

В. И. Евлахов, А. П. Пуговкин,
Т. Л. Рудакова, Л. Н. Шалковская

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА



Санкт-Петербург
СпецЛит

Андрей Пуговкин
Основы физиологии сердца

«СпецЛит»

2014

Пуговкин А. П.

Основы физиологии сердца / А. П. Пуговкин — «СпецЛит»,
2014

ISBN 978-5-299-00608-7

Книга содержит сведения о строении, функциях, онтогенезе, регуляции функций сердца в норме и при функциональных нарушениях. Авторы стремились к синтезу классических представлений о природе сердечной деятельности, механизмах ее миогенной, рефлекторной и гуморальной регуляции, а также результатов современных физиологических, молекулярно-биологических и биохимических исследований. Особое внимание уделено физиологическому обоснованию наиболее распространенных инструментальных методов исследования электрической активности, биомеханики, насосной и эндокринной функций сердца (электро-, фоно- и эхокардиография, электромагнитная и ультразвуковая флоуметрия), а также вопросам интерпретации данных клинической функциональной диагностики и фундаментальных экспериментальных исследований. Пособие предназначено для студентов биологических и медицинских вузов, аспирантов, клинических ординаторов, широкого круга биологов, исследователей, преподавателей и практикующих врачей.

ISBN 978-5-299-00608-7

© Пуговкин А. П., 2014

© СпецЛит, 2014

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	7
ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ КНИГИ «ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА»	8
Глава 1	9
1.1. Краткий очерк морфологии сердца	9
1.2. Происхождение автоматии сердца	17
1.3. Особенности строения проводящей системы сердца и распространения возбуждения в миокарде	19
1.4. Ионные механизмы возникновения мембранных потенциалов кардиомиоцитов и автоматии клеток – водителей ритма	23
Конец ознакомительного фрагмента.	29

Андрей Пуговкин, Вадим Евлахов, Тамара Рудакова, Лариса Шалковская

Основы физиологии сердца

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АВ – атриовентрикулярный
АДд – диастолическое артериальное давление
АДс – систолическое артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АМФ – аденозинмонофосфат
АП – артериальный проток
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АТФ – аденозинтрифосфат
ВВ – венозный возврат
ВИП – вазоактивный интестинальный пептид
ВП – венозный проток
ВПВ – верхняя полая вена
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ДПП – давление в правом предсердии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КДД – конечное диастолическое давление
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КПД – коэффициент полезного действия
КПМК – количество потребленного миокардом кислорода
КСД – конечное систолическое давление
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МОК – минутный объем кровообращения
МРТ – магнитно-резонансная томография
НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса
НПВ – нижняя полая вена
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОРП – относительный рефрактерный период
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПД – пульсовое давление
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
ПЭТ – протонно-эмиссионная томография
СА – синоatriальный
САД – системное артериальное давление
СВ – сердечный выброс
СДН – среднее давление наполнения (сосудистой системы)

СНВ – сверхнормальная возбудимость
СПР – саркоплазматический ретикулум
УОЛЖ – ударный объем левого желудочка
УОС – ударный объем сердца
ФВ – фракция выброса
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФКГ – фонокардиограмма
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦВД – центральное венозное давление
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭРП – эффективный рефрактерный период
DHPR – дигидропиридиновый рецептор
LVSV – ударный объем левого желудочка
NPY – нейропептид Y
RyаR – рианодинновый рецептор

ПРЕДИСЛОВИЕ

*Светлой памяти
выдающегося физиолога, академика РАМН
Бориса Ивановича Ткаченко (1931–2009)
пояwiają авторы эту книгу*

Со времени опубликования второго издания книги «Физиология сердца» прошло больше 10 лет. За это время ушел из жизни редактор книги Борис Иванович Ткаченко – выдающийся ученый, один из основателей отечественной научной школы по физиологии кровообращения, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ. Не стало и нашего товарища по прежнему авторскому коллективу, талантливого педагога и врача Сергея Викторовича Барабанова. Что касается книги, то она давно стала библиографической редкостью и заслужила положительные отзывы читателей.

В наш век информационных технологий 12 лет – очень большой срок. Поэтому авторы решили создать новую, полностью переработанную и дополненную по сравнению с предыдущей книгу по физиологии сердца. Авторы учли пожелания читателей, и на ее страницах читатель найдет немало клинических примеров, которые помогут понять основные физиологические принципы деятельности сердца и его регуляции. Поскольку сердце является центральным органом системы кровообращения, необходимо рассматривать его взаимосвязь с параметрами системной и легочной гемодинамики, что также нашло отражение на страницах новой книги.

Как и прежде, мы не ставили целью написание обычного учебника, равно как и научной монографии. Это путеводитель для будущих профессионалов. Надеемся, книга будет полезна студентам-медикам, аспирантам и клиническим ординаторам, физиологам, работающим в области физиологии кровообращения, преподавателям, а также врачам-кардиологам.

Авторы

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ КНИГИ «ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА»

Я согласился быть редактором данного учебного пособия по ряду причин. Еще У. Гарвей, впервые описавший в 1628 году систему кровообращения, в посвящении своего трактата королю Англии Карлу I писал: «Сердце – источник жизни, начало всего, солнце микрокосмоса, от которого зависит вся жизнь, вся свежесть и сила организма». Однако физиология сердца в современных учебниках по курсу нормальной физиологии описана довольно сжато, вследствие необходимости дать информацию обо всех органах и системах организма человека, а в соответствующих монографиях и руководствах (для специалистов-кардиологов) – слишком подробно. Поэтому промежуточный вариант между этими двумя информационными полюсами весьма полезен.

Авторы этого пособия являются специалистами-профессионалами и считают, что студентам, готовящимся стать профессиональными врачами, недостаточно сведений о сердце, изложенных в учебнике, и необходимо познавать основы своей специальности в более широком объеме, с тем чтобы в дальнейшем прибавлять к ним опыт и знания.

Убежден, что преподавание кардиофизиологии будущим или начинающим медикам должно быть ориентировано не только на клиническую, но и на превентивно-профилактическую медицину, с освещением механизмов адаптации и пограничных состояний. В отличие от экспериментатора-теоретика для практического врача одинаково значимы как статистически преобладающие, так и aberrантные, казуистические варианты физиологической нормы, поскольку каждый такой случай определяет состояние здоровья, а подчас и жизнь конкретного человека. Это объясняет и определенные различия в освещении одних и тех же вопросов физиологами, терапевтами и хирургами.

Испытывая чувство глубокого уважения к читателю и ответственность за предлагаемый далее материал, я был строг и категоричен при редактировании этого учебного пособия. Поэтому если в нем будут замечены недочеты, это следствие либо наших совместных огрехов, либо несогласия авторов с мнением редактора. И в том, и в другом случае я заранее приношу извинения и буду благодарен читателям за критические замечания.

Б. Ткаченко.

Санкт-Петербург, 1998 г.

Глава 1

МЕХАНИЗМЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

1.1. Краткий очерк морфологии сердца

Сердце (рис. 1) является центральным органом системы кровообращения. Благодаря непрерывной сократительной деятельности сердечной мышцы осуществляется движение крови по сосудам и, следовательно, обеспечивается жизнедеятельность человека.

Сердце – полый мышечный орган, расположенный в грудной клетке, переднем средостении, так что его основание обращено к позвоночнику, а верхушка находится на уровне пятого левого межреберья книзу и внутрь от левого соска. Таким образом, продольная ось сердца проходит косо: справа и сверху вниз и влево. В результате сердце расположено в грудной клетке асимметрично: одна треть – вправо от срединной плоскости тела, а две трети – слева от нее. Асимметрия положения сердца проявляется также в том, что поверхность, обращенная кпереди, образуется главным образом стенкой правого желудочка и правого предсердия и лишь в малой степени передней стенкой левого желудочка. В клинической практике границы сердца определяются методами перкуссии или рентгеноскопии. Масса сердца взрослого человека составляет 0,40–0,46 % от массы тела (в среднем около 300 г).

Полость сердца человека подразделяется на четыре камеры: два предсердия и два желудочка. Левое предсердие и желудочек составляют вместе левое, или артериальное, сердце, перекачивающее артериальную кровь, а правое предсердие и желудочек – правое, или венозное, сердце, перекачивающее венозную кровь. Правое и левое предсердия отделены друг от друга перегородкой, также как правый и левый желудочки. Между правым предсердием и правым желудочком, равно как левым предсердием и левым желудочком, имеются предсердно-желудочковые отверстия, через которые кровь направляется в желудочки во время их сокращения.

