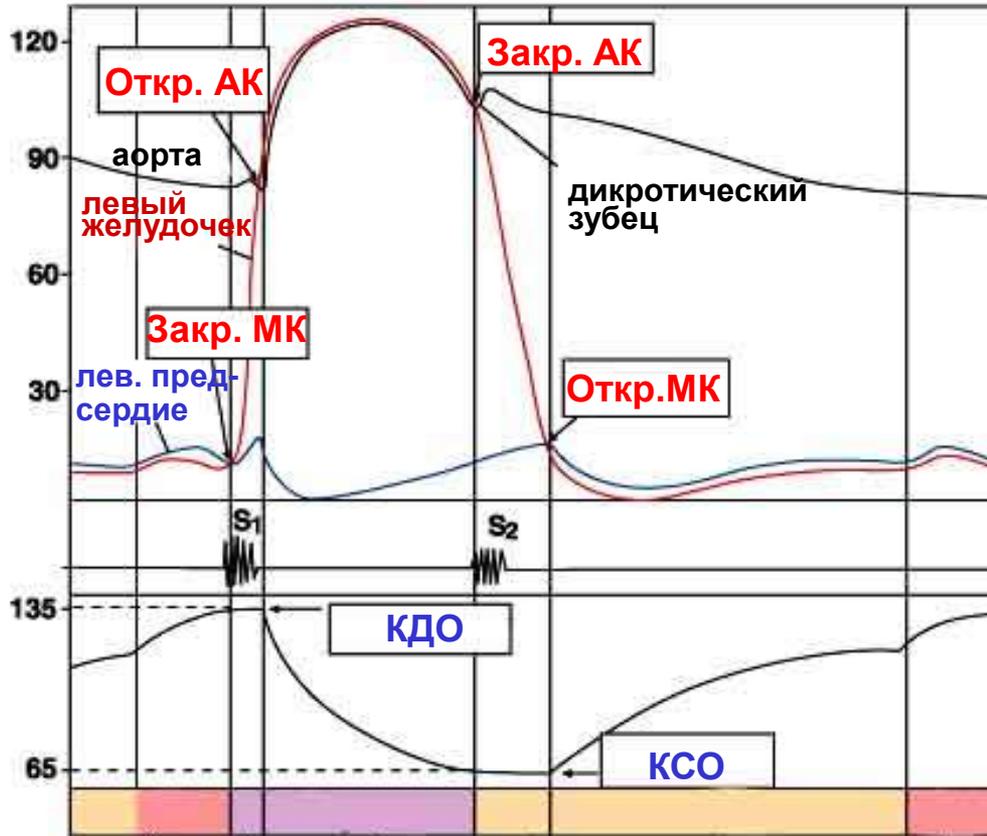
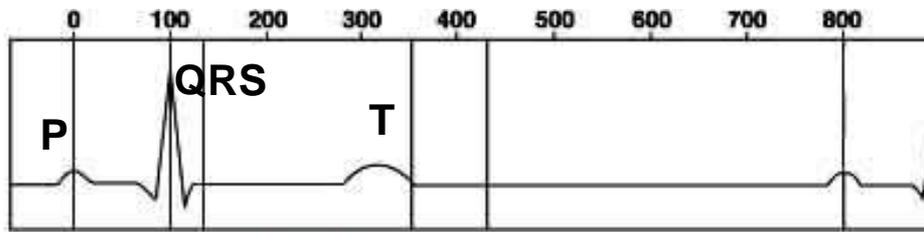
Изгнание крови из желудочков

Извольюмическое расслабление желудочков

Поздняя диастола

Систола предсердий

ЭКГ



Давление в предсердии, желудочке и аорте (мм рт.ст.)

Тоны сердца

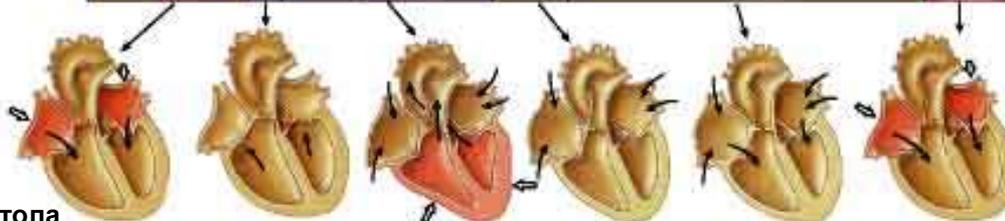
Объем левого желудочка (мл)

Цикл левого сердца

АК - аортальный клапан
МК - митральный клапан

У человека:

- **КДО**: конечно-диастолический объем - 135 мл
- **КСО**: конечно-систолический (резервный) объем, 65 мл
- **УО=КДО-КСО** (ударный объем, 70 мл)
- **Фракция выброса = $\frac{УО}{КДО} \times 100\%$** (в норме около 50%)



Систола предсердий

Извольюмическое сокращение желудочков

Изгнание крови из желудочков

Извольюмическое расслабление желудочков

Поздняя диастола

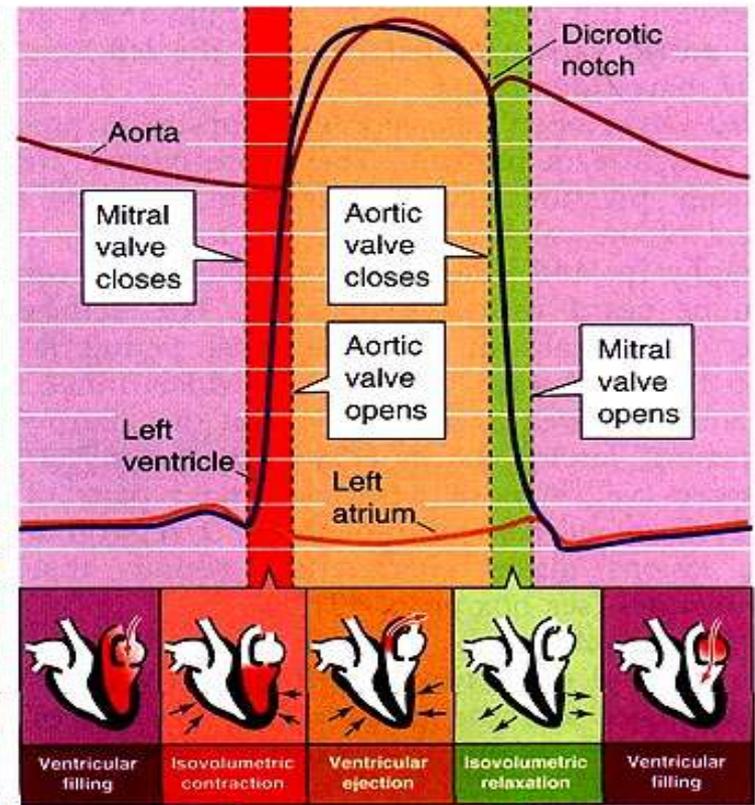
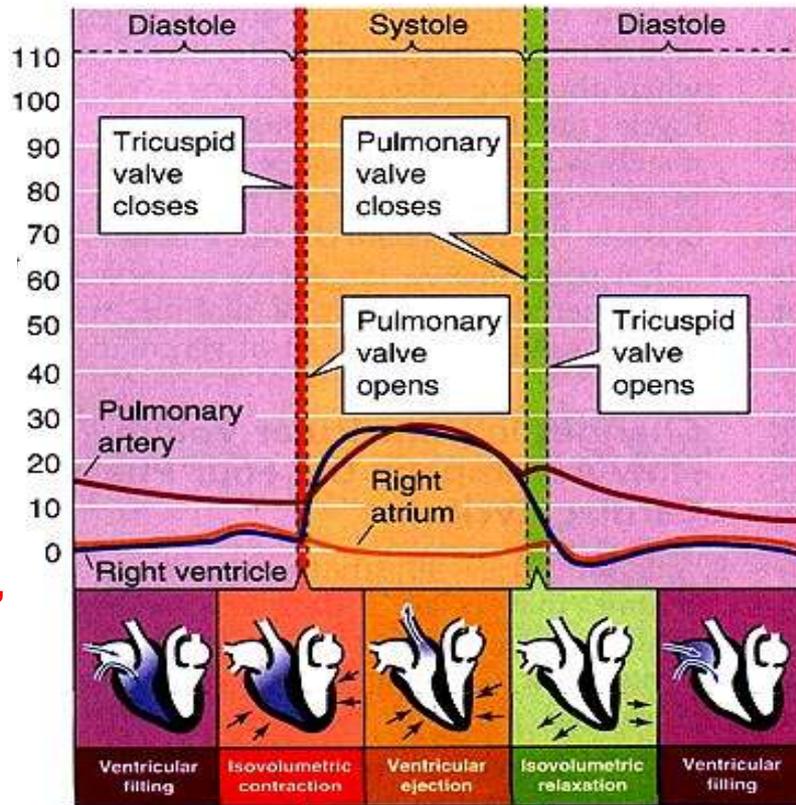
Систола предсердий

