

Физиология сердца

Общие представления

Кровеносная система служит для доставки к тканям необходимых веществ и их распределения и для удаления побочных продуктов обмена веществ. Кровеносная система принимает участие в механизмах поддержания гомеостаза, таких как регуляция температуры тела, поддержание баланса жидкости в организме, регулирование снабжения клеток кислородом и питательными веществами при различных физиологических состояниях организма.

Сердечно-сосудистая система состоит из насоса — **сердца**, системы распределяющих и собирающих трубок — **кровеносных сосудов** и обширной системы тонких сосудов, обеспечивающих быстрый обмен веществ между тканями и сосудами — **капилляров**. Поступление крови к тканям регулируется определенными механизмами, и эти регулирующие механизмы способны удовлетворять меняющиеся потребности различных тканей

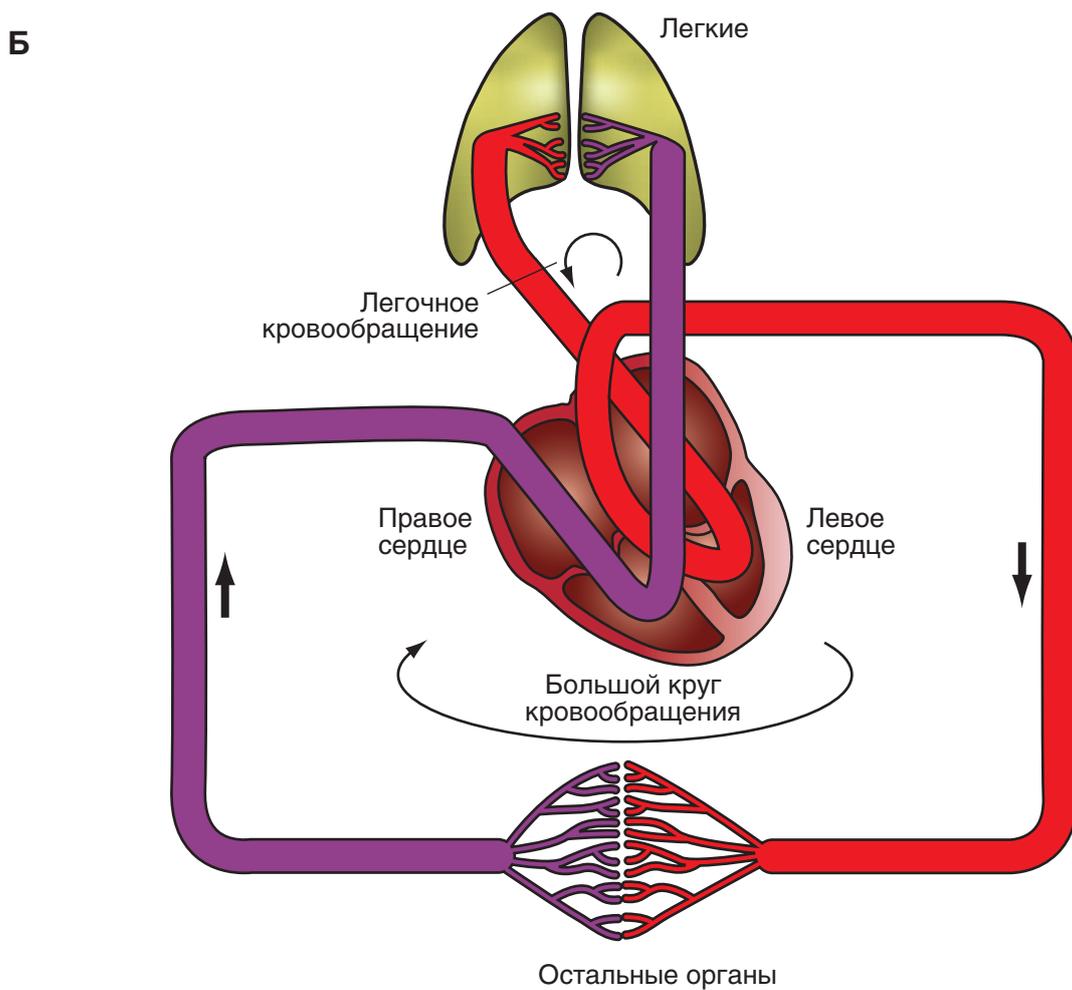
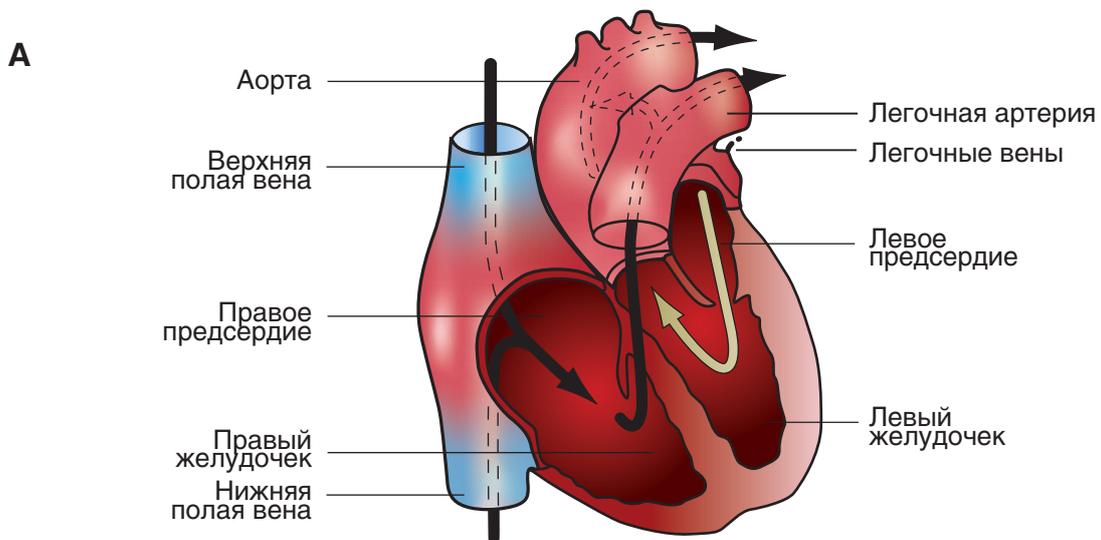
в соответствии с различными физиологическими и патологическими состояниями.

Сердце

Сердце (рис. 6-1 А) состоит из двух последовательных насосов (рис. 6-1 Б): один насос проталкивает кровь через легкие для обеспечения обмена кислорода и углекислого газа. Это так называемая **легочная циркуляция** или **легочный круг кровообращения**. Через другой насос кровь движется ко всем остальным тканям тела. Это **системная циркуляция**. Кровь может двигаться через сердце только в одном направлении. Одностороннее движение крови через сердце обеспечивается соответствующим устройством створок клапанов. Хотя сердечный выброс имеет прерывистый или пульсирующий характер, к тканям тела (на периферию) кровь движется сплошным (непрерывным) потоком за счет растяжения аорты и ее ветвей во время сокращения желудочков (**систола**) и за счет эластической тяги стенок крупных артерий при поступательном проталкивании крови во время релаксации желудочков (**диастола**).

Рис. 6-1. Общие представления о системе кровообращения.

А — камеры сердца и магистральные сосуды. Б — взаимосвязь камер сердца с большим и малым кругами кровообращения. Стрелки указывают направления кровотока



Структура сердечно-сосудистой системы

Кровь, поступающая в правый желудочек из правого предсердия, через легочную артерию прокачивается в систему артерий легких под давлением, равным в среднем одной седьмой давления в артериях большого круга кровообращения. Затем кровь проходит через легочные капилляры, где она освобождается от углекислого газа и насыщается кислородом. Обогащенная кислородом кровь возвращается через легочные вены в левое предсердие и затем в левый желудочек. Далее она прокачивается левым желудочком в аорту. Кровь быстро движется через аорту и ее артериальные ветви. По мере приближения к периферии диаметр этих ветвей уменьшается. Также меняются и гистологические характеристики тканей стенок сосудов. Стенки аорты и крупных артерий содержат преимущественно эластическую ткань, тогда как стенки периферических артерий содержат больше мышечной ткани, а в стенках артериол преобладает мышечный слой. От каждой артериолы отходит много капилляров. Общая площадь поперечного сечения капиллярного русла весьма значительна, несмотря на то что площадь поперечного сечения отдельного капилляра меньше площади отдельной артериолы.