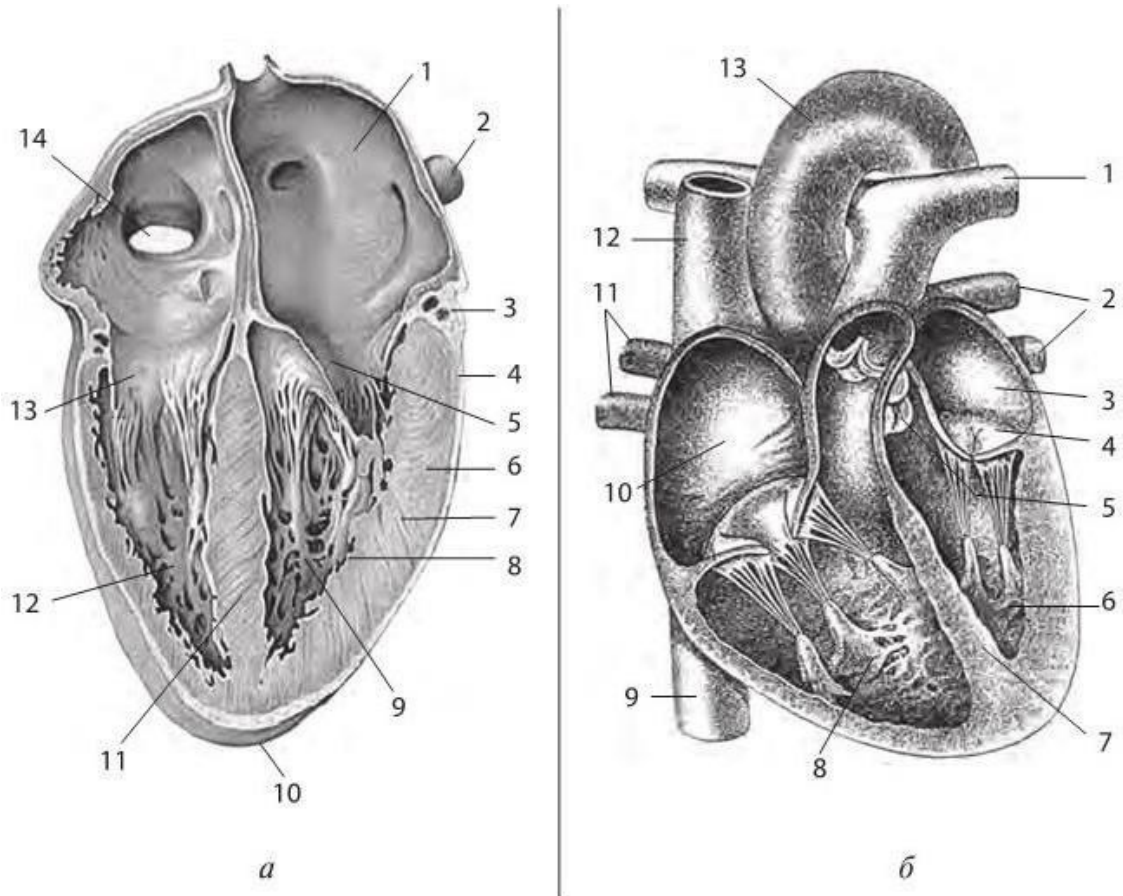


Рис. 1. Сердце млекопитающих:

а – поперечный разрез: 1 – левое предсердие; 2 – ветви левой легочной вены; 3 – париетальный листок перикарда; 4 – полость перикарда; 5 – митральный клапан; 6 – эпикард (висцеральный листок перикарда); 7 – миокард; 8 – эндокард; 9 – левый желудочек; 10 – верхушка; 11 – межжелудочковая перегородка; 12 – правый желудочек; 13 – трехстворчатый клапан; 14 – правое предсердие; *б* – внутреннее строение: 1 – легочная артерия; 2 – легочные вены; 3 – левое предсердие; 4 – левый предсердножелудочковый (двустворчатый) клапан; 5 – клапан аорты; 6 – левый желудочек; 7 – межжелудочковая перегородка; 8 – правый желудочек; 9 – нижняя полая вена; 10 – правое предсердие; 11 – легочные вены; 12 – верхняя полая вена; 13 – аорта

Эти отверстия снабжены створчатыми клапанами: правое предсердно-желудочковое отверстие – трехстворчатым, или трикуспидальным, а левое предсердно-желудочковое отверстие – двустворчатым, или митральным. Во время расслабления желудочков створчатые клапаны открыты, тогда как во время сокращения желудочков эти клапаны закрывают предсердно-желудочковые отверстия, что препятствует обратному току крови из желудочков в предсердия.

От левого желудочка отходит аорта, по которой кровь устремляется в сосуды большого круга кровообращения, после чего по полым венам (верхней и нижней) возвращается в правое предсердие и далее в правый желудочек. Кроме того, в правое предсердие (через коронарный синус сердца) оттекает венозная кровь из тканей самого сердца. От правого желудочка отходит легочный ствол, по которому кровь поступает в малый круг кровообращения, а по четырем легочным венам возвращается в левое предсердие и левый желудочек.

Таким образом, движение крови осуществляется по двум последовательно соединенным в сердце кругам кровообращения. Количество крови, протекающее за единицу времени через большой и малый круги кровообращения, в норме одинаково.

Основными прогрессивными признаками в общем ходе эволюции сердца у млекопитающих и человека являются:

- полное разделение большого и малого (легочного) кругов кровообращения;
- более полное объединение синусовой области с собственным предсердием, что достигается редукцией, часто еще в раннем эмбриональном периоде, обоих синусных клапанов;
- вторичное увеличение синусовой области в объеме и изменение наклона впадающих полых вен при развитии на их устьях миокардных наслоений;
- развитие у человека в эмбриогенезе на основе задненижнего конца правого синусового клапана специальных образований: клапана каудальной поллой вены (евстахиева), служащего для направления тока крови в овальное отверстие, и клапана венечного синуса (тебезиева);
- редукция левой краниальной поллой вены и формирование венечного синуса, устье которого прикрывается или специальной заслонкой (крупные четвероногие), или особым клапаном (человек);
- более полное втягивание в левое предсердие устья первичной легочной вены и формирование четырех ее первичных устьев; образование трех устьев у четвероногих и вторичное расхождение в стороны задних легочных вен у антропоидов с формированием четырех стволов;
- концентрация внутри сердечной сумки сильных миокардных наслоений на коллекторных стволах легочных вен, формирующих специальные манжеты;
- заметная редукция ушек предсердий, особенно сильно выраженная на левом;
- стабилизация положения, формы и величины створок в предсердно-желудочковых клапанах: трех в правом и двух в левом в соответствии с условиями внутрисердечной гемодинамики;
- образование высокой и расширенной восходящей аорты при очень крутой ее дуге и формирование на границе второго излома с нисходящей аортой специфического пороогообразного перешейка у человека. Данные особенности строения создают особые гемодинамические условия – своеобразную запруду с повышенным давлением – для направления потока крови вертикально к голове с крупным головным мозгом;
- тенденция у человека к смещению устьев обеих венечных артерий сердца из кармашков аортального клапана выше, непосредственно на начальную часть самой аорты (освобождение их от прикрытия полулунными створками), что создает условия для сохранения высокой величины коронарного кровотока в диастолу;
- формирование относительно крупного овального отверстия и относительно слабой проходимости артериального протока (при его ответвлении из самой конечной части легочной артерии) у антропоидов. Это позволяет быстрее переключать плацентарное кровообращение на постоянное;
- формирование у высших плацентарных в клапане овального отверстия во второй половине эмбриональной жизни особой, циркулярно расположенной сердечной мускулатуры, развитой особенно у антропоидов. Это позволяет регулировать у плода ток крови через овальное отверстие в зависимости от фаз сокращения предсердий. Прогрессивное развитие сердечной мускулатуры к рождению тем самым как бы предварительно разобщает функционально обе половины во время систолы;
- формирование на конце клапана овального отверстия во второй половине эмбриональной жизни у крупных форм млекопитающих особых эластичных сетевидных образований, помогающих закрытию при рождении овального отверстия;
- высвобождение основания сердца от облегающей его сердечной сумки с образованием серозных выростов у человека, что позволяет сердцу более свободно совершать свои движения.

Сердце окружено околосердечной сумкой, или *перикардом*, который имеет два листка: внутренний (висцеральный) и наружный (париетальный). Между этими листками образуется щелевидная перикардиальная полость, выстланная мезотелием и содержащая небольшое количество серозной жидкости (в норме около 30–50 мл). Эта жидкость уменьшает взаимное трение листков перикарда при сокращениях сердца. Париетальный листок перикарда переходит в адвентицию крупных сосудов, а спереди прикрепляется к груди. Висцеральный листок перикарда образует наружную оболочку сердца – *эпикард*.