Правое сердце

Левое сердце

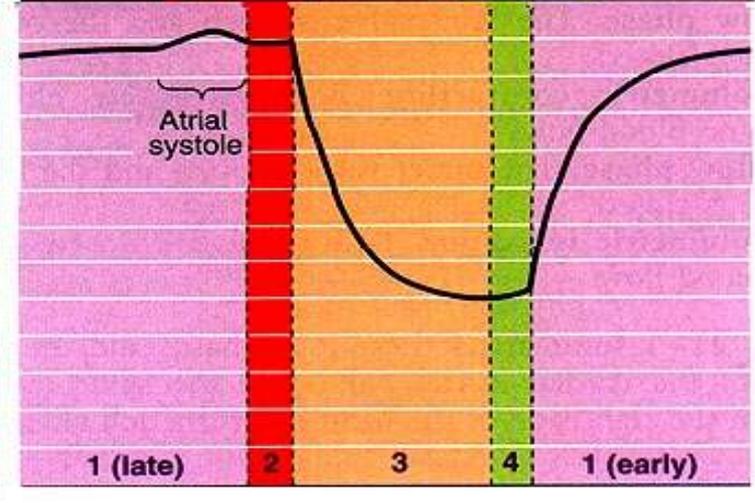
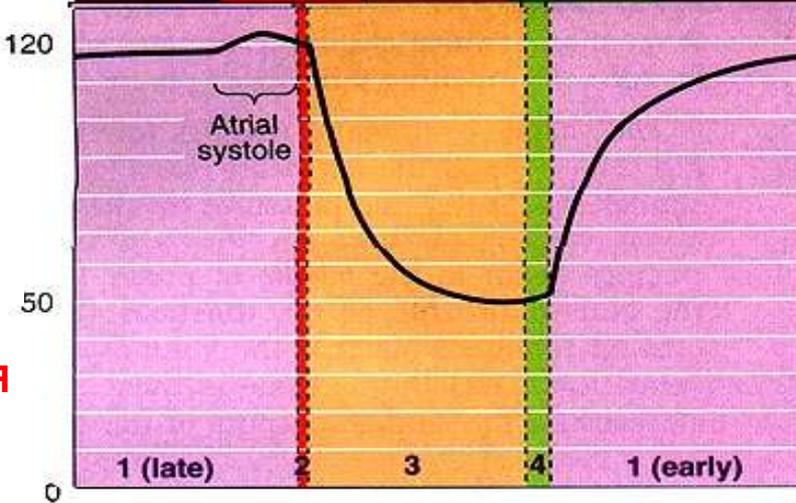
Давление
крови
(мм рт.ст.)

В правом
желудочке
в 5-6 раз ниже,
чем в левом



Объемы
желудочков
(мл)

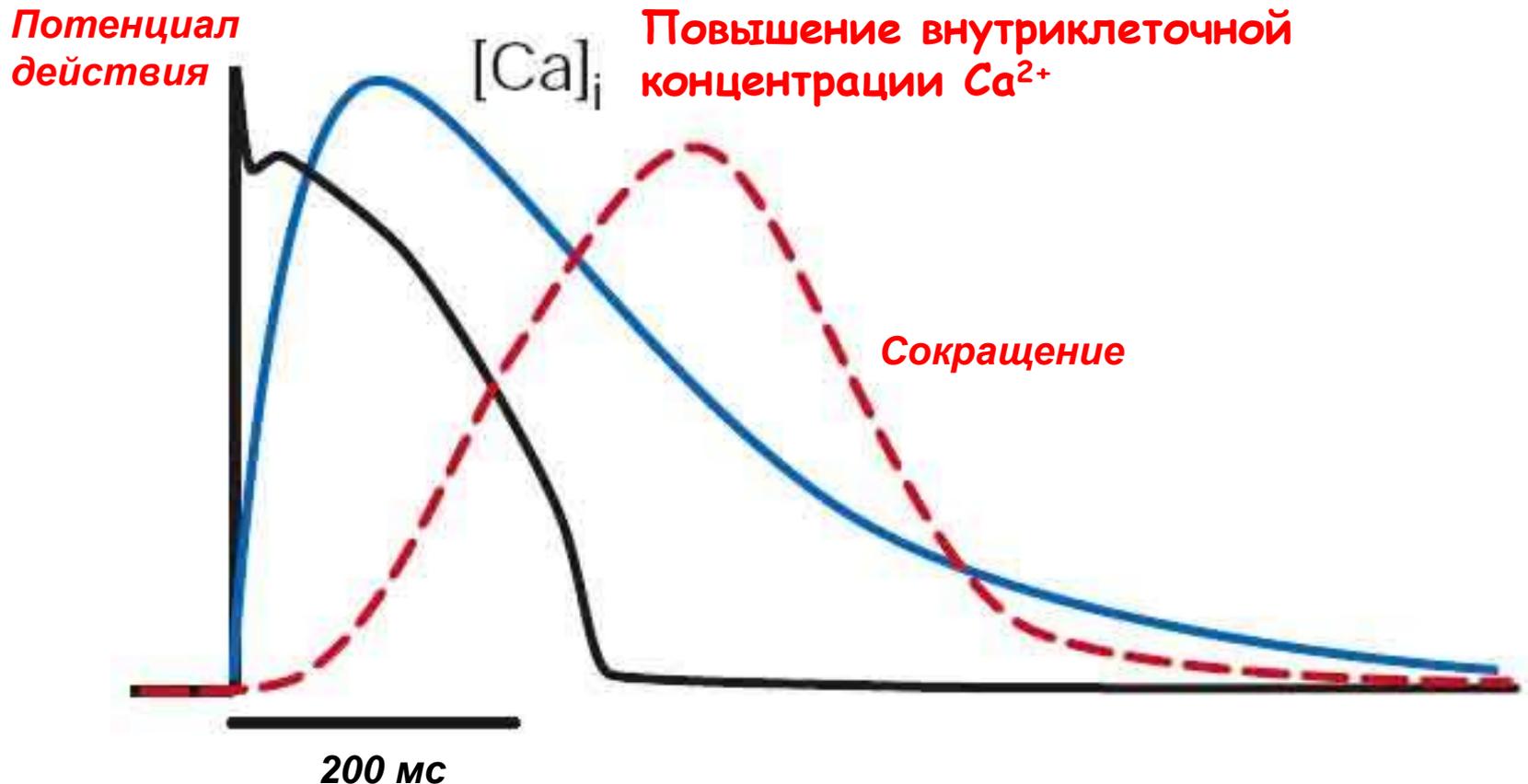
НЕ
РАЗЛИЧАЮТСЯ



Phase:

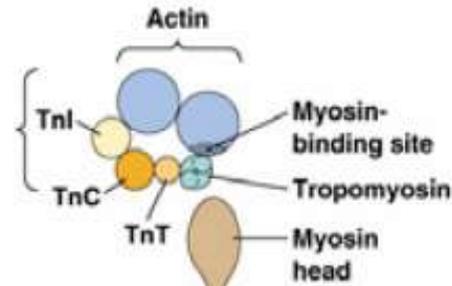
3. Электромеханическое сопряжение

Электромеханическое сопряжение - это сопряжение возбуждения наружной мембраны мышечной клетки (ПД - электрического процесса) и сокращения мышцы (механического ответа)

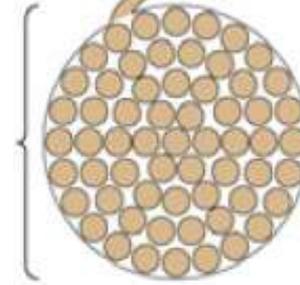


Взаимодействие актина и миозина в кардиомиоцитах возможно только при повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+}

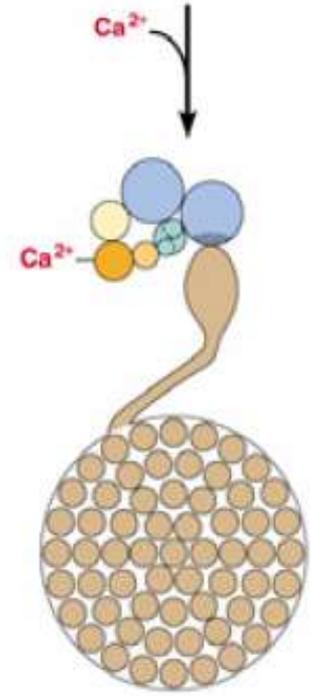
Тонкий
филамент



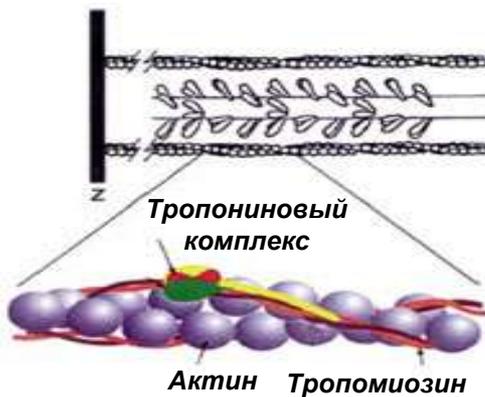
Толстый
филамент



Низкая концентрация Ca^{2+}
($<10^{-9}$ M)



Высокая концентрация Ca^{2+}
($>10^{-5}$ M)

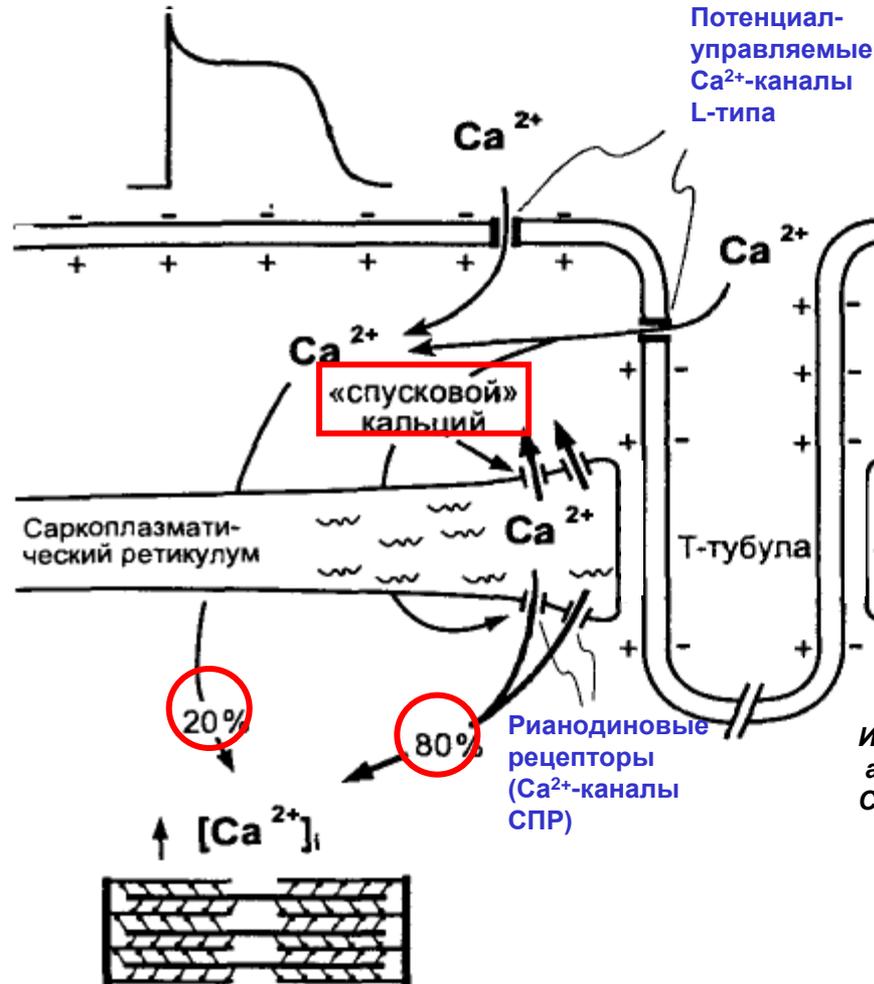


Расположение тропомиозина и тропонинового комплекса на актиновом филаменте

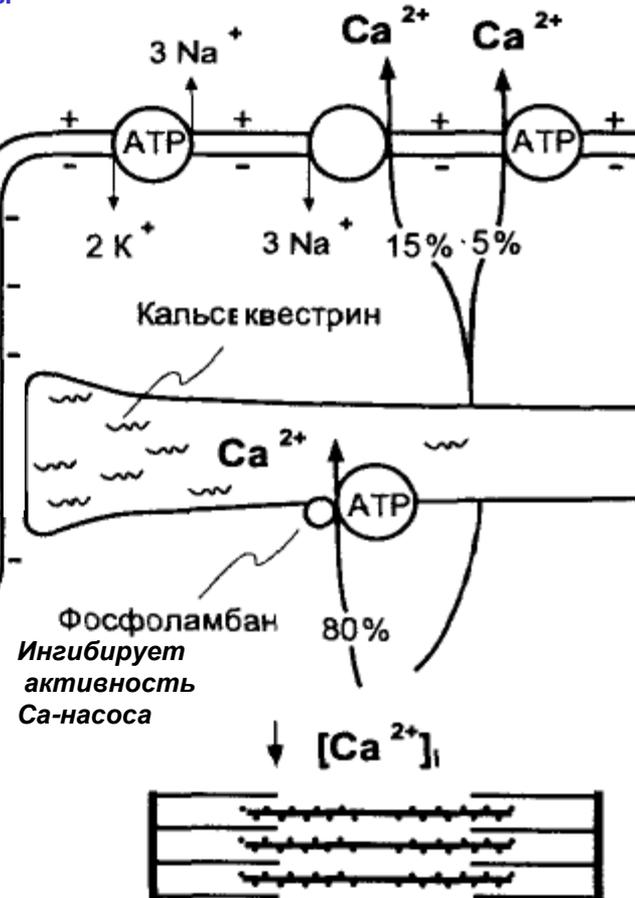
При сокращении 20% Ca^{2+} поступают из наружной среды, а 80% - из саркоплазматического ретикулума.

Но если 20% «не войдут», то 80% «не выйдут» и сокращения не будет!