Возвращаясь из капилляров к сердцу, кровь проходит через венулы, затем через вены все большего размера. Ближе к сердцу количество вен уменьша-

ется, меняются толщина и строение стенок вен, уменьшается общая площадь поперечного сечения венозного русла. Кровь в сердце поступает по двум полым венам — верхней и нижней. Обе впадают в правое предсердие. Оттуда кровь поступает в правый желудочек.

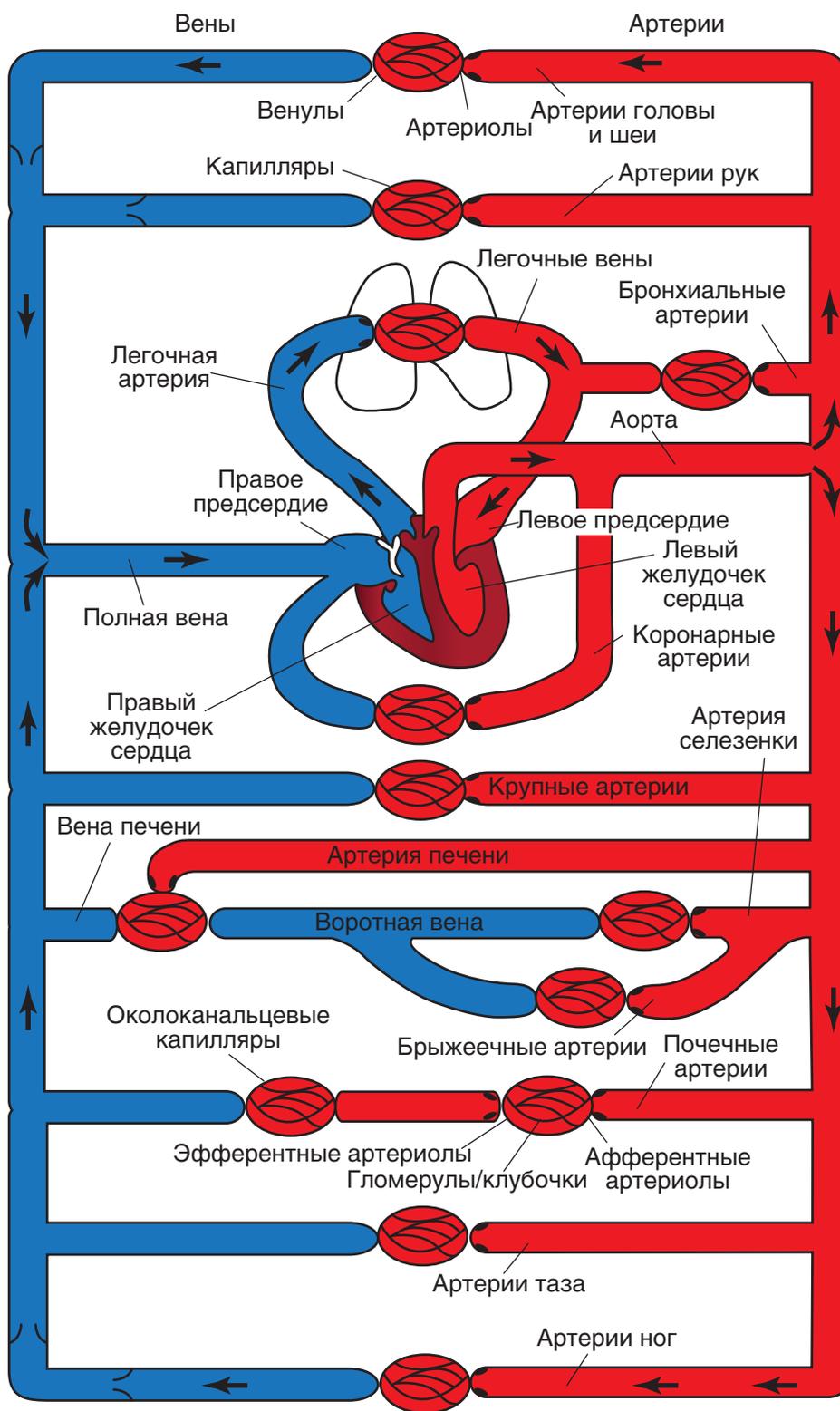
Таким образом, большой круг кровообращения начинается аортой, выходящей из левого желудочка и заканчивается двумя полыми венами, впадающими в правое предсердие. Малый круг кровообращения начинается легочной артерией, выходящей из правого желудочка, и заканчивается четырьмя легочными венами, впадающими в левое предсердие.

При нормальном кровообращении в здоровом организме общий объем крови остается постоянным, и увеличение объема крови в одном участке должно сопровождаться уменьшением объема крови в другом. Тем не менее распределение циркулирующей крови по различным участкам тела определяется сердечным выбросом левого желудочка и состоянием сократительной способности резистивных сосудов (артериол), расположенных в этих участках.

Система кровообращения состоит из последовательно и параллельно расположенных каналов — сосудов (рис. 6-2). Такое расположение оказывает значительное влияние на показатели сопротивления сосудов, давления и движения крови в кровеносных сосудах.

Рис. 6-2. Кровеносные сосуды.

На рисунке изображены большой (красным) и малый (синим) круги кровообращения с параллельным и последовательным расположением кровеносных сосудов. Капилляры изображены тонкими линиями



Типы и характеристика потенциалов действия кардиомиоцитов

Изменения потенциала, отводимого от типичного мышечного волокна желудочка, показаны на рис. 6-3 А. Когда два электрода помещены в раствор электролита рядом с полоской покоящейся сердечной мышцы, то между этими двумя электродами не регистрируется разность потенциалов (точка *a*). В точке *b*, когда один из электродов введен внутрь мышечного волокна сердца, измерительный прибор мгновенно регистрирует разность потенциалов (V_m) между внутренней и внешней стороной клеточной мембраны. Потенциал внутри клетки примерно на -90 мВ ниже, чем у окружающей среды.

В точке *c* клетка желудочка возбуждается электрическим стимулом, и клеточная мембрана быстро деполяризуется. Во время деполяризации разность потенциалов фактически меняет знак таким образом, что потенциал внутри клетки превышает таковой снаружи приблизительно на 20 мВ. Быстрое нарастание потенциала действия обозначается как фаза 0. За нарастанием мгновенно следует короткий период частичной ранней реполяризации (фаза 1) и затем плато (фаза 2), которое удерживается приблизительно от $0,1$ до $0,2$ с. Мембрана затем реполяризуется (фаза 3) до тех пор, пока поляризация снова не достигнет (в точке *e*) состояния покоя (фаза 4). Окончательная реполяризация (фаза 3) развивается более медленно, чем деполяризация (фаза 0).

В сердце регистрируют два основных типа потенциалов действия, которые показаны на рис. 6-3. Один тип, **быстрый ответ** (рис. 6-3 А),

возникает в рабочих миоцитах предсердий и желудочков и в специализированных проводящих волокнах (волокна Пуркинье сердца). Другой тип потенциала действия, **медленный ответ** (рис. 6-3 Б), встречается в синоатриальном (SA) узле, области естественного водителя ритма сердца, и в атриовентрикулярном (AV) узле, специализированной ткани, проводящей импульсы сердца из предсердий в желудочки.