Внутренняя оболочка сердца – *эндокард* – выстилает полости сердца изнутри. Она образована соединительнотканными элементами, гладкомышечными клетками и эпителиальной тканью (эндотелием), покрывающей поверхность эндокарда, обращенную в полость сердца. Складки (дубликатуры) эндокарда образуют клапаны сердца. Между правым предсердием и правым желудочком располагается трехстворчатый, или трикуспидальный, клапан, а между левым предсердием и левым желудочком – двустворчатый, или митральный. В проксимальных отделах аорты и легочного ствола расположены полулунные клапаны, каждый из которых представляет собой три карманообразные складки, направленные свободными краями в просвет сосудов.

Основную массу сердца составляет его средняя оболочка – сердечная мышца, или *миокард*, образованный целомической поперечнополосатой мышечной тканью. Миокард предсердий состоит из двух слоев: поверхностного, образованного циркулярными волокнами, который является общим для обоих предсердий, и внутреннего, образованного продольно расположенными волокнами, самостоятельными в каждом предсердии. Внутренний слой миокарда предсердий формирует вокруг устьев полых и легочных вен подобие сфинктеров, которые при сокращении предсердий почти полностью перекрывают просвет этих сосудов, препятствуя обратному току крови из предсердий в эти вены.

В желудочках миокард образован тремя слоями: поверхностным, средним и глубоким. Косо расположенные волокна поверхностно спускаются к верхушке сердца, где загибаются внутрь и переходят в глубокий продольный слой. Производными последнего являются сосочковые (папиллярные) мышцы, выступающие в просвет желудочков. От этих мышц отходят сухожильные нити (хорды), которые прикрепляются к атриовентрикулярным клапанам со стороны, обращенной в полость желудочков. При сокращении миокарда желудочков сокращаются и сосочковые мышцы. В результате сухожильные нити натягиваются и удерживают створчатые клапаны от прогибания в полость предсердий. Недостаточность этой функции, например генетически обусловленная, приводит к прогибанию (пролапсу) створок клапанов в полость предсердий во время сокращения желудочков и нарушению внутрисердечной гемодинамики.

Расположенный между поверхностным и глубоким средним слоем миокарда образован циркулярными волокнами, самостоятельными для каждого желудочка. Толщина миокарда зависит от приходящейся на них нагрузки: стенки левых отделов сердца у взрослых толще стенок правых, а стенки желудочков толще стенок предсердий. Наибольшую толщину (10–15 мм) имеет стенка левого желудочка, который проталкивает кровь по сосудам большого круга кровообращения. Толщина стенок правого желудочка составляет 5–8 мм, толщина же стенок предсердий лишь около 2–3 мм. Однако при адаптации сердца к повышенной физической нагрузке, например у спортсменов, масса миокарда и толщина стенок сердца могут увеличиваться (рабочая гипертрофия миокарда).

Основным тканевым компонентом миокарда является мышечная ткань сердечного (целомического) типа. Волокна сердечной мышцы мельче волокон скелетной мускулатуры. Они имеют лентовидную форму (15–20 мкм ширины при толщине около 5 мкм) и разделены на отдельные клетки – кардиомиоциты. До 35,8 % от массы кардиомиоцитов составляют митохондрии – органоиды энергетического обмена. Кроме кардиомиоцитов в состав миокарда входят волокна соединительной ткани. Соединительнотканый каркас сердца связывает мышеч-

ные волокна между собой, а также с эндо эпикардом, влияя на механические характеристики сердечной мышцы – ее растяжимость и упругость.

Наряду с собственно миокардом в состав сердца входят две группы папиллярных (сосочковых) мышц, соединяющих внутреннюю поверхность миокарда со створками митрального и трикуспидального клапанов. В начале сокращения желудочков папиллярные мышцы тянут створки митрального или трикуспидального клапанов вниз, в полость желудочков. Удержание концов створок приводит к схлопыванию в первую очередь базальных участков створок и тем самым обеспечивает их герметичное смыкание. Поскольку папиллярные мышцы образованы такой же мышечной тканью, как и миокард, но анатомически обособлены от него, их часто используют как модельный объект для изучения биофизических закономерностей работы сердца.

В составе сердечной мышечной ткани выделяют несколько морфофункциональных разновидностей кардиомиоцитов:

1. Сократительные (типичные, рабочие) кардиомиоциты составляют 99 % массы миокарда. Они обеспечивают сократительную функцию сердца и содержат большое количество упорядоченных миофибрилл и митохондрий, имеют развитый саркоплазматический ретикулум и систему Т-трубочек.

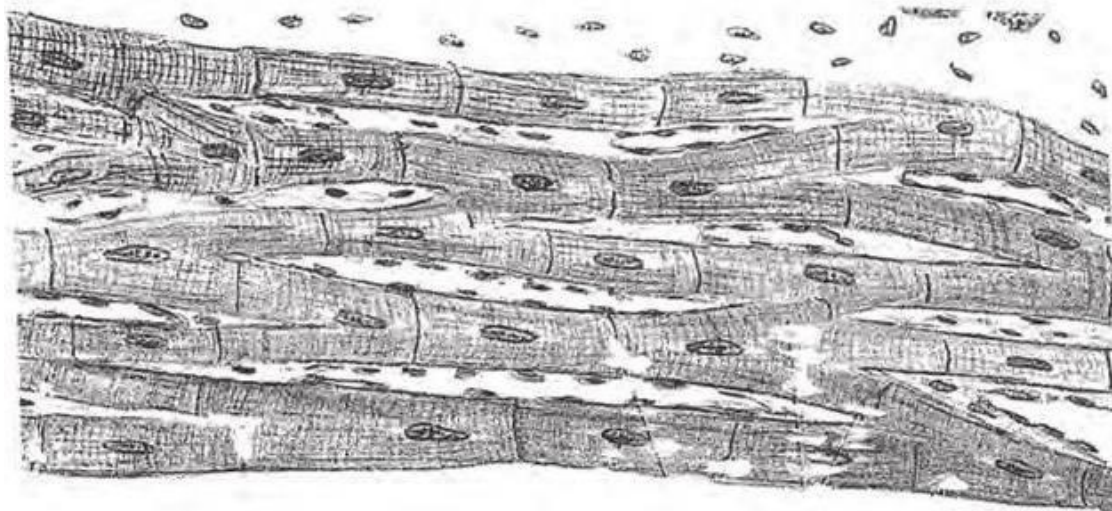


Рис. 2. Продольное расположение и поперечная исчерченность миофибрилл кардиомиоцитов

Для миофибрилл кардиомиоцитов, как и скелетных мышц, характерна картина продольного расположения и поперечной исчерченности, видимая под микроскопом с помощью поляризованного света (рис. 2).

В этих условиях различают светлые изотропные (I), или однородные, полосы, темные анизотропные (A), или неоднородные, полосы и поперечно расположенные им Z-полосы (нем. *zwichenscheibe* – разделительные). Классической единицей продольного деления каждой миофибриллы кардиомиоцитов, как и в скелетной мышце, является саркомер, который содержит две половинки I-полосы и одну A-полосу. Границами же саркомера являются Z-полосы. Таким образом, в кардиомиоцитах, как и в скелетных мышцах, саркомер является функциональной единицей сократительного аппарата. Поскольку саркомеры в миофибрилле расположены последовательно, сокращение саркомеров вызывает сокращение миофибриллы и общее ее укорочение.

Миофибриллы, состоящие из белковых нитей – миофиламентов, – расположены в саркомере параллельно друг другу с высокой упорядоченностью и окружены мембранами цистерн

саркоплазматического ретикулума, а также митохондриями. Различают два типа миофиламентов: толстые, образованные белком миозином, и тонкие, образованные другим белком – актином (рис. 2-1).

Молекула миозина состоит из длинной хвостовой части, суженной шейки и утолщенной головки. Каждая толстая нить содержит более 100 молекул миозина, собранных в пучок, в средней части которого находятся хвостовые частицы молекул, а на обоих концах – выступающие над поверхностью нити головки. Каждая тонкая нить состоит из двух линейных молекул актина, спирально скрученных друг с другом. В желобках между нитями актина уложены линейные молекулы белка тропомиозина (по две пары молекул на один шаг спирали актиновой нити). Вблизи соединений между двумя последовательными молекулами тропомиозина к актину прикрепляются глобулярные молекулы еще одного белка – тропонина, состоящего из трех субъединиц: I, Т и С. Он принимает участие в процессах сопряжения возбуждения и сокращения рабочего миокарда.