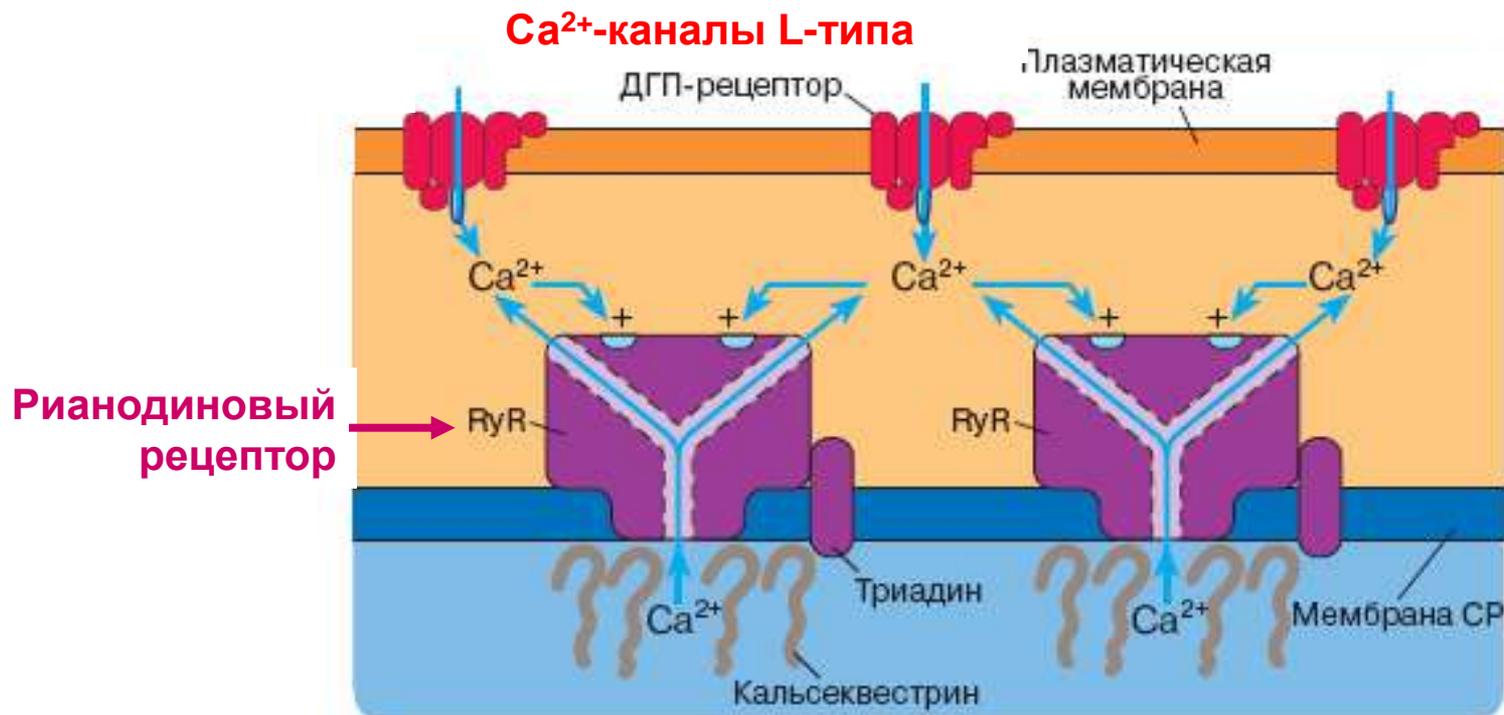
ВОЗБУЖДЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЕ



ВОССТАНОВЛЕНИЕ

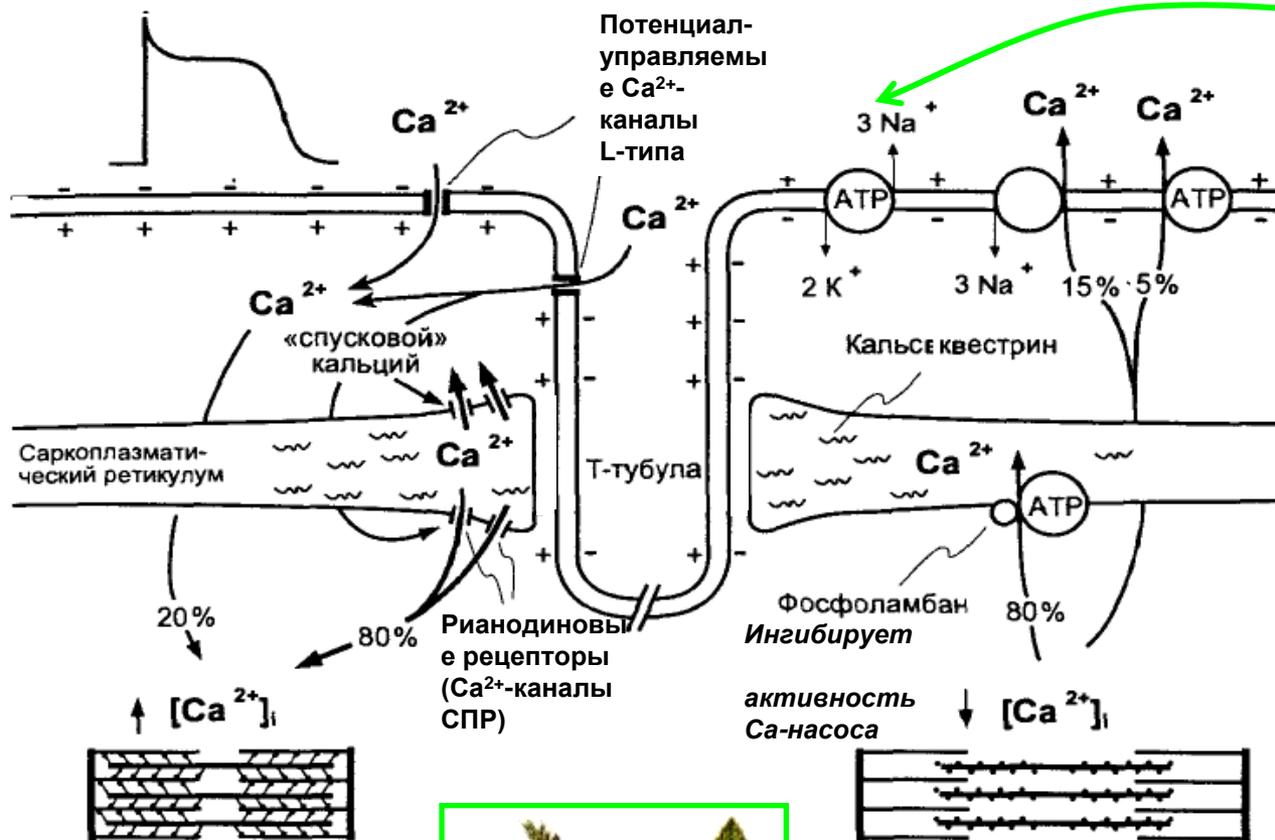


В сердечной мышце рианодиновые рецепторы активируются ионами Ca^{2+} , которые входят в клетку через Ca^{2+} -каналы L-типа



Основной механизм регуляции силы сокращения миокарда - изменение количества «спускового» Ca^{2+}

Механизм увеличения сократимости миокарда под действием сердечных гликозидов



Сердечные гликозиды (оубаин, дигоксин)

подавление работы $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -насоса

↓

рост внутриклеточного Na^+

↓

подавление работы $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -обменника

↓

накопление внутриклеточного Ca^{2+} и усиление сокращений

Оказывают положительное инотропное действие (применяются для лечения сердечной недостаточности)