Сравним эти два принципиальных типа потенциалов действия (рис. 6-3). Потенциал покоя (фаза 4) у быстрого ответа значительно более отрицателен, чем потенциал покоя у медленного ответа. Кроме этого, крутизна нарастания (фаза 0), амплитуда потенциала действия и величина овершута быстрого ответа больше, чем медленного ответа. Амплитуда потенциала действия и крутизна нарастания являются важными факторами, определяющими то, как быстро будет распространяться потенциал действия. В ткани сердца с медленным ответом потенциал действия распространяется более медленно, чем в ткани сердца с быстрым ответом. К тому же проведение возбуждения, скорее всего, будет заблокировано в сердечной ткани с медленным ответом, а не в ткани с быстрым ответом. Медленное проведение и склонность к блоку проведения увеличивает вероятность развития некоторых нарушений ритма.

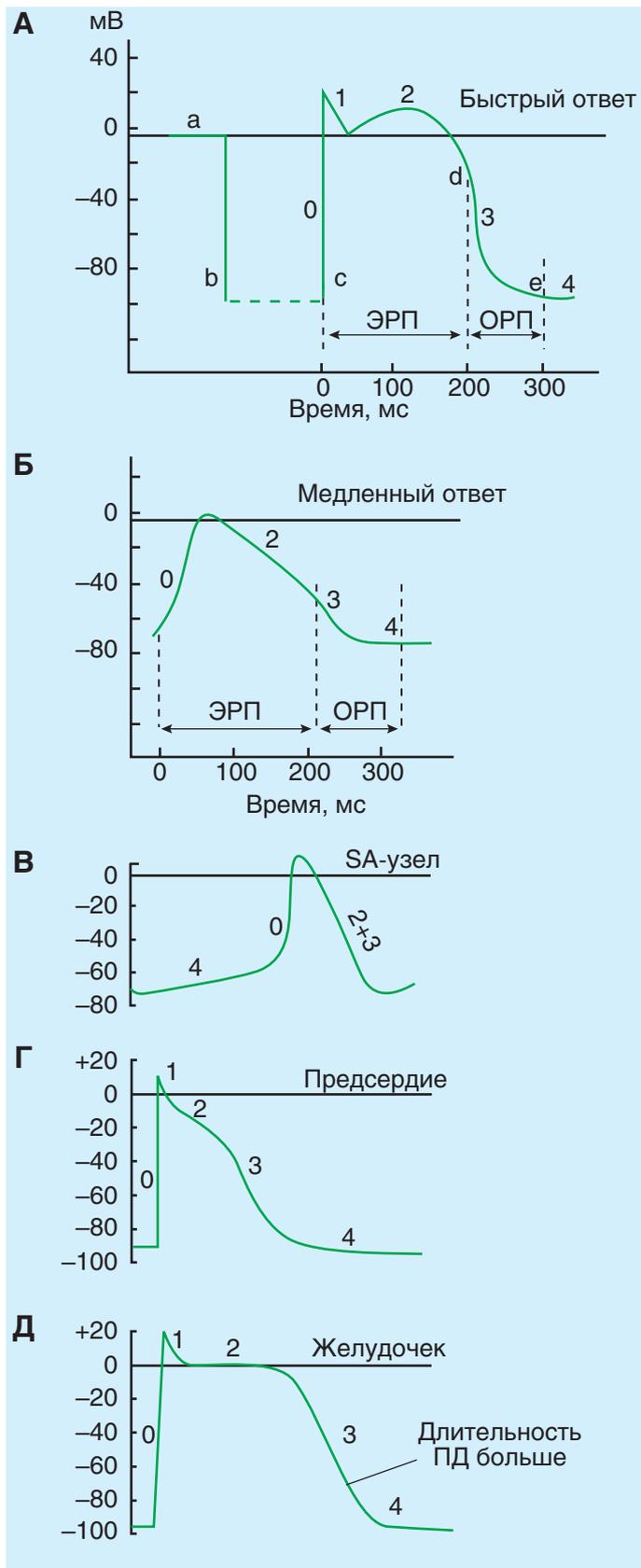
Далее на панелях представлены типичные потенциалы действия, зарегистрированные от клеток SA-узла (В), предсердия (Г) и желудочка (Д).

Заметьте, что нумерация фаз потенциала действия дана в соответствии с международными принципами.

Рис. 6-3. Изменения трансмембранного потенциала, отводимого от сердечных волокон с быстрым и медленным ответом в изолированной сердечной ткани, помещенной в раствор электролита.

А — во время *a* микроэлектрод был в растворе, который окружает сердечное волокно. Во время *b* микроэлектрод вошел в клетку. Во время *c* возник потенциал действия в волокне, в которое введен микроэлектрод. Время от *c* до *d* представляет собой фазу абсолютной рефрактерности или эффективный рефрактерный период (ЭРП), а время от *d* до *e* представляет относительный рефрактерный период (ОРП). **Б** — потенциал действия, отводимый от сердечного волокна с медленным ответом. Обратите внимание на то, что по сравнению с волокном, в котором был зарегистрирован быстрый ответ, потенциал покоя медленного волокна менее негативен, фаза 0 (нарастание) потенциала действия менее крутая, амплитуда потенциала действия меньше, фаза 1 отсутствует и ОРП продолжается в значительной мере и в течение фазы 4, после того как волокно полностью реполяризовалось.

На панелях В, Г, Д продемонстрированы типичные потенциалы действия, зарегистрированные от клеток SA-узла (В), предсердия (Г) и желудочка (Д). Развертка в В составляет половину от таковой в Г или Д



Типы ионных токов, формирующие фазы ПД рабочего кардиомиоцита

Потенциал покоя рабочего кардиомиоцита (V_m) составляет примерно -90 мВ. Когда потенциал покоя рабочего кардиомиоцита внезапно изменяется до порогового уровня, равного примерно -65 мВ, свойства клеточной мембраны резко изменяются.

Ионы Na^+ входят в кардиомиоциты через существующие в мембране селективные быстрые Na^+ -каналы. Быстрая деполяризация — **фаза 0** — связана с входом ионов Na^+ в кардиомиоцит за счет резкого увеличения G_{Na^+} . По мере того как Na^+ стремительно входит в клетку сердца в течение фазы 0, отрицательные заряды внутри клетки нейтрализуются, и V_m становится менее отрицательным. Когда V_m падает до нуля, электростатическая сила, необходимая для перемещения Na^+ в клетку, перестает существовать. Тем не менее пока быстрые Na^+ -каналы открыты, Na^+ продолжает поступать в клетку из-за большого концентрационного градиента. Это пролонгирование входящего Na^+ тока приводит к тому, что внутренняя часть клетки становится заряженной положительно. Эта реверсия полярности мембраны и есть так называемый **овершут** потенциала действия сердца. Такая реверсия электростатического градиента будет, конечно, способствовать ограничению входа дополнительного Na^+ . Тем не менее на протяжении всего времени, когда направленные внутрь химические силы превосходят направленные вовне электростатические силы, результирующий поток Na^+ направлен внутрь, хотя скорость, с которой Na^+ поступает в клетку, уменьшается. Поскольку быстрые Na^+ -каналы являются потенциал-управляемыми, они инактивируются при определенном потенциале и фаза 0 завершится (рис. 6-4).

Далее наступает **фаза 1** — ранняя реполяризация. Реполяризация происходит быстро вследствие активации транзиторного выходящего тока (I_{to}) создаваемого главным образом K^+ . Активация K^+ -каналов во время фазы 1 вызывает непродолжительный выброс K^+ из клетки, потому что внутренняя часть клетки позитивно заряжена и потому, что внутренняя концентрация K^+ значительно превосходит внешнюю концентрацию K^+ . В результате такого транзиторного выхода позитивно заряженных ионов клетка на короткое время частично реполяризуется.