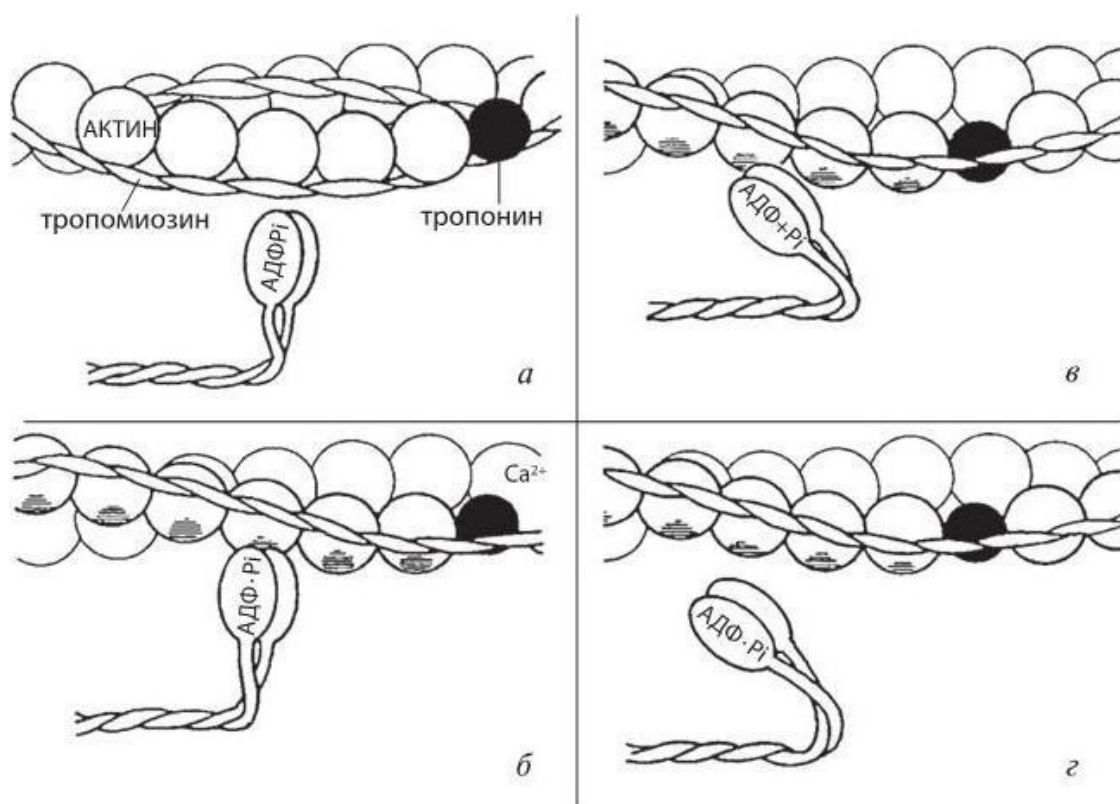


Рис. 2-1. Работа актомиозинового комплекса:

а – тонкий филамент состоит из трех протеинов. Его основу составляет актин. В состоянии расслабления миозинчувствительный сайт молекулы актина заблокирован тропомиозином. Когда кальций присоединяется к тропонину, последний претерпевает конформационную перестройку, в результате которой становится возможным взаимодействие актина и миозина; *б* – присоединение головки миозина к актину; *в* – скольжение тонких и толстых филаментов относительно друг друга. В результате гидролиза молекулы АТФ образуются АДФ и неорганический фосфат Рi; *г* – присоединение новой молекулы АТФ к головке миозина

2. Проводящие (атипичные, специализированные) кардиомиоциты имеют слабо развитый сократительный аппарат и формируют проводящую систему сердца. Среди этого вида кардиомиоцитов различают Р-клетки и клетки Пуркинью:

а) округлые Р-клетки (англ. *pale* – бледный) со светлой цитоплазмой, почти лишенной сократительных элементов, обладают способностью периодически генерировать электрические импульсы, обеспечивая (в норме) автоматию сердечной мышцы;

б) клетки Пуркинье имеют протяженную форму с большим диаметром и образуют волокна, осуществляя быстрое, незатухающее, своевременное и синхронное проведение возбуждения к сократительным кардиомиоцитам. Автоматия у клеток Пуркинье есть, но выражена в меньшей степени, чем у Р-клеток.

3. Переходные кардиомиоциты, или Т-клетки (англ. *transitional* – переходный), располагаются между проводящими и сократительными кардиомиоцитами и имеют промежуточные цитологические характеристики. Эти клетки обеспечивают взаимодействие остальных типов кардиомиоцитов.

4. Секреторные кардиомиоциты располагаются преимущественно в предсердиях и выполняют эндокринную функцию. В частности, эти клетки секретируют во внутреннюю среду предсердный натрийуретический пептид – гормон, принимающий участие в регуляции водно-электролитного баланса и артериального давления.

Морфологически сердечная мышечная ткань, в отличие от скелетной, не имеет симпластического строения, однако отдельные кардиомиоциты и структурно, и функционально тесно связаны друг с другом посредством вставочных дисков, особенно хорошо выраженных между сократительными кардиомиоцитами. Механическую связь обеспечивают находящиеся в области вставочного диска десмосомы и интердигитации, а функциональное взаимодействие – щелевые контакты (англ. *gap junctions*), или нексусы. В зоне щелевых контактов, которая занимает около 10–20 % площади вставочного диска, мембраны соседних клеток находятся на очень малом (около 2–3 нм) расстоянии друг от друга и пронизаны каналами, которые представляют собой сложные белковые комплексы (коннексоны) и проницаемы для ионов. Такое строение межклеточных контактов обеспечивает их низкое электрическое сопротивление и свободную передачу электрического сигнала от одной клетки к другой (по типу электрического синапса). Вставочные диски, расположенные на торцах клеток, соединяют кардиомиоциты «конец в конец», что приводит к образованию мышечных волокон, которые также связаны друг с другом посредством вставочных дисков.

Таким образом, кардиомиоциты объединены в непрерывную электрическую сеть – функциональный синцитий, что отличает миокард от скелетных мышц. Вследствие данных особенностей строения миокарда возбуждение, возникшее в одном кардиомиоците, с высокой скоростью передается на другие клетки и быстро охватывает миокард целиком. Однако при повреждающих воздействиях на сердце, например в условиях гипотермии, проницаемость каналов в области щелевых контактов резко снижается, что приводит к нарушениям проведения возбуждения в миокарде. Важно также отметить, что большая часть мышечных волокон предсердий и желудочков прикреплена к фиброзной ткани, которая разделяет камеры сердца и электрически изолирует их друг от друга. В результате возможно раздельное последовательное сокращение предсердий и желудочков.

Все клетки миокарда являются высоко дифференцированными и не обладают способностью к делению, поэтому в постэмбриональном периоде жизни человека мышечная ткань сердца не способна к регенерации и процессы рабочей гипертрофии миокарда развиваются за счет увеличения размеров и объема отдельных кардиомиоцитов, а не их общего количества (гиперплазии). В случае некроза участка миокарда (инфаркта), например при ишемической болезни сердца, поврежденный участок замещается соединительной тканью, что приводит к формированию рубца. Поэтому при лечении инфаркта миокарда перспективным является использование стволовых клеток. Указанные клетки при их введении непосредственно в миокард под влиянием клеточных факторов роста могут превращаться в кардиомиоциты и восполнять, таким образом, утраченную сократительную функцию участка миокарда. Однако

широкое применение клеточных технологий в клинической практике требует наличия дорогостоящего высокотехнологичного оборудования и проведения дополнительных клинических исследований.

1.2. Происхождение автоматии сердца

Со времен анатомических исследований, выполненных в эпоху Возрождения, и практически до конца XIX в. в физиологии оставался нерешенным вопрос о причинах сокращений сердца, то есть вопрос о том, обусловлены ли они нервными влияниями (нейрогенный механизм) или же являются собственными свойствами сердечной мышцы (миогенный механизм). Еще Леонардо да Винчи писал: «...Проследи нервы до сердца и посмотри, сообщают ли они движение сердцу или оно движется само собой». Исследования, выполненные на беспозвоночных животных, показали, что у многих из них – насекомых, ракообразных, моллюсков – электрические импульсы, запускающие сокращения сердца, возникают в нервных клетках ганглия, расположенного в толще стенок венозного конца сердца или на поверхности последнего. Однако, как было установлено уже к началу XX в., причина сокращения сердца позвоночных животных зависит от собственного миогенного механизма. Следовательно, нейрогенная гипотеза автоматии сердца, справедливая в отношении многих беспозвоночных животных, неприменима к человеку.