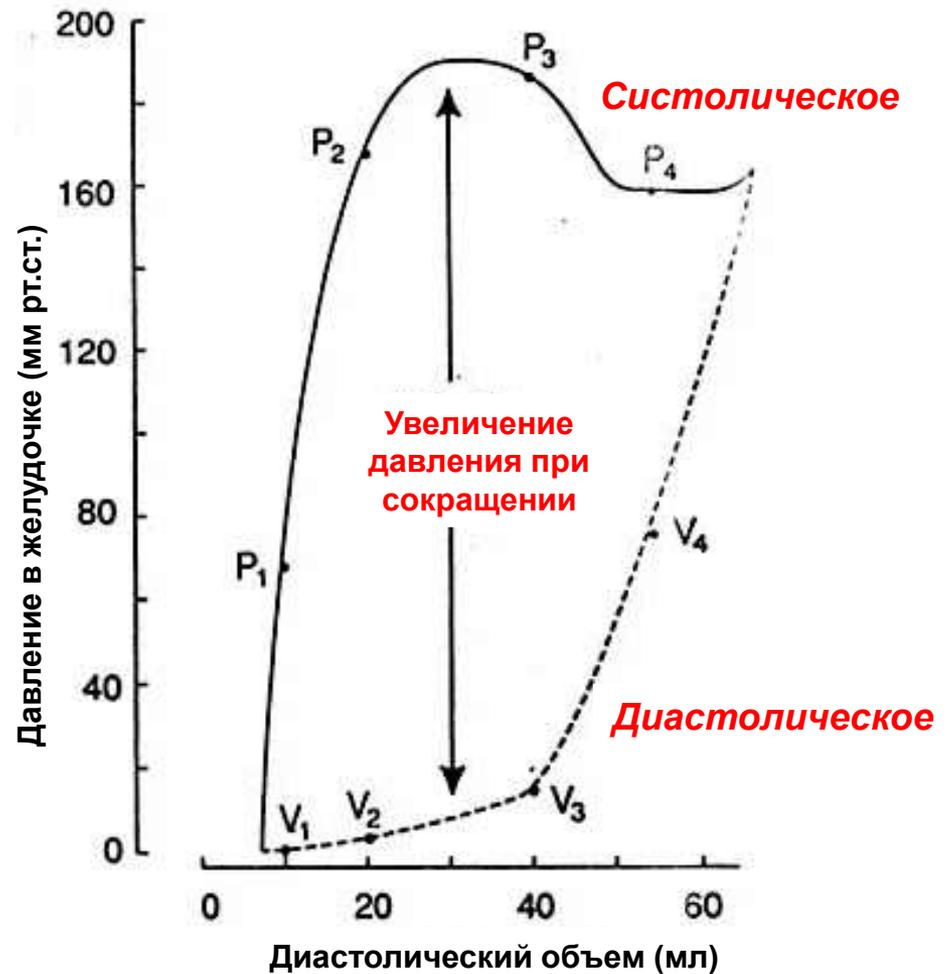
Клетки коры надпочечников и других органов продуцируют эндогенные аналоги сердечных гликозидов

4. Регуляция работы сердца

- **Внутренняя (закон Франка-Старлинга)**
- **Внешняя – нервные и гуморальные влияния**

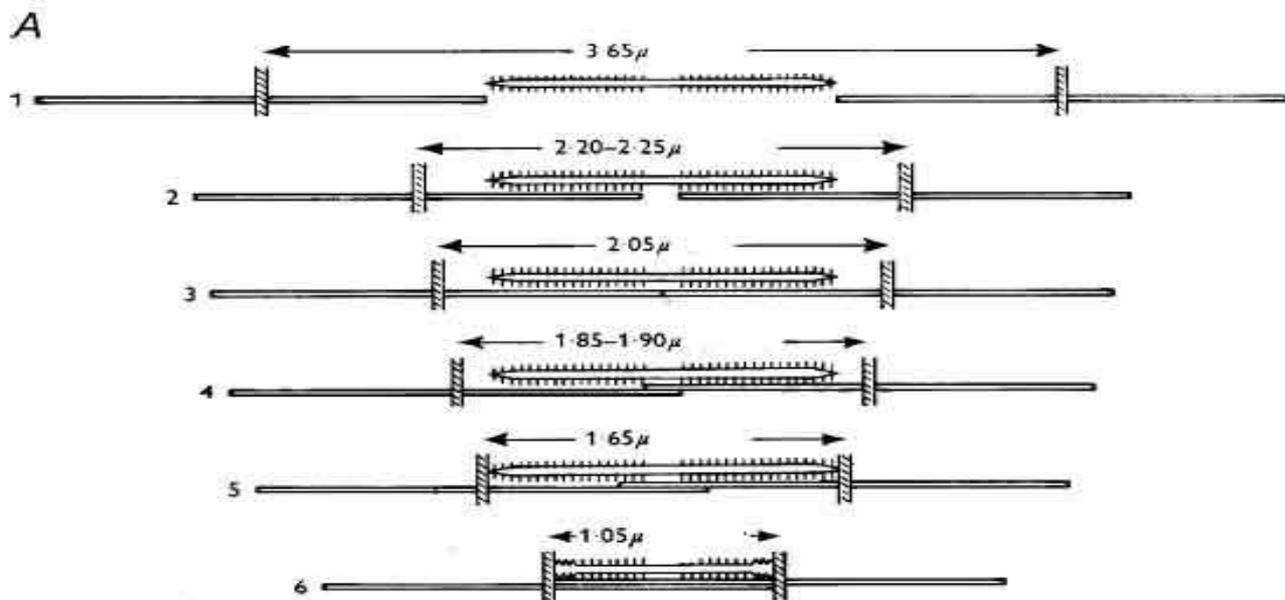
ЗАКОН ФРАНКА- СТАРЛИНГА («закон сердца»):

Чем больше мышца сердца растянута поступающей кровью, тем больше сила сокращения и тем больше крови поступает в артериальную систему



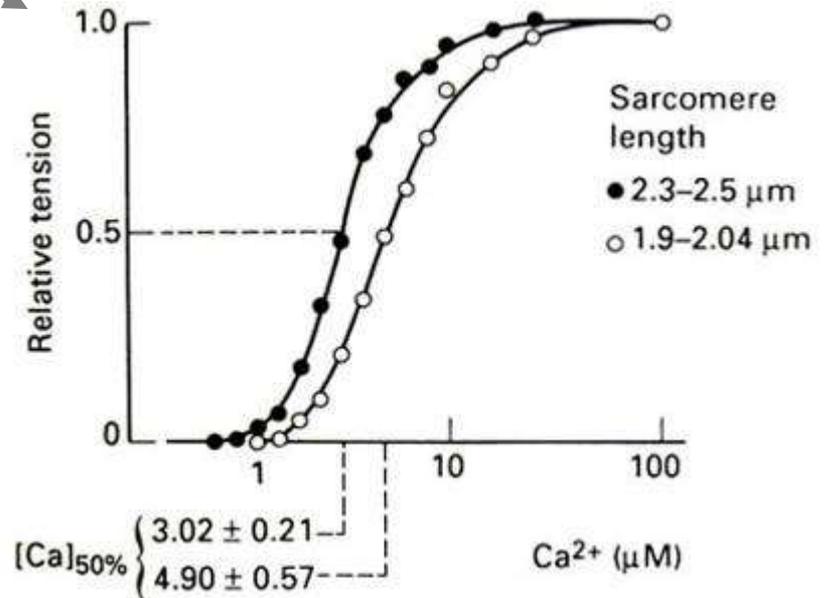
Результаты опытов
Старлинга на сердце собаки

«Классическое» объяснение: при изменении длины саркомера изменяется степень перекрытия актиновых и миозиновых филаментов



Дополнительные механизмы

1. Уменьшение площади поперечного сечения миофибрилл при увеличении их длины - сближение миофиламентов (миозиновым головкам становится легче цепляться за нити актина)
2. Вход кальция через кальциевые каналы наружной мембраны, активирующиеся при растяжении клетки
3. Повышение чувствительности сократительного аппарата к ионам кальция при растяжении клеток



ЗАКОН ФРАНКА- СТАРЛИНГА («закон сердца»):