Во время **фазы 2** — плато потенциала действия — Ca^{2+} входит в кардиомиоциты через кальциевые

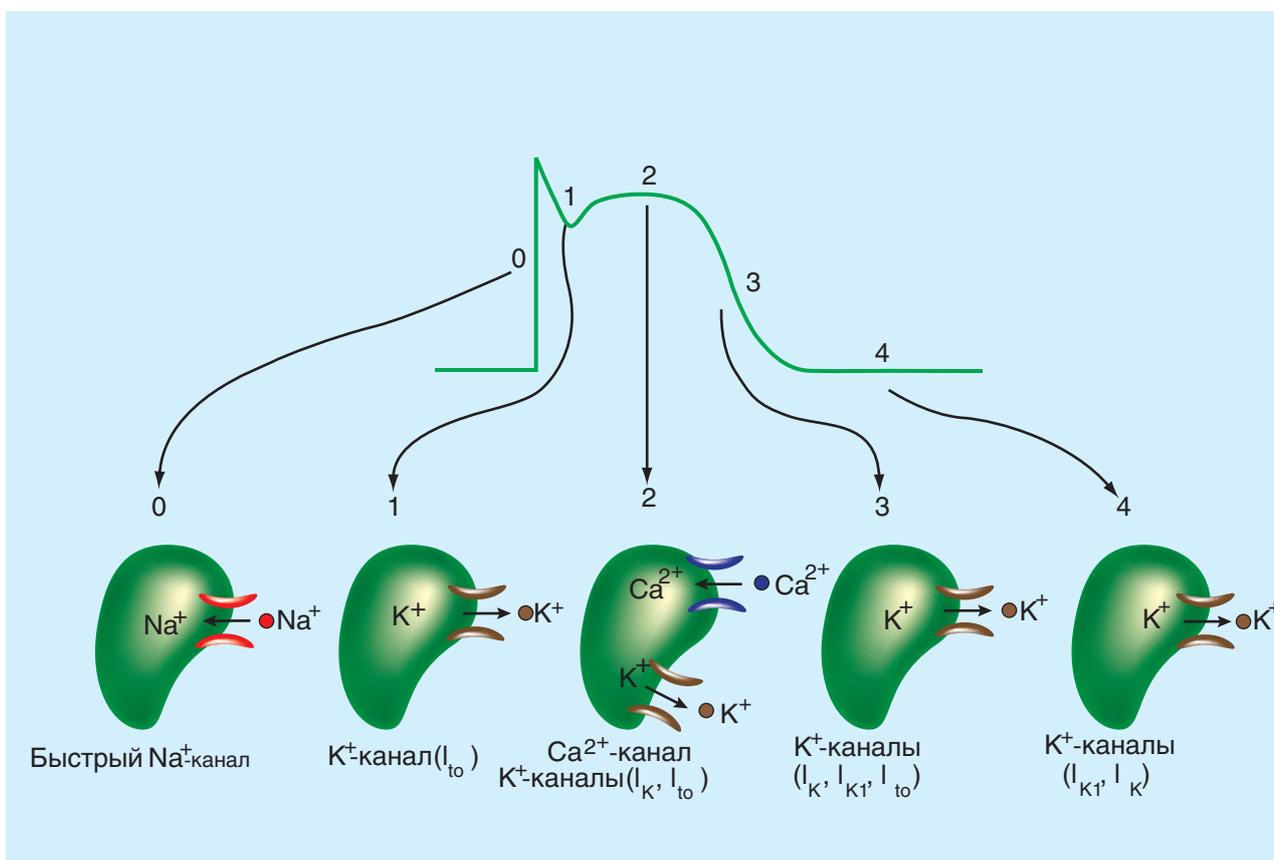
каналы, которые активируются и инактивируются гораздо медленнее, чем это делают быстрые Na^+ -каналы. Во время горизонтального участка фазы 2 такой вход положительного заряда, переносимого Ca^{2+} , сбалансирован выходом положительного заряда, переносимого K^+ . K^+ выходит через каналы, которые проводят в основном I_{to} , I_K и I_{K1} токи. Как было сказано ранее, ток I_{to} ответственен за фазу 1, но он не инактивируется полностью до тех пор, пока не закончится фаза 2.

Процесс окончательной реполяризации — фаза 3 — начинается в конце фазы 2, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+} . Как мы уже отмечали, по крайней мере, три K^+ тока направленных наружу (I_{to} , I_K и I_{K1}) вносят вклад в окончательную реполяризацию (фаза 3) клеток сердца (рис. 6-4).

В завершение избыток Na^+ , который входит в клетку в течение фазы 0, активно удаляется Na^+/K^+ -АТФазой. Этот фермент переносит 3 Na^+ в обмен на 2 K^+ , который вышел из клетки главным образом в течение фаз 2 и 3. Точно так же большая часть излишка Ca^{2+} , который вошел в клетку главным образом в течение фазы 2, удаляется преимущественно Na^+-Ca^{2+} -обменником, который обменивает 3 Na^+ на 1 Ca^{2+} . Восстановление концентраций знаменует фазу 4 — потенциал покоя.

Напомним, что I_{K1} — это *inwardly rectifying* K^+ -current, который проводится через K^+ -каналы аномального выпрямления с током входящего направления. Это, *inward rectifiers* K^+ -channels — каналы, названные сокращенно K_r (для детализации см. Атлас по физиологии — том 1, рис. 1-16, с. 42 и рис. 1-77, с. 160). Напомним также, что I_{to} — это *fast transient* K^+ -current или *transient outward current*, который проводится через быстро инактивирующиеся (и поэтому транзиторные) K^+ -каналы выходящего тока. Это группа потенциал-управляемых K^+ -каналов — K_V . Каналы этого типа обычно образованы членами подсемейств $K_V1.4$, $K_V3.3$, $K_V3.4$, $K_V4.1$ — $K_V4.3$ и вспомогательной β -субъединицы, часто необходимой для феномена быстрой инактивации (для детализации см. Атлас по физиологии — том 1, рис. 1-14, с. 38 и рис. 1-15, с. 40, а также рис. 1-76, с. 158). Напомним, что *delayed rectifier* K^+ -channels — K^+ -каналы задержанного выпрямления, через которые идет ток I_K . Это также K_V -каналы, например $K_V1.1$ — $K_V1.3$, $K_V1.5$ — $K_V1.8$, $K_V2.2$, $K_V3.1$, $K_V3.2$ (для детализации см. Атлас по физиологии — том 1, рис. 1-15, с. 40, а также рис. 1-76, с. 158).

Рис. 6-4. Ионные токи, текущие через основные ионные каналы, активирующиеся в различные фазы потенциала действия рабочего кардиомиоцита



Ионные токи, формирующие потенциал действия рабочего кардиомиоцита

Любой стимул, который делает V_m менее негативным, стремится открыть m -ворота и, таким образом, стремится активировать быстрые Na^+ -каналы. Величина отдельно взятого потенциала, необходимого, чтобы открыть m -ворота и таким образом активировать Na^+ -каналы, слегка варьирует от одного канала клеточной мембраны к другому. Когда V_m достигает значений порядка -65 мВ, m -ворота быстрых Na^+ -каналов стремительно открываются, пока фактически все m -ворота не станут открытыми (фаза 0). Стремительное открытие m -ворот быстрых Na^+ -каналов ответственно за большое и резкое увеличение Na^+ проводимости (G_{Na}), которое происходит в фазу 0. Входящий Na^+ ток окончательно останавливается, когда h - (инактивационные) ворота закрываются. Активность h -ворот, как и активность m -ворот, управляется значением V_m . Однако m -ворота открываются очень быстро (примерно за 0,1 м/с), в то время как закрытие h -ворот требует нескольких миллисунд. Фаза 0 заканчивается, когда все h -ворота инактивируются, таким образом, быстрые Na^+ -каналы закрываются. Такое быстрое закрытие h -ворот вскоре после открытия m -ворот объясняет быстрое возвращение G_{Na} от ее максимума до значения покоя. Затем h -ворота остаются закрытыми до того момента, пока клетка частично реполяризуется во время фазы 3 (рис. 6-5 А1, А2).

Фаза 1 — короткий период ограниченной реполяризации происходит быстро вследствие активации транзиторного выходящего тока (i_{to}) создаваемого главным образом K^+ . Непродолжительный выброс K^+ из клетки уменьшает амплитуду потенциала действия.