В пользу миогенной теории свидетельствует опыт, поставленный в середине XIX в. немецким физиологом Г. Станниусом. В этом опыте показано, что при наложении лигатуры на сердце лягушки по границе между венозным синусом (место впадения полых вен) и правым предсердием венозный синус продолжает сокращаться с исходной частотой, а предсердия и желудочек останавливаются. Через 30–40 с сокращения желудочка и предсердий возобновляются, но с собственной частотой, меньшей, чем частота сокращений венозного синуса. Иногда возобновление сокращений желудочка происходит только после стимуляции области сердца между предсердиями и желудочком путем наложения второй лигатуры по атриовентрикулярной борозде. Наложение еще одной лигатуры в нижней трети желудочка приводит к прекращению сокращений верхушки сердца, в то время как остальные отделы продолжают сокращаться в прежнем ритме. При этом возбудимость и сократимость верхушки сердца не нарушаются – в ответ на раздражение (укол иглой) происходит сокращение.

Примерно в это же время английский физиолог В. Гаскелл показал, что охлаждение сравнительно небольшой зоны в области устья полых вен приводит к остановке сердца у млекопитающих. Результаты опытов Г. Станниуса и В. Гаскелла указывали также на то, что участки сердечной мышцы, ответственные за ее самовозбуждение (очаги автоматии), имеют ограниченную локализацию и находятся, в частности, в правом предсердии, а также на границе предсердий и желудочков. В дальнейшем было установлено, что клеточными элементами, обеспечивающими автоматию сердца, являются специализированные кардиомиоциты. В 1902 г. в России А. А. Кулябко наблюдал восстановление сократительной активности сердца человека, которое извлекли из трупа, поместили в теплый физиологический раствор и некоторое время массировали.

Таким образом, в результате перечисленных экспериментов было доказано существование в сердце собственных, миогенных механизмов обеспечения его периодической сократительной активности, автономных по отношению к центральной нервной системе и достаточных для поддержания нормального ритма сердечной деятельности.

Миогенная природа автоматии сердца является результатом его ранней эмбриональной дифференцировки (зачаток сердца формируется к концу второй недели эмбриогенеза). Тем самым обеспечиваются формирование кровеносной системы плода и оптимальный режим снабжения кислородом всех тканей, включая нервную. С другой стороны, автономность кровеносной системы по отношению к нервной необходима вследствие большой зависимости нервной ткани от уровня доставки кислорода. Прекращение кровоснабжения мозга даже на несколько секунд вызывает резкие функциональные нарушения, которые уже через 4–6 мин

приводят к необратимым органическим изменениям в ЦНС. Поэтому зависимость сердечной деятельности и всей системы снабжения организма кислородом от состояния ЦНС резко снизила бы адаптивные возможности организма в условиях действия на него экстремальных факторов среды.

1.3. Особенности строения проводящей системы сердца и распространения возбуждения в миокарде

Проводящая система сердца образована специализированными кардиомиоцитами и включает в себя следующие основные структуры (рис. 3):

1. Синоатриальный, или синусовый, узел (в старой литературе – узел Кейт – Флака) располагается на задней стенке правого предсердия вблизи устья верхней полой вены. Он образован Р-клетками, которые посредством Т-клеток связаны между собой и с сократительными кардиомиоцитами предсердий. Этот узел гомологичен синусовому узлу холоднокровных (узел Ремака). Венозный синус как анатомически обособленное место впадения полых вен у теплокровных существует только на ранних стадиях эмбриогенеза, сливаясь в дальнейшем с правым предсердием. От синоатриального узла в направлении к атриовентрикулярному узлу отходят три межузловых тракта: передний (тракт Бахмана) с отходящим от него к левому предсердию межпредсердным пучком, средний и задний (соответственно тракты Венкебаха и Тореля). Однако степень гистологической дифференциации этих структур от окружающих тканей миокарда у разных людей сильно варьирует.

2. Атриовентрикулярное соединение, в котором выделяют три зоны: зону перехода от предсердных кардиомиоцитов к атриовентрикулярному узлу; АН (лат. *atrium nodus*) – предсердный узел, или атриовентрикулярный узел (в старой литературе – узел Ашоф-Тавара), расположенный непосредственно над местом прикрепления септальной створки трехстворчатого клапана; НН (лат. *nodus His* – узел Гиса) – зона перехода от атриовентрикулярного узла к общему стволу пучка Гиса. В атриовентрикулярном соединении обнаруживаются Р-клетки (в меньшем количестве, чем в синусовом узле), клетки Пуркинье, а также Т-клетки. У холоднокровных этим структурам соответствуют узлы Биддера и Людвиг.

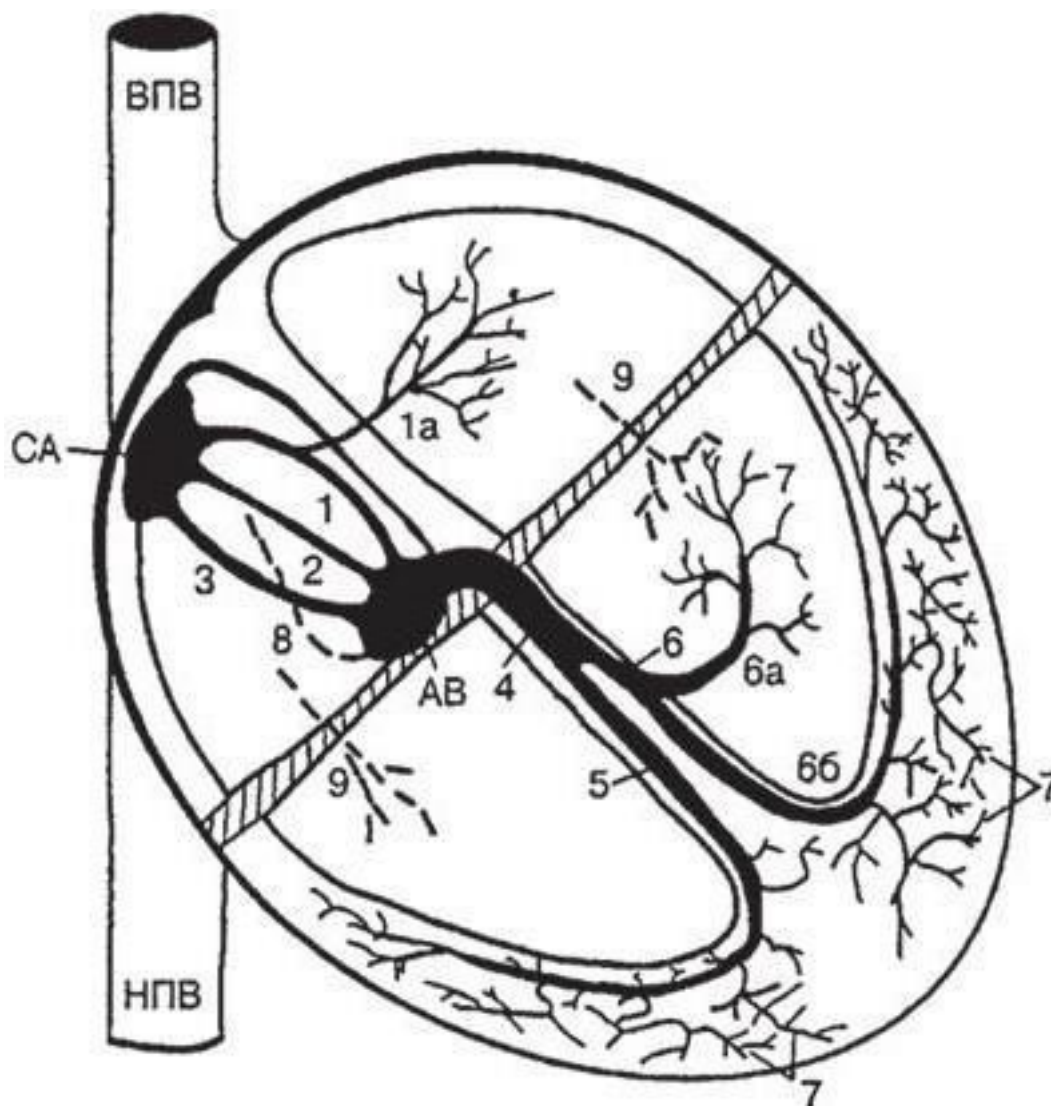


Рис. 3. Проводящая система сердца:

ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена; штриховка – фиброзная ткань между миокардом предсердий или желудочков; СА – синоатриальный узел; АВ – атриоventрикулярный узел.