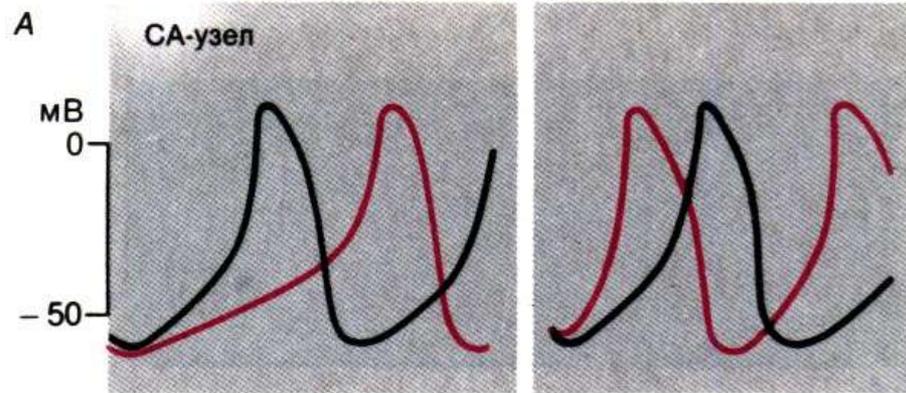
**Чем больше мышца
сердца растянута
поступающей кровью,
тем больше сила
сокращения и тем
больше крови поступает
в артериальную систему**

Закон Франка-Старлинга обеспечивает:

- **приспособление работы желудочков сердца к увеличению нагрузки объемом;**
- **«уравнивание» производительности левого и правого желудочков сердца (в единицу времени в большой и малый круги кровообращения поступает одинаковое количество крови)**

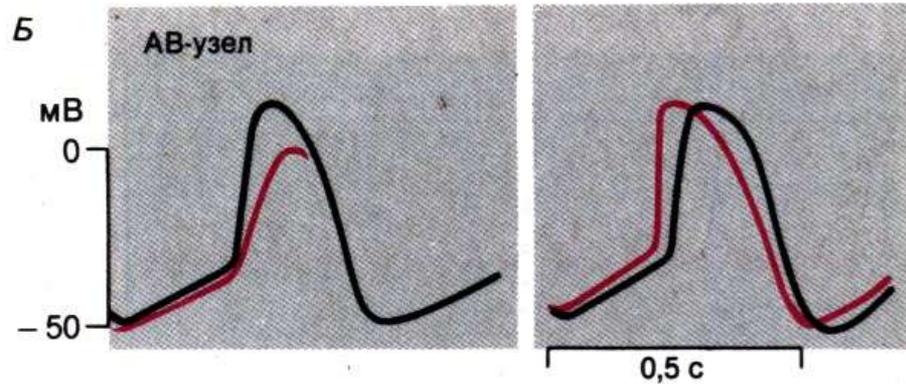
Нервные влияния на электрическую и механическую активность клеток сердца