Во время плато — (фаза 2) Ca^{2+} входит в кардиомиоциты через кальциевые каналы, которые активируются и инактивируются гораздо медленнее, чем это делают быстрые Na^+ -каналы. Во время фазы 2 такой вход положительного заряда, переносимого Ca^{2+} , сбалансирован выходом положительного заряда, переносимого K^+ . K^+ выходит через каналы, которые проводят в основном I_{to} , I_K и I_{K1} токи. Различные типы Ca^{2+} -каналов были идентифицированы в тканях сердца, но наиболее

распространены так называемые, Ca^{2+} -каналы L-типа (*long lasting*). Открытие Ca^{2+} -каналов приводит к увеличению Ca^{2+} проводимости (G_{Ca}) сразу же после нарастания потенциала действия (рис. 6-5, А2).

Во время плато потенциала действия трансмембранный концентрационный градиент K^+ фактически такой же, как и во время фазы 4, но V_m положителен, поэтому обе силы, химическая и электростатическая, способствуют выходу K^+ из клетки. Если бы G_K была во время плато такая же, как во время фазы 4, то выход K^+ во время фазы 2 значительно превосходил бы вход Ca^{2+} , и устойчивое плато не возникало бы. Однако по мере того как V_m приближается, а затем достигает положительных значений около пика нарастания потенциала действия, G_K внезапно уменьшается. Уменьшенный K^+ ток, связанный с понижением G_K , предотвращает избыточную потерю K^+ из клетки во время плато.

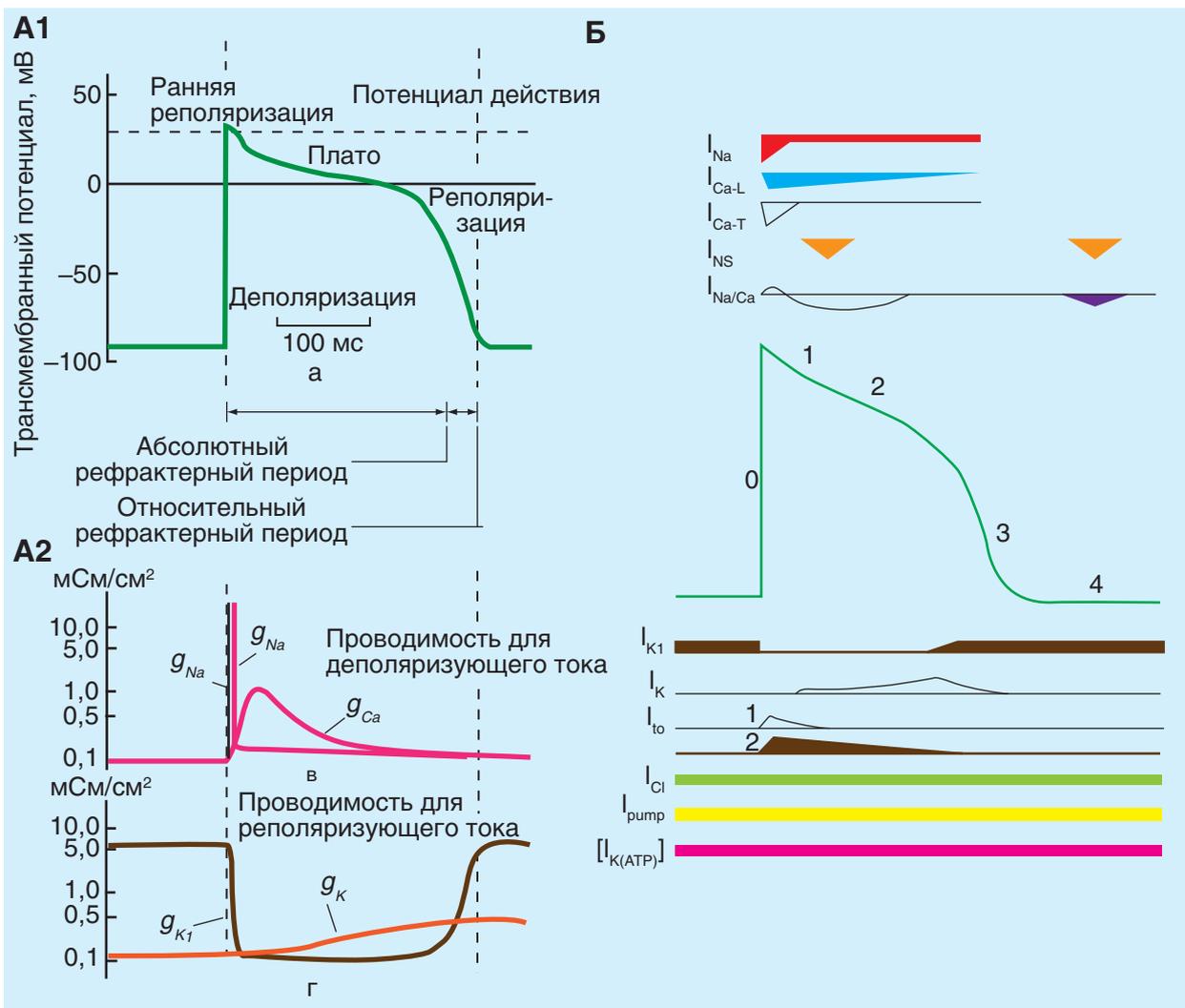
Снижение G_K как при положительных, так и при небольших отрицательных значениях V_m называется аномальным выпрямлением с током входящего направления (*inward rectification*). Аномальное выпрямление с током входящего направления присуще нескольким типам K^+ токов, включая I_{K1} ток.

Другие K^+ -каналы — K^+ -каналы задержанного выпрямления (*delayed rectifier channels*). Протекающие через них токи обозначаются как I_K . Эти каналы закрыты в течение фазы 4, но они активируются потенциалами, которые преобладают к концу фазы 0. Однако активация развивается медленно в течение плато. Следовательно, активация этих каналов ведет к постепенному увеличению G_K в течение фазы 2. Таким образом, указанные каналы играют в течение фазы 2 небольшую роль, но вносят определенный вклад в процесс окончательной реполяризации (фаза 3), как это описано ниже.

Процесс окончательной реполяризации (фаза 3) начинается в конце фазы 2, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+} . Как мы уже отмечали, по крайней мере, три K^+ тока, направленных наружу (I_{to} , I_K и I_{K1}), вносят вклад в окончательную реполяризацию (фаза 3) клеток сердца. Необходимо отметить, что определенный вклад вносит ток через катион-неселективные ионные каналы — I_{NS} (рис. 6-5 Б).

Рис. 6-5. Изменение проводимости мембраны рабочих кардиомиоцитов предсердий и желудочков для ионов (А) и основные ионные токи, принимающие участие в формировании потенциалов действия этих клеток рабочего миокарда (Б).

На панели Б в центре — потенциал действия миокардиальной клетки желудочка, вверху и внизу — относительная проводимость для входящих и выходящих ионных токов соответственно. Прямые жирные линии для I_{Cl} , I_{pump} и $I_{K(ATP)}$ указывают лишь на присутствие тока, обусловленного этими каналами или насосами, величины этих токов изменяются при различных физиологических состояниях



Ионные токи, формирующие потенциал действия пейсмейкерной клетки

У медленного же ответа (рис. 6-6 А) нарастание гораздо менее крутое, чем у быстрого. Ранняя реполяризация (фаза 1) отсутствует, плато либо отсутствует, либо значительно меньшей длительности и не такое горизонтальное, а переход от плато к окончательной реполяризации менее выражен. Прежде всего, к клеткам с медленным ответом относятся клетки в синусном (SA) и атриоventрикулярном (AV) узлах.