Основные проводящие пути: 1 – передний межузловой тракт; 1а – межпредсердный пучок Бахмана; 2 – средний межузловой тракт Венкебаха;

3 – задний межузловой тракт Тореля; 4 – общий ствол предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса); 5 – правая ножка пучка Гиса; 6 – левая ножка пучка Гиса; 6а – передневерхняя ветвь левой ножки пучка Гиса; 6б – задненижняя ветвь левой ножки пучка Гиса; 7 – субэндокардиальные волокна Пуркинье. Дополнительные (аномальные) проводящие пути: 8 – пучок Джеймса; 9 – пучки Кента

3. Предсердно-желудочковый пучок, или пучок Гиса (описан немецким анатомом В. Гисом в 1893 г.), в норме является единственным путем проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. Он отходит от атриоventрикулярного узла общим стволом и проникает через фиброзную ткань, разделяющую предсердия и желудочки, в межжелудочковую перегородку. Здесь пучок Гиса разделяется на две ножки – правую и левую, идущие к соответствующим желудочкам, причем левая ножка делится на две ветви: передневерхнюю и задненижнюю. Эти разветвления пучка Гиса проходят под эндокардом, широко ветвятся и заканчиваются в желудочках сетью субэндокардиальных волокон Пуркинье (описаны чешским физиологом

Я. Пуркинье в 1845 г.). Основу проводящей системы желудочков (системы Гиса – Пуркинье) составляют клетки Пуркинье, связанные с сократительными кардиомиоцитами посредством Т-клеток.

У некоторых людей встречаются варианты развития, при которых в сердце содержатся дополнительные (аномальные) проводящие пути, например пучок Джеймса, соединяющий предсердия с нижней частью атриовентрикулярного соединения, пучки Кента, соединяющие предсердия и желудочки, а также пучок Махайма, соединяющий нижние участки атриовентрикулярного узла и правую ножку пучка Гиса. Данные пути участвуют в возникновении некоторых нарушений сердечного ритма (например, синдрома преждевременного возбуждения желудочков). В норме возбуждение сердечной мышцы зарождается в синусовом узле, охватывает миокард предсердий и, пройдя атриовентрикулярное соединение, распространяется по ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркинье на миокард желудочков.

Таким образом, нормальный ритм сердца определяется активностью группы Р-клеток синоатриального узла, который называют водителем ритма первого порядка, или истинным пейсмекером (англ. *pacemaker* – отбивающий шаг). Такой ритм сердца называется синусовым. Однако кроме клеток синусового узла автоматия присуща и другим структурам проводящей системы сердца. Водитель ритма второго порядка локализован в NH-зоне атриовентрикулярного соединения. Задаваемый им ритм называется идиовентрикулярным.

Водителями ритма третьего порядка являются клетки Пуркинье, входящие в состав проводящей системы желудочков. Кардиомиоциты клеток атриовентрикулярного узла и волокон Пуркинье в норме автоматию не проявляют.

Водители ритма распределены в сердце согласно «закону градиента автоматии», сформулированному В. Гаскеллом в 1887 г.: степень автоматии пейсмекера тем выше, чем ближе он расположен к синоатриальному узлу. Так, собственная частота нормальной ритмической активности клеток синусового узла в покое составляет 60–80 имп./мин, атриовентрикулярного соединения – 40–60 имп./мин, системы Гиса – Пуркинье – 20–40 имп./мин, причем в дистальных отделах меньше, чем в проксимальных. Поэтому активность нижележащих водителей ритма в норме подавляется синоатриальным узлом. Иными словами, синусовый узел как бы навязывает свою частоту генерации импульсов водителям ритма второго и третьего порядков. В радиотехнике аналогичный процесс навязывания частоты генерации импульсов одним генератором другому называется синхронизацией. Следовательно, пейсмекерные клетки синусового узла обеспечивают синхронизацию распространения возбуждения по проводящей системе сердца к рабочему миокарду, поэтому водители ритма второго и третьего порядков называют латентными (или потенциальными) пейсмекерами. При снижении активности синусового узла или же нарушении проведения возбуждения к латентным пейсмекерам (как, например, в опыте Станниуса) частота возбуждений и сокращений сердца определяется активностью водителей ритма второго или третьего порядка. Кроме того, в патологических условиях электрические импульсы могут генерироваться не только клетками проводящей системы сердца, но и сократительными кардиомиоцитами.

Возникшее в синоатриальном узле возбуждение распространяется по миокарду предсердий, однако из-за асимметрии расположения синусового узла правое предсердие возбуждается раньше левого. Значение предсердных специализированных проводящих путей в этом процессе невелико, и их перерезка существенно не нарушает распространение возбуждения по миокарду, так как скорость проведения по этим путям (0,4–0,8 м/с) почти такая же, как и по сократительным кардиомиоцитам предсердий (0,1–0,2 м/с).

В атриовентрикулярном соединении (АН- и N-зоны) скорость проведения возбуждения составляет около 0,05 м/с, что является минимальной величиной по сравнению со скоростью проведения в других участках проводящей системы, а также рабочего миокарда. Поэтому при переходе возбуждения от предсердий к желудочкам возникает задержка проведения импульса

на 0,02–0,04 с. Атриовентрикулярная задержка, а также низкая скорость проведения возбуждения в предсердиях обеспечивают последовательное сокращение предсердий и желудочков, которые начинают сокращаться только после систолы предсердий. Наличие атриовентрикулярной задержки может вызывать частичную блокаду проведения импульсов, следующих из предсердий к желудочкам с высокой частотой (более 300 в 1 мин), при мерцательной аритмии. В результате желудочки сокращаются с меньшей частотой (до 100–120 в 1 мин), что обеспечивает их удовлетворительное кровенаполнение во время диастолы.

Пройдя атриовентрикулярное соединение, электрическое возбуждение продолжает распространяться по проводящей системе желудочков и достигает их сократительных кардиомиоцитов. При этом скорость проведения возбуждения по проводящей системе и рабочему миокарду желудочков существенно различается: в пучке Гиса она составляет около 1 м/с, в волокнах Пуркинье – до 4 м/с, тогда как в сократительных кардиомиоцитах лишь около 0,5 м/с. Высокая скорость проведения импульсов по проводящей системе желудочков обеспечивает синхронное возбуждение и сокращение последних, что повышает эффективность выполнения насосной функции сердца. Особенности возбуждения рабочего миокарда желудочков состоят также в том, что сначала возбуждается межжелудочковая перегородка, далее – верхушка сердца и в конце цикла – базальные отделы желудочков. Папиллярные мышцы, образованные глубоким слоем миокарда, возбуждаются несколько раньше, чем средний и поверхностный слои миокарда желудочков, что имеет большое значение для нормальной работы атриовентрикулярных клапанов. Такие особенности распространения возбуждения в миокарде желудочков обусловлены взаиморасположением пучка Гиса и волокон Пуркинье. Общее время охвата миокарда желудочков возбуждением составляет около 5–10 мс. Нарушение распространения возбуждения по пучку Гиса, что может иметь место, например, при инфаркте миокарда, часто приводит к десинхронизации сократительных кардиомиоцитов и снижению скорости проведения возбуждения в рабочем миокарде. В результате резко (до 50 %) снижается сократимость миокарда и насосная функция сердца.

1.4. Ионные механизмы возникновения мембранных потенциалов кардиомиоцитов и автоматии клеток – водителей ритма

Фундаментальные исследования механизмов электрической активности миокарда были выполнены в 1950–1960-е гг. в лабораториях Б. Гоффмана и П. Крейнфилда наряду с экспериментами А. Ходжкина и Б. Катца по изучению общих электрофизиологических свойств нервной ткани. Эти исследования позволили установить, что кардинальные свойства миокарда: *возбудимость* – способность отвечать на действие раздражителей возбуждением в виде электрических импульсов; *проводимость* – способность проводить возбуждение от клетки к клетке без затухания; *автоматия* (автоматизм) – способность генерировать электрические импульсы в отсутствие внешних раздражителей, – обеспечиваются трансмембранными ионными токами, движущимися как внутрь клетки (входящие токи), так и из нее (выходящие токи); *рефрактерность* – неспособность к тетаническому сокращению, которая обеспечивает периодичность фаз сердечного цикла и пульсирующий характер кровотока.

Активный транспорт ионов (движение против градиента концентраций) осуществляется ионными насосами, которые сопряжены с мембранными ферментами, ускоряющими гидролиз аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), – АТФ-азами. Выделяющаяся в результате энергия АТФ расходуется на перенос ионов. Наиболее значимая роль в процессах активного транспорта на наружной мембране (сарколемме) кардиомиоцитов, как и в мембранах клеток других возбудимых тканей, принадлежит K^+/Na^+ -насосу, который переносит ионы K^+ внутрь клетки, а Na^+ – из нее. При работе этого насоса происходит неэквивалентный (электрогенный) обмен ионов: на каждые 2 иона K^+ , перенесенных в клетку, выводится 3 иона Na^+ . Однако в кардиомиоцитах, в отличие от нейронов, клеток гладких и скелетных мышц, осуществляется и так называемый Ca^{2+}/Na^+ -обмен, когда из клетки выводятся ионы кальция в обмен на ионы натрия. Обеспечивающий этот обмен ионный насос, как и калий-натриевый, также является электрогенным – один ион кальция заменяется на три иона натрия. Основным результатом деятельности ионных насосов является создание и поддержание градиентов концентрации ионов по обе стороны плазматической мембраны: внутри клетки больше концентрация ионов калия, тогда как снаружи – натрия и кальция. Так, концентрация калия внутри кардиомиоцитов составляет около 140 ммоль/л, а снаружи – 5 ммоль/л. Концентрация же натрия внутри клетки – около 10 ммоль/л, а снаружи – примерно 142 ммоль/л.