SA-узел



Влияние на величину funny-тока

AV-узел



Миокард предсердий



Влияние на величину Ca²⁺-тока

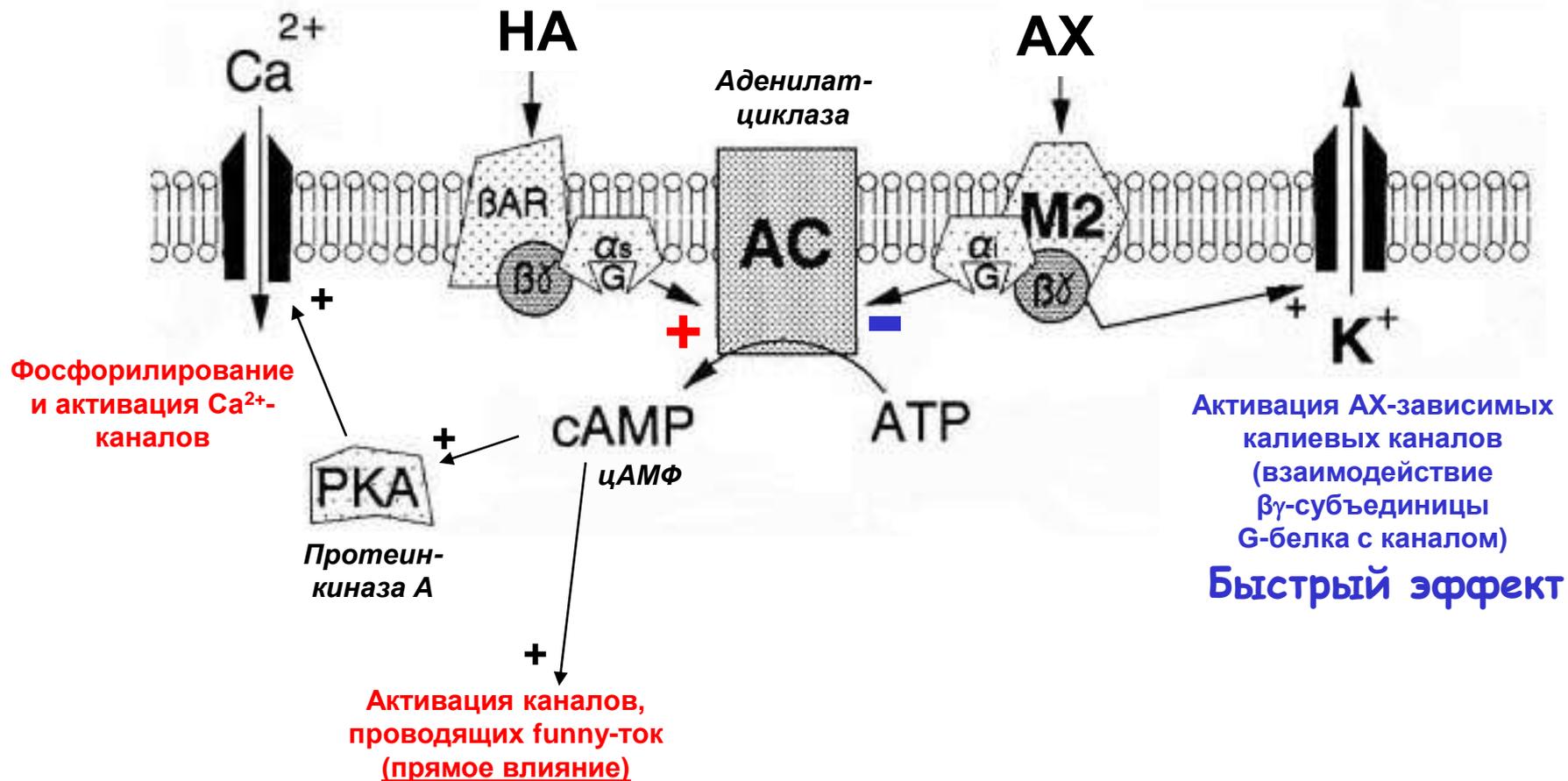
Сокращение

Желудочки сердца млекопитающих не имеют парасимпатической иннервации

Фон и вагусный эффект

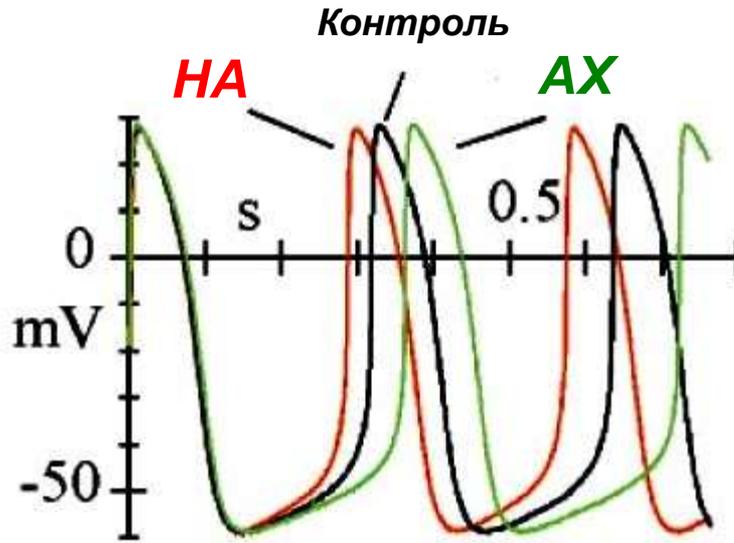
Фон и симпатический эффект

Механизмы влияния медиаторов на клетки сердца

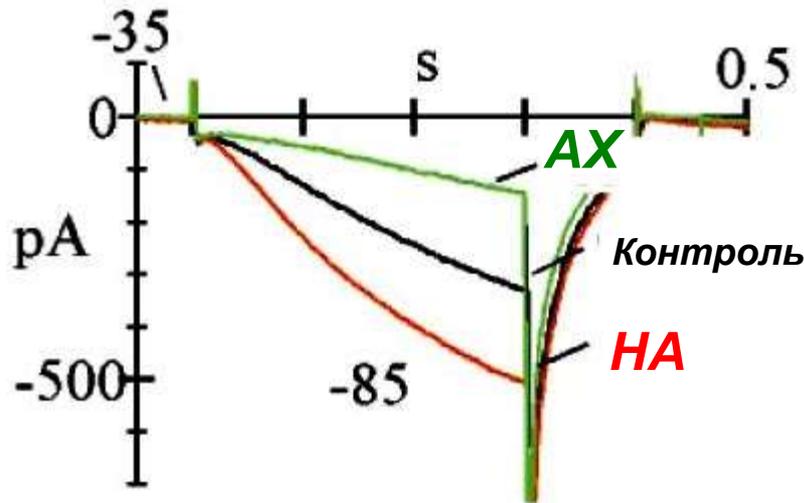


В сердце повышение концентрации цАМФ приводит к положительным эффектам

Норадреналин активирует, а ацетилхолин тормозит funny ток

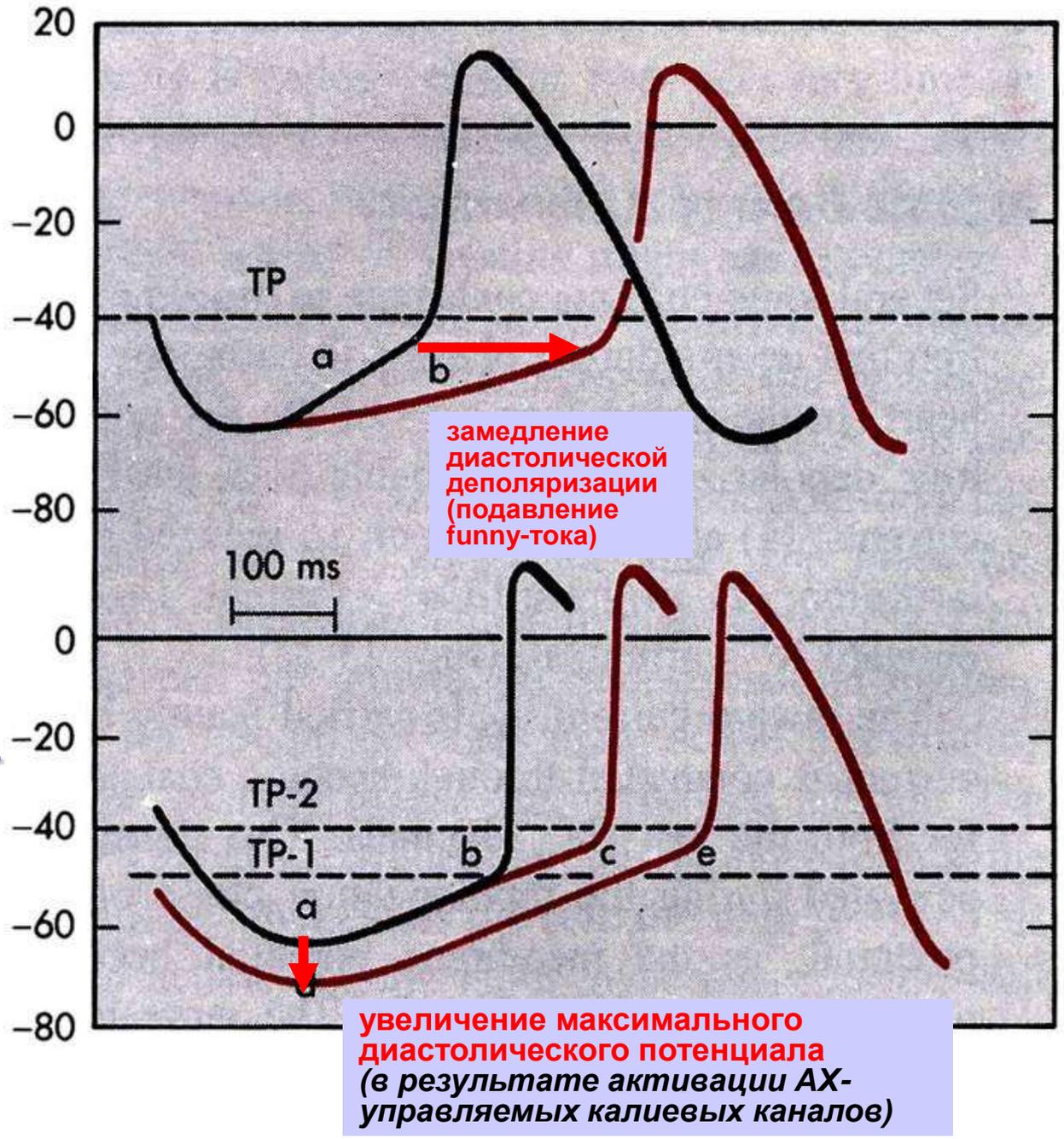


Влияние медиаторов на форму ПД

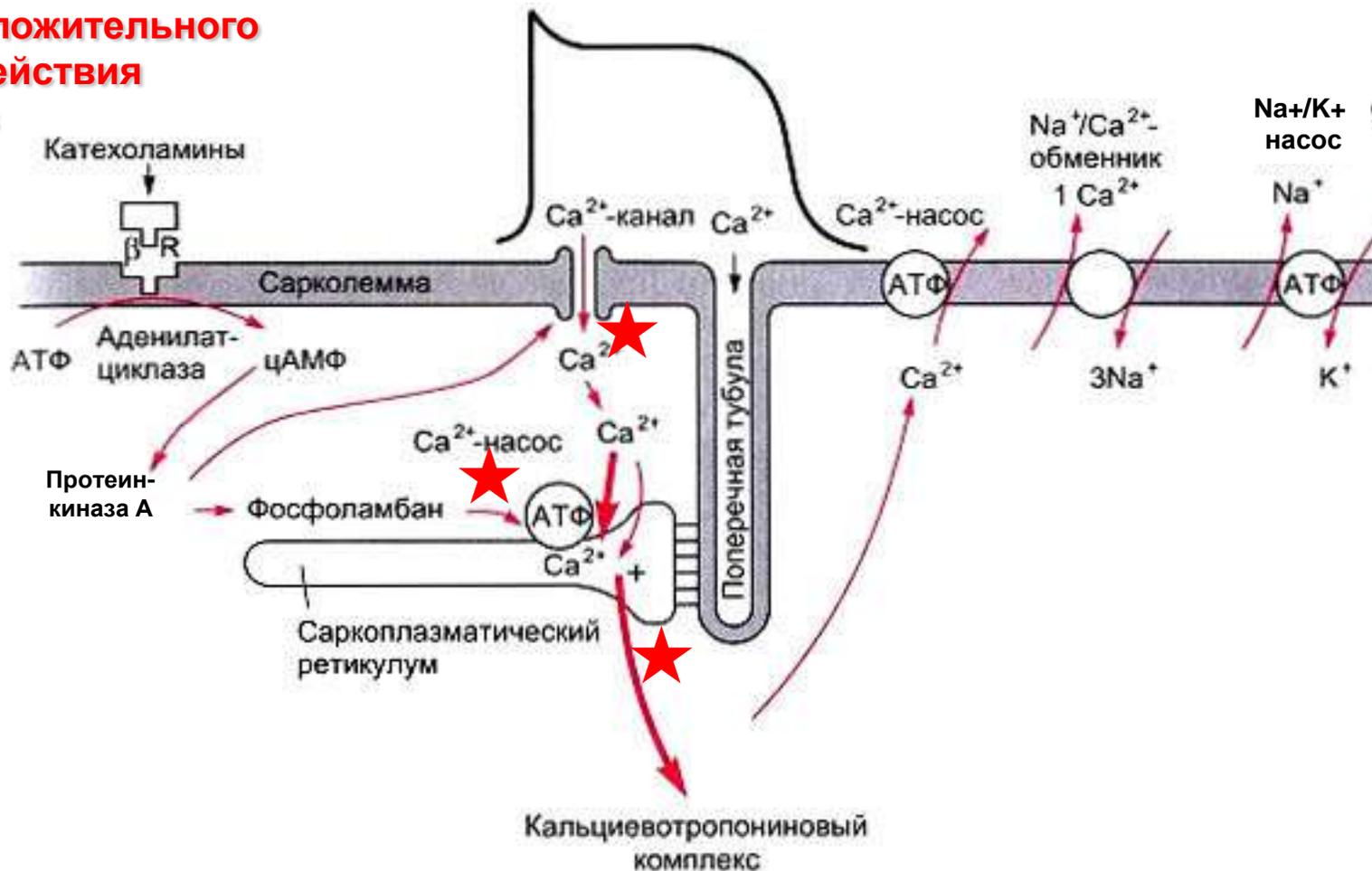


Влияние на величину funny-тока

Кроме замедления МДД ацетилхолин увеличивает максимальный диастолический потенциал клеток пейсмекера



Механизмы положительного инотропного действия катехоламинов



★ **β-Адренорецепторы:**

активация аденилатциклазы → накопление **циклического АМФ** → активация **протенинкиназы А**

- фосфорилирование и активация Ca-каналов L-типа (увеличение количества «спускового» Ca^{2+});
- фосфорилирование RyR_2 : увеличение выброса Ca^{2+} из СР;
- фосфорилирование фосфоламбана: увеличение активности Ca-насоса СР, **ускорение расслабления**

В отсутствие адренергической стимуляции фосфоламбан ингибирует Ca^{2+} -насос СР

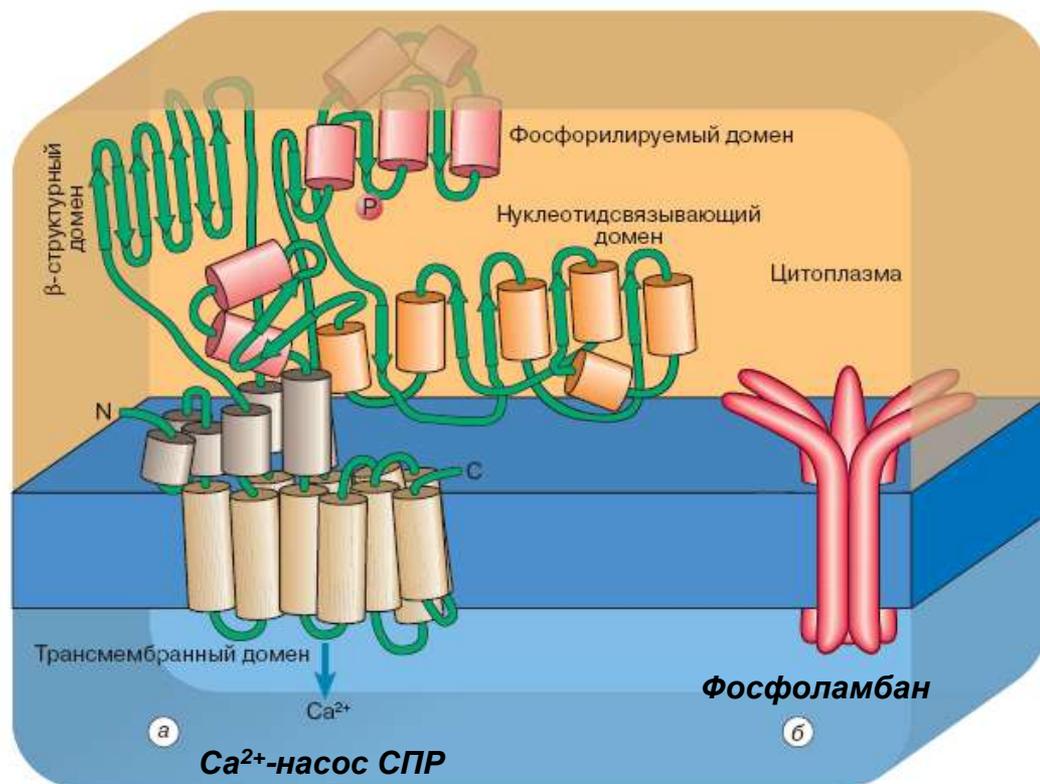