Типичный трансмембранный потенциал действия, зарегистрированный от клетки в SA-узле, изображен на рис. 6-6 А, а реконструированный с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble на рис. 6-6 Б. По сравнению с трансмембранным потенциалом, записанным от кардиомиоцита желудочка, потенциал покоя клетки SA-узла обычно менее негативен, нарастание потенциала действия (фаза 0) менее крутое, плато непродолжительно и реполяризация (фаза 3) более постепенна. Все эти черты характерны для медленного ответа. Нарастание потенциала действия не создается током, направленным внутрь через быстрые Na^+ -каналы. В таких клетках деполяризация

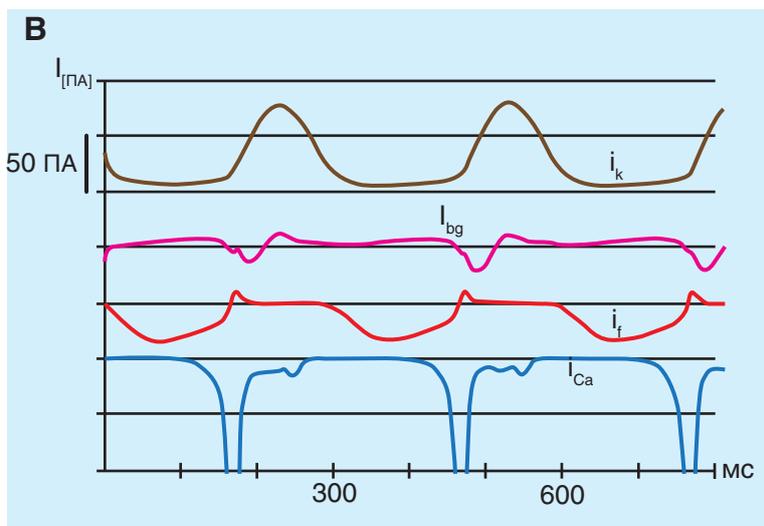
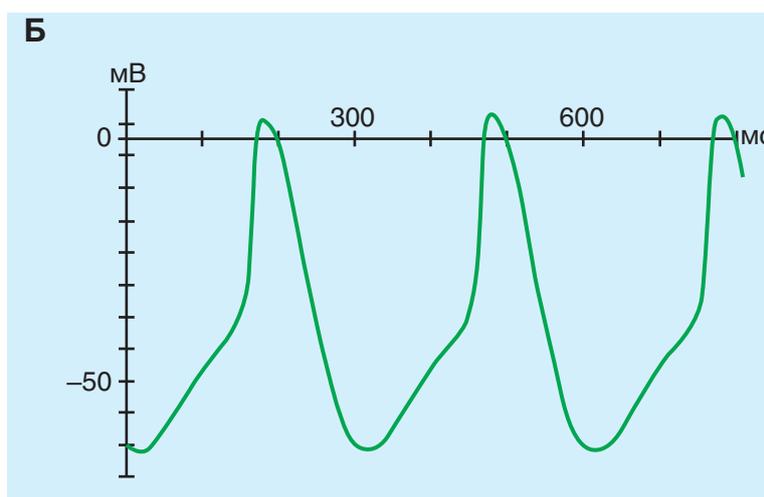
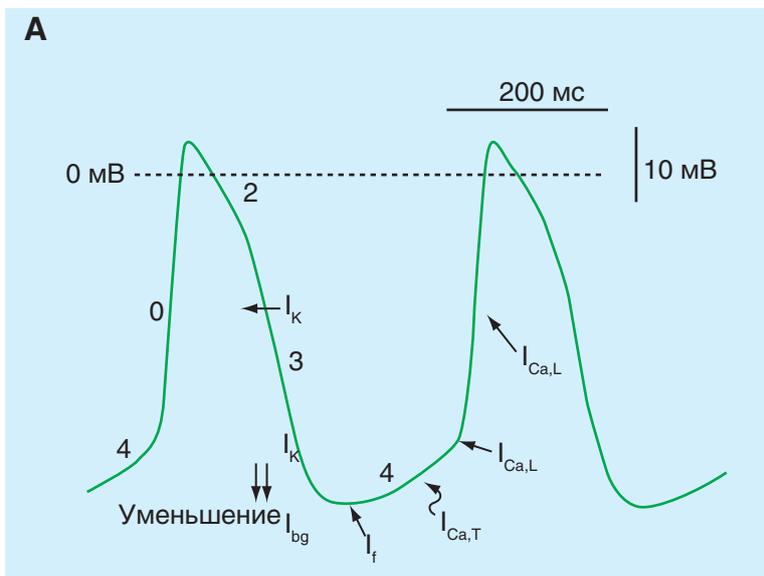
достигается главным образом за счет входа Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы. Реполяризация в этих волокнах сопровождается инактивацией Ca^{2+} -каналов и увеличенной K^+ проводимостью через I_{K1} и I_{K} каналы (рис. 6-6 В).

Трансмембранный потенциал в течение фазы 4 намного менее негативен у клеток, обладающих автоматией в SA- (и AV) узлах, чем у предсердных или желудочковых кардиомиоцитов, потому что I_{K1} (K^+ -ток аномального выпрямления входящего направления) через K^+ -каналы аномального выпрямления редко встречается у клеток узлов. Ввиду этого отношение G_{K} к G_{Na} в течение фазы 4 намного меньше у клеток узлов, чем у кардиомиоцитов. Следовательно, во время фазы 4, V_{m} отклоняется намного больше от равновесного K^+ потенциала (E_{K}) у клеток узлов, чем у кардиомиоцитов.

Однако принципиальное свойство пейсмейкерного волокна, которое отличает его от других рассмотренных нами волокон, заключается в фазе 4. У клеток, не обладающих автоматией, мембранный потенциал остается постоянным в течение этой фазы, в то время как пейсмейкерное волокно характеризуется медленной диастолической деполяризацией в течение фазы 4. Деполяризация развивается с постоянной скоростью до достижения порога, запуская потенциал действия.

Рис. 6-6. Основные ионные токи, активирующиеся в различные фазы потенциала действия пейсмейкерной клетки в синоатриальном узле.

А — потенциалы действия и ионные токи, участвующие в формировании потенциалов действия пейсмейкерной клетки в синоатриальном узле. I_{K} — калиевый ток задержанного выпрямления, I_{bg} — фоновый ток утечки, I_{f} — пейсмейкерный ток, активируемый гиперполяризацией, $I_{\text{Ca,T}}$ — Т-тип (от *transient* — преходящий) Ca^{2+} -токов активируется слабой деполяризацией и эти токи мимолетные (преходящие), $I_{\text{Ca,L}}$ (от *long-lasting* — долгодлющийся) Ca^{2+} -токов, требующий сильной деполяризации для активации; он долго-длющийся и блокируется органическими антагонистами L-типа Ca^{2+} -каналов, включая дигидропиридины, фенилалкиламины и бензотиазепины. **Б** — реконструкция спонтанной активности клетки синоатриального узла с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble. Показаны потенциалы действия. **В** — реконструкция ионных токов клетки синоатриального узла с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble. Показаны амплитуды ионных токов I_{K} , I_{bg} , I_{f} и I_{Ca} ($I_{\text{Ca,L}}$ + $I_{\text{Ca,T}}$)



Ионные механизмы автоматии

Несколько ионных токов вносят вклад в медленную диастолическую деполяризацию, которая характерна для клеток сердца, обладающих автоматией. В пейсмейкерных клетках SA-узла, по крайней мере, три ионных тока опосредуют медленную диастолическую деполяризацию: (1) входящий ток, I_f , вызванный гиперполяризацией; (2) входящий Ca^{2+} ток, I_{Ca} и (3) выходящий K^+ ток, I_K (рис. 6-7 А и Б).

Входящий ток I_f (funny) активируется ближе к концу реполяризации. Этот «странный» ток переносится главным образом Na^+ через специфические каналы, которые отличаются от быстрых Na^+ -каналов. Току был пожалован титул «странного», потому что его первооткрыватели не ожидали обнаружить направленный внутрь Na^+ ток в пейсмейкерных клетках после завершения реполяризации. Этот ток активируется по мере того, как мембранный потенциал становится более негативным, чем приблизительно -50 мВ. Чем более негативен мембранный потенциал в это время, тем больше активация I_f тока.