Пассивный транспорт ионов через сарколемму, не требующий затрат энергии, осуществляется через ионные каналы – специальные комплексы интегральных белков мембраны. Направление и скорость диффузии определяются разностью внутри- и внеклеточной концентраций ионов, а также зарядом мембраны. Скорость диффузии ионов из области высокой концентрации в область низкой концентрации описывается дифференциальным уравнением Фика, согласно которому

$$V = -k \times S \frac{dC}{dx},$$

где V – скорость диффузии; k – коэффициент диффузии; S – площадь поверхности мембраны; dC – градиент концентраций; dx – толщина мембраны. Знак «минус» перед урав-

нением означает, что по мере выравнивания концентраций ионов по обе стороны мембраны скорость диффузии убывает во времени.

Большинство ионных каналов относительно селективны, то есть проницаемы преимущественно для какого-либо одного вида ионов, хотя некоторые ионные каналы могут проводить ионы разных типов. Поскольку ионные каналы образованы белками, которые кодируются определенными генами, то очевидно, что изменения свойств ионных каналов, которые могут наблюдаться при патологии сердца, зависят от нарушений генетического аппарата клетки. Поэтому исследования свойств отдельных ионных каналов являются перспективными для понимания патогенеза и лечения аритмий и других заболеваний сердца.

Классические представления А. Ходжкина и Б. Катца о свойствах ионных каналов клеток возбудимых тканей, в том числе и миокарда, получили дальнейшее развитие в 1970–1980-е гг. благодаря разработке методики точечной фиксации мембранного потенциала и регистрации тока через одиночные ионные каналы (*patch clamp*). Эта методика была впервые предложена Э. Неером и Б. Сакманом в 1976 г. и оказала огромное влияние на развитие клеточной электрофизиологии. (В 1991 г. указанные авторы получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытия, касающиеся функций одиночных ионных каналов в клетках».) Ими было установлено, что активация (открытие) и закрытие ионных каналов представляют собой вероятностный процесс, поскольку у каждого канала имеется свой порог открытия. Некоторые ионные каналы могут проводить токи как внутрь клетки, так и из нее, то есть в различных направлениях.

В кардиомиоцитах были обнаружены несколько подтипов калиевых и натриевых каналов, различные виды каналов для ионов кальция и хлора. Приводим краткую характеристику основных типов ионных каналов миокардиальных клеток.

I. Каналы для ионов K^+ :

а) Потенциалзависимые:

1. Каналы входящего прямого K^+ тока (англ. *inward rectifier* – входящие выпрямляющие), I_{K+1} , способны проводить ионы калия внутрь клетки при изменении потенциала мембраны. Однако в основном эти каналы обеспечивают выходящий ток, то есть движение ионов калия из клетки, в результате чего возникает мембранный потенциал покоя. Блокируются ионами бария Ba^{2+} и цезия Cs^+ .

2. Быстро инактивируемые каналы выходящего K^+ -тока (англ. *transient outward* – быстро выводящие), I_{to} . Эти каналы по скорости прохождения через них ионов калия разделяются на два подвида: быстрые (англ. *fast*), $I_{to, f}$, и медленные (англ. *slow*), $I_{to, s}$.

3. Каналы задержанного выходящего тока (англ. *delayed rectifier* – задержанные выпрямляющие), I_{K+} . В современной электрофизиологической литературе эти каналы разделяют на три подвида: медленно активируемые (I_{KS}), быстро активируемые (I_{KR}) и сверхбыстро активируемые (I_{KUR}).

4. Кальций-регулируемые калиевые каналы, I_{K+}, Ca^{2+} .

б) Лиганд-активируемые калиевые каналы выходящего тока:

1. Ацетилхолин-зависимые, I_{K+}, Ach .

2. АТФ-активируемые, I_{K+}, ATP .

II. Каналы для ионов Na^+ – потенциалзависимые. Эти каналы по скорости прохождения через них ионов натрия в клетку разделяются на два подвида:

1. Быстрые, блокируемые тетродотоксином, открытие которых формирует входящий ток I_{Na+} .

2. Гиперполяризационно-активируемые смешанные Na^+ / K^+ -каналы, открытие которых формирует входящий ток I_f (от англ. *funny* – смешной, забавный). Обнаружены в основном в

пейсмекерных клетках синусового узла. Особенностью этих каналов является их способность к проведению ионов как натрия, так и калия при гиперполяризации мембраны.

III. Каналы для ионов Ca^{2+} (входящего Ca^{2+} -тока) – потенциалзависимые:

1. Т-тип (англ. *transient* – изменчивые, быстро инактивируемые), I_{CaT} , открываются при величине мембранного потенциала $-80 \dots -60$ мВ и блокируются ионами Mg^{2+} . Эти каналы обнаружены, в частности, в пейсмекерных клетках синусового и атриовентрикулярного узлов, активируются во время диастолической деполяризации.

2. L-тип (англ. *long lasting* – долгодействующие), медленно инактивируемые, I_{CaL} , открываются при величине мембранного потенциала $-60 \dots -40$ мВ и блокируются верапамилом. Эти каналы проницаемы в основном для ионов Ca^{2+} и лишь в минимальной степени Na^+ (в соотношении примерно 1000: 1). Обнаружены в клетках рабочего миокарда, а также пейсмекерных клетках, обеспечивают входящий ток кальция во время потенциала действия. Ток через эти каналы усиливается в присутствии агонистов β -адренорецепторов, например адреналина.

3. Поддерживающие каналы входящего Ca^{2+} -тока (англ. *sustained inward current* – поддерживающий входящий ток), I_{st} , сходные по свойствам с каналами L-типа. Эти каналы также обнаружены в пейсмекерных клетках синусового и атриовентрикулярного узлов, активируются во время диастолической деполяризации, блокируются антагонистом кальция никардипином.

4. DHPР-типа – дигидропиридиновые, блокируются дигидропиридинами, обнаружены в Т-трубочках мембран рабочих кардиомиоцитов, активируются во время фазы плато потенциала действия, обеспечивая усиление входа кальция. 5. RyaR-типа (рианодиновые), модулируются растительным алкалоидом рианодином, обнаружены в мембранах цистерн саркоплазматического ретикулума (СПР) рабочих кардиомиоцитов, обеспечивают выход кальция из СПР в цитоплазму при электромеханическом сопряжении.

IV. Каналы для ионов Cl^- :

– неспецифические хлорные каналы I_{Cl} ;

– кальций-активируемые хлорные каналы $I_{\text{Ca}^{2+}, \text{Cl}}$.

V. Неспецифические ионные каналы (англ. *background*), I_{bg} , могут проводить различные виды положительно заряженных ионов (K^+ , Na^+) внутрь клетки при изменениях мембранного потенциала в лабораторных условиях.

VI. Механически активируемые (англ. *stretch-activated*) каналы смешанного $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -тока активируются, например, в ответ на растяжение волокон миокарда.

Наиболее изученными являются натриевые каналы, которые широко представлены во всех возбудимых тканях, включая миокард. Исследованиями установлено, что каждый натриевый канал может находиться в трех состояниях: активированном, или открытом (O), и двух закрытых: инактивированном (I) и реактивированном (P). Реактивированный канал в ответ на электрический стимул может перейти в открытое состояние, тогда как инактивированный – нет. Инактивированное состояние каналов отмечено при положительных значениях мембранного потенциала $+20 \dots +30$ мВ, а реактивация возможна лишь при отрицательном значении мембранного потенциала, около -60 мВ. При более выраженной гиперполяризации мембраны (до $-75 \dots -80$ мВ) вероятность открытия натриевого канала резко возрастает. Открытие и закрытие ионных каналов, обеспечивая движение трансмембранных ионных токов, формирует сдвиги мембранного потенциала кардиомиоцитов. Кроме того, эти процессы имеют значение в изменениях возбудимости и формировании рефрактерности миокарда.