Рис. 3. Предполагаемая модель расположения Ca-АТФазы (а) и фосфоламбана (б) в мембране СР

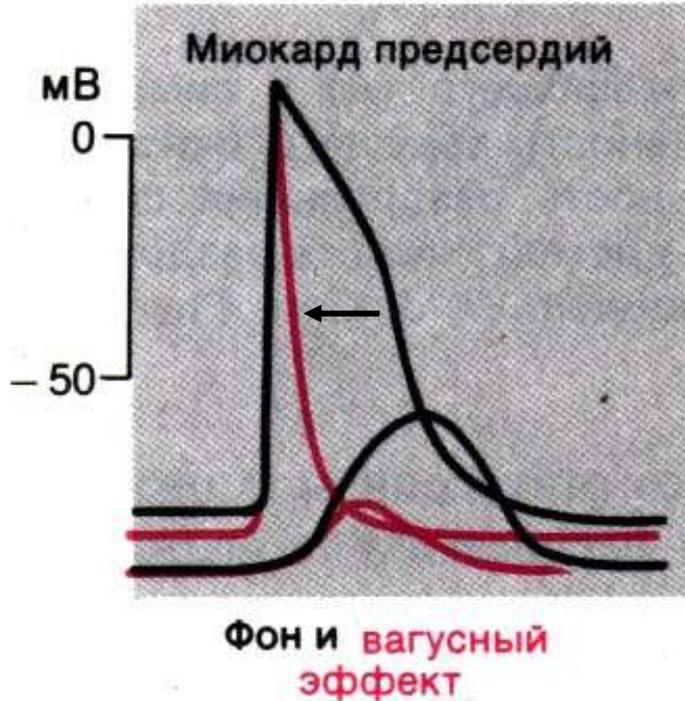
Фосфорилирование фосфоламбана протеинкиназой А устраняет ингибирование, **скорость расслабления миокарда увеличивается**

Увеличение скорости расслабления обеспечивает достаточное наполнение желудочков при высокой ЧСС

Механизмы отрицательного инотропного действия ацетилхолина

1. Ингибирует аденилатциклазу: эффекты обратны эффектам катехоламинов

2. Активирует АХ-зависимые К-каналы, что приводит к укорочению ПД и, следовательно, к уменьшению количества «спускового Ca^{2+})



Этот эффект развивается быстрее, чем эффект торможения аденилатциклазы

Сухой остаток

- ПД клеток миокарда по длительности сопоставим с сокращением.
- Во время ПД развивается рефрактерность, которая защищает сердце от тетануса.
- Сердца позвоночных обладают миогенной автоматией.
- ПД клеток синусного узла имеет медленную диастолическую деполяризацию, во время которой течет funny-ток.
- Норадреналин активирует, а ацетилхолин тормозит funny-ток
- ПД клеток миокарда имеет фазу плато, которая обусловлена входом в клетку Ca^{2+} . Этот «спусковой» Ca^{2+} вызывает выброс Ca^{2+} из СПР, что необходимо для сокращения
- Норадреналин и ацетилхолин изменяют силу сокращений миокарда путем влияния на количество «спускового» Ca^{2+}
- Приспособление работы сердца к объему притекающей крови обеспечивается законом Франка-Старлинга