Второй ток, ответственный за диастолическую деполяризацию, Ca^{2+} ток, I_{Ca} . Этот ток активируется к концу фазы 4 по мере того, как трансмембранный потенциал достигает величины около -55 мВ. Как только каналы активированы, вход Ca^{2+} в клетку увеличивается. Этот приток ускоря-

ет диастолическую деполяризацию, которая затем приводит к фазе нарастания потенциала действия. Уменьшение концентрации внешнего Ca^{2+} или добавление антагонистов кальциевого канала уменьшает амплитуду потенциала действия и крутизну медленной диастолической деполяризации в клетках SA-узла.

Прогрессивной диастолической деполяризации, опосредованной двумя входящими токами, I_f и I_{Ca} , противодействует выходящий ток K^+ — ток задержанного аномального выпрямления I_K . Эта утечка K^+ стремится реполяризовать клетку после нарастания потенциала действия. K^+ продолжает выходить наружу в течение значительного времени после максимальной реполяризации, но этот выход уменьшается на всем протяжении фазы 4. Как только ток уменьшается, его противодействие деполяризующим влияниям двух входящих токов (I_{Ca} и I_f) также постепенно уменьшается.

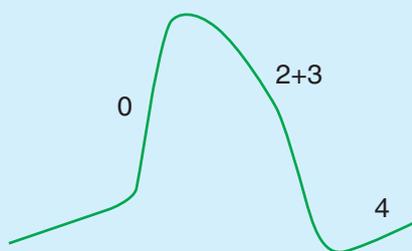
Ионные основы автоматии в пейсмейкерных клетках AV-узла похожи на таковые в клетках SA-узла. Подобные механизмы также отвечают за автоматию в волокнах Пуркинье желудочков, за исключением того, что в них не участвует Ca^{2+} ток. Другими словами, медленная диастолическая деполяризация опосредована преимущественно неустойчивостью между влиянием вызванного гиперполяризацией входящего тока I_f и постепенно уменьшающимся выходящим K^+ током I_K .

Рис. 6-7. Изменение проводимости мембраны пейсмейкерных клеток синоатриального узла для ионов (А) и основные ионные токи, принимающие участие в формировании потенциалов действия этих клеток (Б).

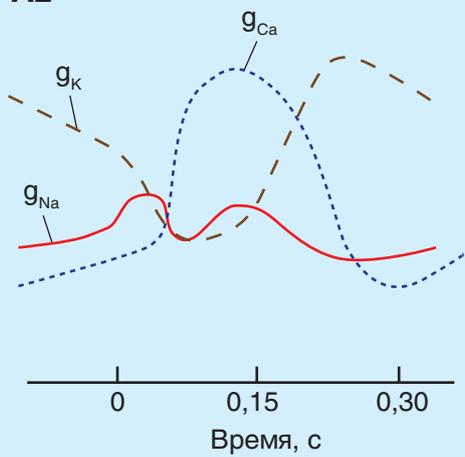
На панели Б в центре — потенциал действия клетки синоатриального узла, вверху и внизу — входящие и выходящие ионные токи соответственно. Прямые жирные линии для I_{pump} и I_{bg} указывают лишь на присутствие тока, обусловленного этими каналами или насосами, величины этих токов изменяются при различных физиологических состояниях. Знак вопроса указывает на то, что роль этих токов в формировании потенциала действия синоатриальных клеток до конца не выяснена, тогда как знак «0» говорит о том, что этот ток отсутствует

Медленно нарастающие потенциалы действия

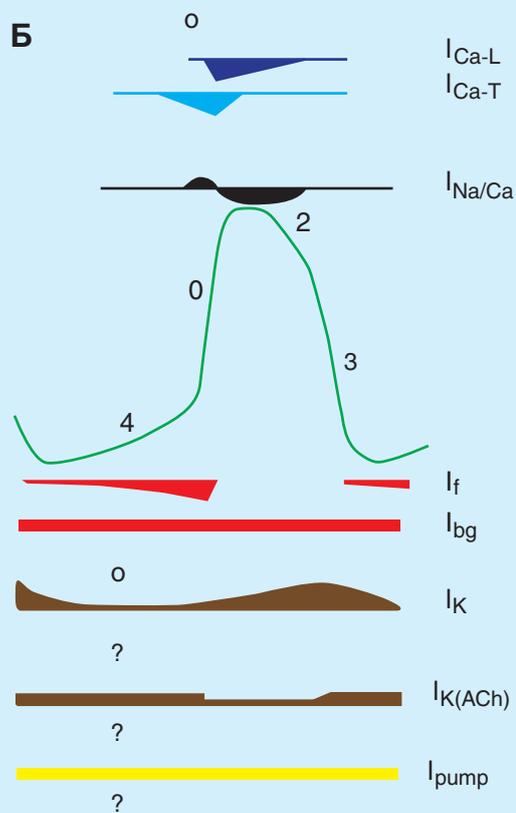
A1



A2



Б



Истинные и латентные пейсмейкерные комплексы

Свойство **автоматии** — **ведущей пейсмейкерной активности** — позволяет сердцу сокращаться даже тогда, когда сердце изолировано из организма. Если коронарные сосуды извлеченного сердца искусственно перфузировать раствором электролита, насыщенного кислородом, ритмические сердечные сокращения сохраняются в течение многих часов. По крайней мере, некоторые клетки предсердий и желудочков могут возбуждаться и инициировать сокращения. Такие клетки главным образом находятся в тканях узлов или специализированных проводящих волокнах сердца.

Областью сердца млекопитающих, которая обычно генерирует импульсы с самой большой частотой (рис. 6-8 А), является **синоатриальный (SA) узел**. Это главный **водитель ритма** сердца. Детализированное картирование электрических потенциалов на поверхности правого предсердия показывает, что существуют две или три области автоматии, находящиеся в 1 или 2 см от SA-узла, и составляют совместно с SA-узлом **предсердный пейсмейкерный комплекс**. Иногда все эти локусы одновременно инициируют импульсы. Однако принципиальное свойство пейсмейкерного