Мембранные потенциалы клеток – водителей ритма в течение диастолы нестабильны, поскольку наблюдается самопроизвольное отклонение мембранного потенциала от максимального отрицательного уровня в сторону деполяризации – так называемая спонтанная (медленная) диастолическая деполяризация. Поэтому для этих клеток термин «потенциал покоя» не

применяется, а максимальное отрицательное значение мембранного потенциала (примерно – 65... – 50 мВ) называется *максимальным диастолическим потенциалом*. В сократительных кардиомиоцитах во время диастолы мембранный потенциал практически стабилен, и поэтому называется мембранным потенциалом покоя. Его происхождение в указанных клетках принципиально не отличается от генеза потенциала покоя в любых клетках как возбудимых, так и невозбудимых тканей, например эритроцитах. Напомним кратко ионные механизмы происхождения мембранного потенциала покоя.

Концентрация ионов калия внутри клетки (140 ммоль/л) многократно превышает содержание калия вне ее (5 ммоль/л). Кроме того, внутри клетки имеются отрицательно заряженные органические и в меньшем количестве неорганические анионы, которые уравнивают заряд положительных ионов калия. Однако в покое проницаемость мембраны для ионов K^+ больше, чем для отрицательно заряженных органических анионов, которые практически не могут выйти из клетки. Ионы же калия стремятся (по градиенту концентрации) выйти из клетки, и поэтому по мере их выхода на мембране возникает заряд – отрицательный по отношению к наружной поверхности клетки. При этом определенный момент времени осмотическая сила, способствующая выходу ионов калия, будет уравниваться электростатической силой притяжения разноименных (положительных и отрицательных) ионов. В результате на мембране установится динамическое равновесие между ионами K^+ , которые выходят из клетки, и теми ионами K^+ , которые притягиваются отрицательными анионами и частично возвращаются в клетку. Таким образом, возникает так называемый *равновесный калиевый потенциал*, который может быть рассчитан по уравнению Нернста:

$$E = -59 \times \ln \frac{[K + in]}{[K + out]},$$

где –59 – коэффициент, отражающий заряд и валентность иона; в числителе дроби – концентрация ионов внутри клетки; в знаменателе – снаружи. Рассчитанная таким образом величина калиевого равновесного потенциала составляет около –85...–90 мВ.

Измерения, выполненные с помощью микроэлектродной техники, показали, что величина мембранного потенциала покоя сократительных кардиомиоцитов составляет около –90 мВ, то есть практически полностью соответствует таковой, рассчитанной по уравнению Нернста. Следовательно, во время диастолы именно выходящий калиевый ток (I_{K+1}) и является определяющим в формировании мембранного потенциала покоя сократительных кардиомиоцитов.

В формировании мембранного потенциала покоя клеток является значимым и ионный ток, создаваемый K^+/Na^+ насосом. При работе последнего обмен ионов не эквивалентен (на каждые 2 иона K^+ , введенных в клетку, переносится наружу 3 иона Na^+). В результате на мембране возникает дополнительный выходящий из клетки ток положительно заряженных ионов натрия – «насосный ток», который увеличивает отрицательный внутриклеточный заряд примерно на –10 мВ. Активность K^+/Na^+ АТФ-азы и величина насосного тока зависят от изменений концентрации ионов, усиливаясь при увеличении внеклеточной концентрации ионов K^+ и внутриклеточной концентрации ионов Na^+ . Следовательно, при увеличении внеклеточной концентрации калия будет усиливаться активный перенос калия внутрь клетки, в результате чего концентрация калия внутри клетки будет возрастать. В соответствии с уравнением Нерн-

ста, отрицательный мембранный потенциал покоя в этих условиях увеличится (гиперполяризация мембраны), что может привести к остановке сердца в диастолу. Вот почему в организме человека и теплокровных животных концентрация калия и натрия в плазме крови поддерживается на постоянном уровне (водно-электролитный баланс). При необходимости применения препаратов калия в клинической практике, например в случае желудочковой экстрасистолии, внутривенное введение калийных растворов должно производиться капельно, медленно при контроле изменений электрокардиограммы.

Несколько ионных токов вносят вклад в медленную диастолическую деполяризацию, которая характерна для клеток – водителей сердечного ритма, обладающих автоматией. В клетках синоатриального узла медленную диастолическую деполяризацию опосредуют три ионных тока: входящий ток Na , I_f , вызванный гиперполяризацией; входящий Ca^{2+} -ток, I_{Ca} ; и выходящий K^+ -ток, I_{K} .

В возникновении потенциала действия, или спайка (англ. *spike* – острие), клеток – водителей ритма основная роль принадлежит входящему току ионов Ca^{2+} , а в сократительных кардиомиоцитах – Na^+ . Сила данных токов зависит от степени открытия потенциалзависимых ионных каналов, которая особенно возрастает при достижении мембраной порогового потенциала, или критического уровня деполяризации. Этот уровень в клетках – водителях ритма достигается в результате спонтанной диастолической деполяризации. Поскольку скорость последней в пейсмекерах синоатриального узла выше, чем в кардиомиоцитах атриовентрикулярного соединения и проводящей системы желудочков, то в норме эти клетки возбуждаются не спонтанно, а лишь под влиянием импульсов, поступающих от синоатриального узла. В сократительных кардиомиоцитах в норме спонтанная диастолическая деполяризация отсутствует, и поэтому достижение критического уровня деполяризации возможно только после проведения к ним по проводящей системе импульсов от синусового узла. Однако пусковыми стимулами для возбуждения сократительных кардиомиоцитов могут явиться и внешние электрические импульсы, получаемые от искусственных водителей ритма (кардиостимуляторов), а также механическое раздражение, например сильный удар в область грудины при остановке сердца или же прямой его массаж при вскрытой грудной клетке в условиях клиники.

При достижении мембраной кардиомиоцитов критического уровня деполяризации количество открытых ионных каналов резко возрастает, мембрана еще более деполяризуется, что приводит к еще большему открытию ионных каналов. Иными словами, возникает положительная обратная связь: «деполяризация → открытие ионных каналов → усиление входящего тока → возрастание деполяризации». В результате возникает лавинообразный, самоподдерживаемый процесс усиления входящего тока положительно заряженных ионов в клетку. Этот ток не только уменьшает отрицательный заряд мембраны, но и перезаряжает ее до положительных значений, то есть вызывает реверсию потенциала, или овершут (англ. *overshoot* – перелет). Однако на этом фоне каналы входящего тока натрия и кальция начинают закрываться, и его сила уменьшается, тогда как выходящий ток (ионов калия), напротив, усиливается. В результате положительная величина мембранного потенциала уменьшается до нуля, и в дальнейшем вновь происходит перезарядка мембраны клетки до отрицательных значений, то есть мембранный потенциал возвращается к диастолическому уровню. Таким образом, взаимодействие входящего и выходящих ионных токов формирует потенциал действия кардиомиоцитов.

В 1975 г. П. Крейнфилд предложил классифицировать кардиомиоциты по скорости развития фазы деполяризации потенциала действия на клетки с медленным и быстрым ответом. Соответственно, в сердце можно выделить два основных типа потенциалов действия – быстрый и медленный ответы.

Клетки с медленным ответом представлены в основном пейсмекерными клетками синоатриального узла и атриовентрикулярного соединения, а также специализированными клетками проводящей системы.

К клеткам с быстрым ответом относятся все сократительные кардиомиоциты, а также проводящие кардиомиоциты предсердий и некоторые элементы проводящей системы желудочков (волокна Пуркинье).

В «медленных» клетках в возникновении, а также поддержании потенциала действия основное участие принимает входящий через кальциевые каналы L-типа медленный ток $I_{Ca^{2+L}}$. В возникновении же потенциала действия клеток с быстрым ответом ведущая роль принадлежит входящему натриевому току $I_{Na^{+}}$, протекающему через быстрые натриевые каналы. Однако для поддержания длительной (250–300 мс) деполяризации мембраны в клетках с быстрым ответом необходимы также активация кальциевых каналов L-типа и возникновение входящего тока $I_{Ca^{2+L}}$. Блокада указанных каналов приводит к тому, что потенциал действия «быстрых» клеток становится коротким по продолжительности и сопоставим с таковым в скелетных мышцах (10–20 мс). Рассмотрим более подробно фазы потенциала действия «медленных» и «быстрых» клеток.

Клетки с медленным ответом. Для этого типа кардиомиоцитов характерны меньшая амплитуда потенциала действия и скорость его распространения по сравнению с «быстрыми» клетками. Фазы деполяризации и реполяризации потенциала действия «медленных» клеток протекают более плавно, чем в «быстрых» клетках (рис. 4).

Фаза быстрой деполяризации (0) характеризуется небольшой по сравнению с «быстрыми» клетками скоростью (до 20 В/с) нарастания и обеспечивается входящим током $I_{Ca^{2+L}}$. Пороговый потенциал, при котором активируется достаточное для обеспечения этого тока количество Ca^{2+}

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.