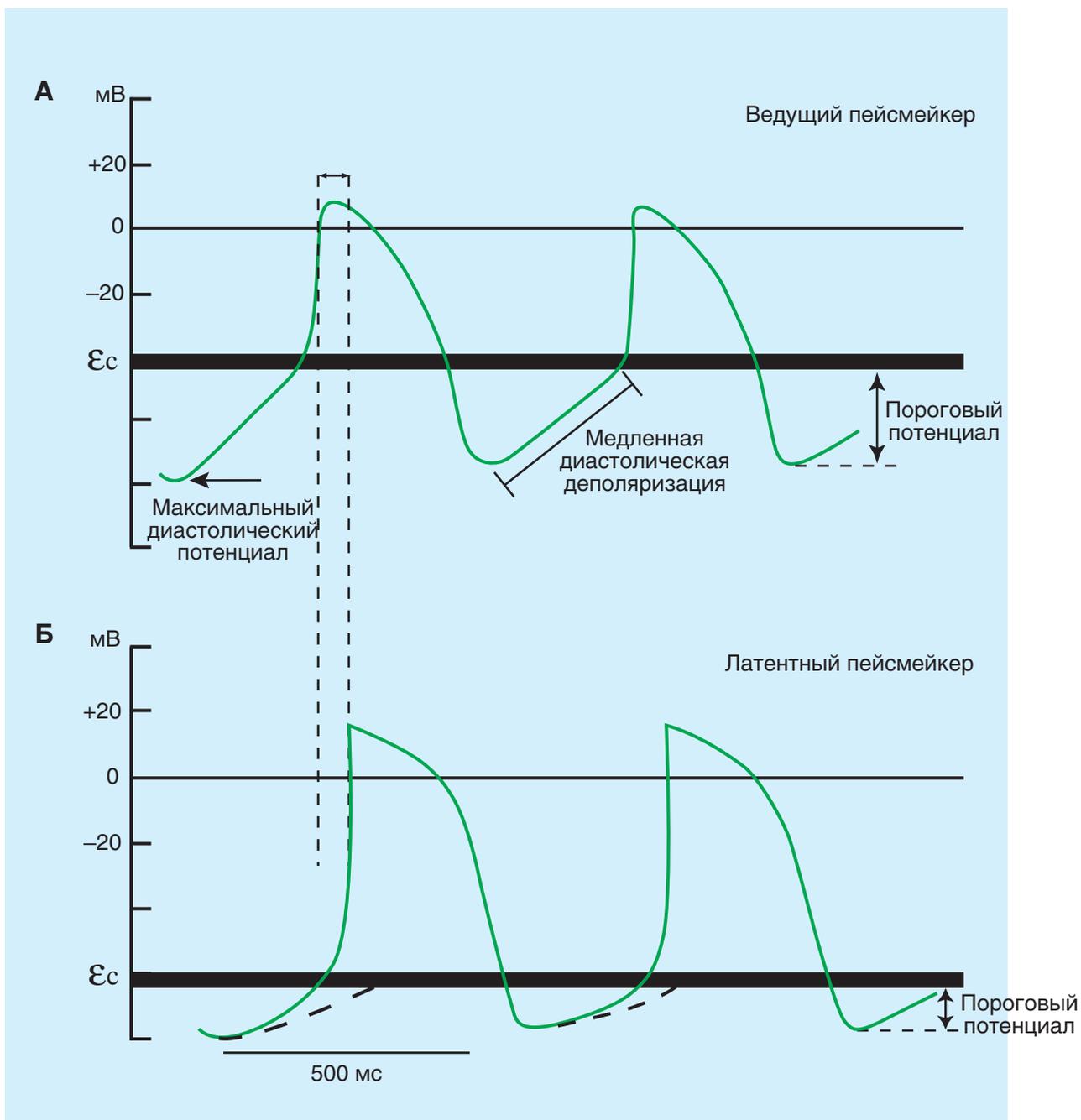
волокна, которое отличает его от других рассмотренных нами волокон, заключается в фазе 4. У клеток, не обладающих автоматией, потенциал остается постоянным в течение этой фазы, в то время как пейсмейкерное волокно характеризуется медленной диастолической деполяризацией в течение фазы 4. Деполяризация развивается с постоянной скоростью до достижения порога, запуская потенциал действия.

Однако существуют и латентные пейсмейкеры. Когда SA-узел или другие составляющие предсердного пейсмейкерного комплекса удалены или разрушены, клетки водителя ритма AV-узла обычно берут на себя пейсмейкерную функцию всего сердца. Через некоторое время клетки предсердий, обладающие автоматией, обычно становятся доминирующими. Волокна Пуркинье представляют специализированную проводящую систему желудочков, которая также способна проявлять автоматию. Как правило, эти волокна разряжаются с очень низкой частотой. Когда AV-узел не может проводить импульсы от предсердий к желудочкам (рис. 6-8 Б), собственный желудочковый водитель ритма в сети волокон Пуркинье инициируют сокращения желудочков, но только с частотой от 30 до 40 ударов в минуту.

Рис. 6-8. Потенциалы действия ведущего пейсмейкера.

А — клетки синусового узла и латентного пейсмейкера. Б — клетки пучка Гиса. Вертикальными пунктирными линиями отмечены моменты начала возбуждения пейсмейкеров, стрелкой отмечено время проведения возбуждения от истинного пейсмейкера к латентному.

Пунктирными линиями показано время достижения порогового потенциала латентными пейсмейкерными клетками. В результате они возбуждаются в ритме, заданном истинным пейсмейкером, поскольку в латентных пейсмейкерах медленная диастолическая деполяризация не успевает достигнуть порогового уровня. Эс — критический уровень деполяризации



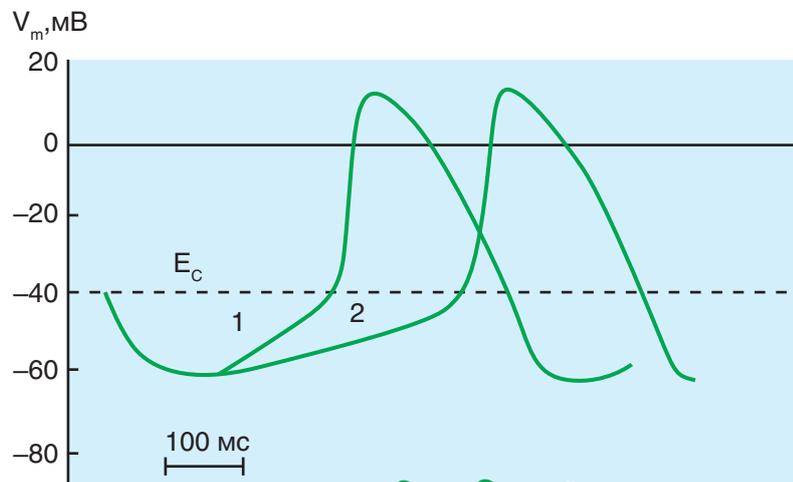
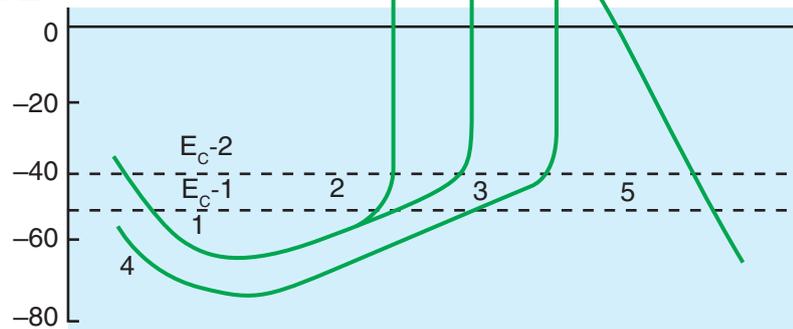
Возможные пути изменения частоты разрядов пейсмейкерных клеток

Частота разрядов пейсмейкерных клеток, определяющих частоту сердечных сокращений, может варьировать в результате изменения следующих условий: (1) при изменении скорости диастолической деполяризации в фазу 4; (2) при изменении максимально отрицательной величины мембранного потенциала в фазу 4; (3) при изменении порогового потенциала за счет сдвига величины критического уровня деполяризации; (4) при изменении скорости нарастания переднего фронта деполяризации и скорости реполяризации

(рис. 6-9). Когда скорость медленной диастолической деполяризации увеличивается (от 2 до 1 на рис. 6-9 A1), потенциал порога достигается раньше и частота сердечных сокращений увеличивается. Повышение порогового потенциала (от E_c-1 до E_c-2 на рис. 6-9 A2) задерживает начало фазы 0 (от момента времени 2 до момента времени 3) и частота сердечных сокращений соответственно уменьшается. Точно так же, когда максимальный, негативный потенциал увеличен (от 1 до 4 на рис. 6-9 A2), то требуется больше времени, чтобы достигнуть порога E_c-2 , когда крутизна фазы 4 остается неизменной, а частота сердечных сокращений, следовательно, уменьшается.

Рис. 6-9. Основные пути, обуславливающие изменения частоты возбуждения пейсмейкерных клеток.

А — причины изменения частоты пейсмейкерной активности. **A1** — изменение частоты спонтанной активности за счет изменения скорости медленной диастолической деполяризации (1 и 2). **A2** — изменение частоты спонтанной активности за счет изменения порогового уровня деполяризации (E_c-1 , E_c-2 — 1 и 4). Изменение частоты спонтанной активности за счет изменения уровня максимального диастолического потенциала (2, 3 и 5). **Б** — влияние кратковременного раздражения блуждающего нерва (стрелка) на трансмембранный потенциал, регистрируемый от пейсмейкерной клетки SA-узла препарата изолированного предсердия кошки. Длительности сердечного цикла, в миллисекундах, обозначены числами наверху рисунка

A1**A2****Б**