

Розенштраух Л.В.

***Молекулярная физиология автоматии
и нервной регуляции
сердца.***

Схема микроэлектродных отведений

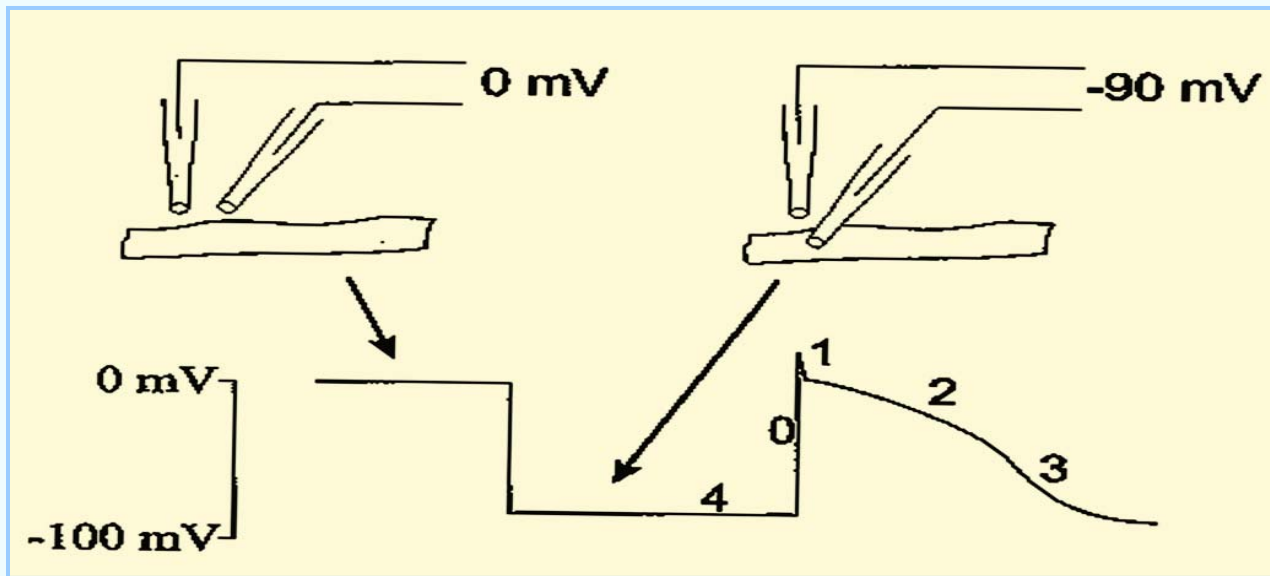
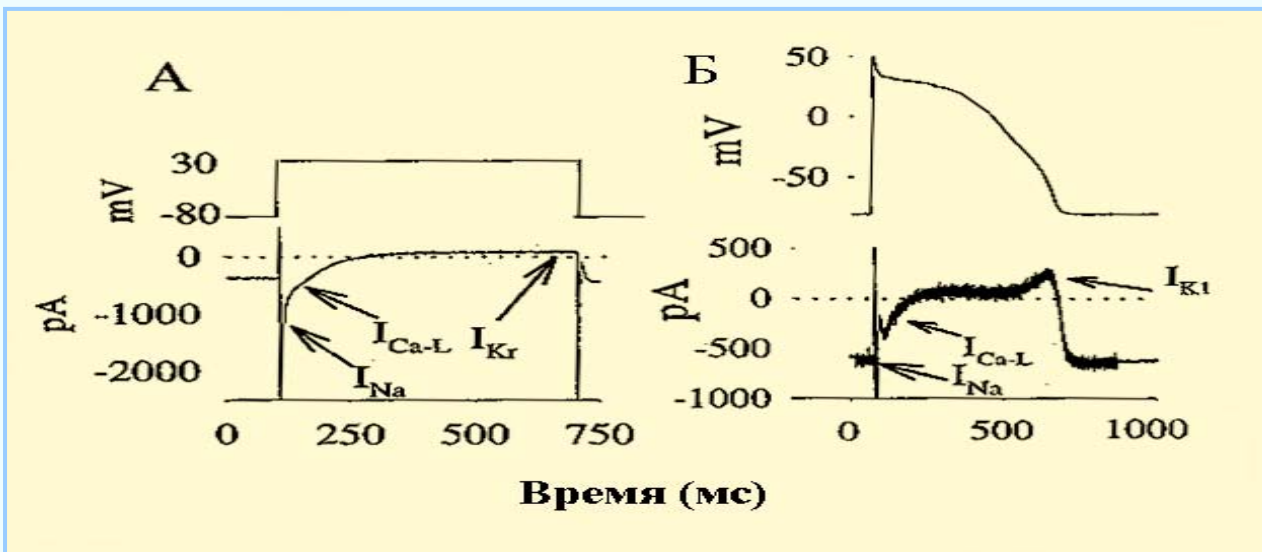
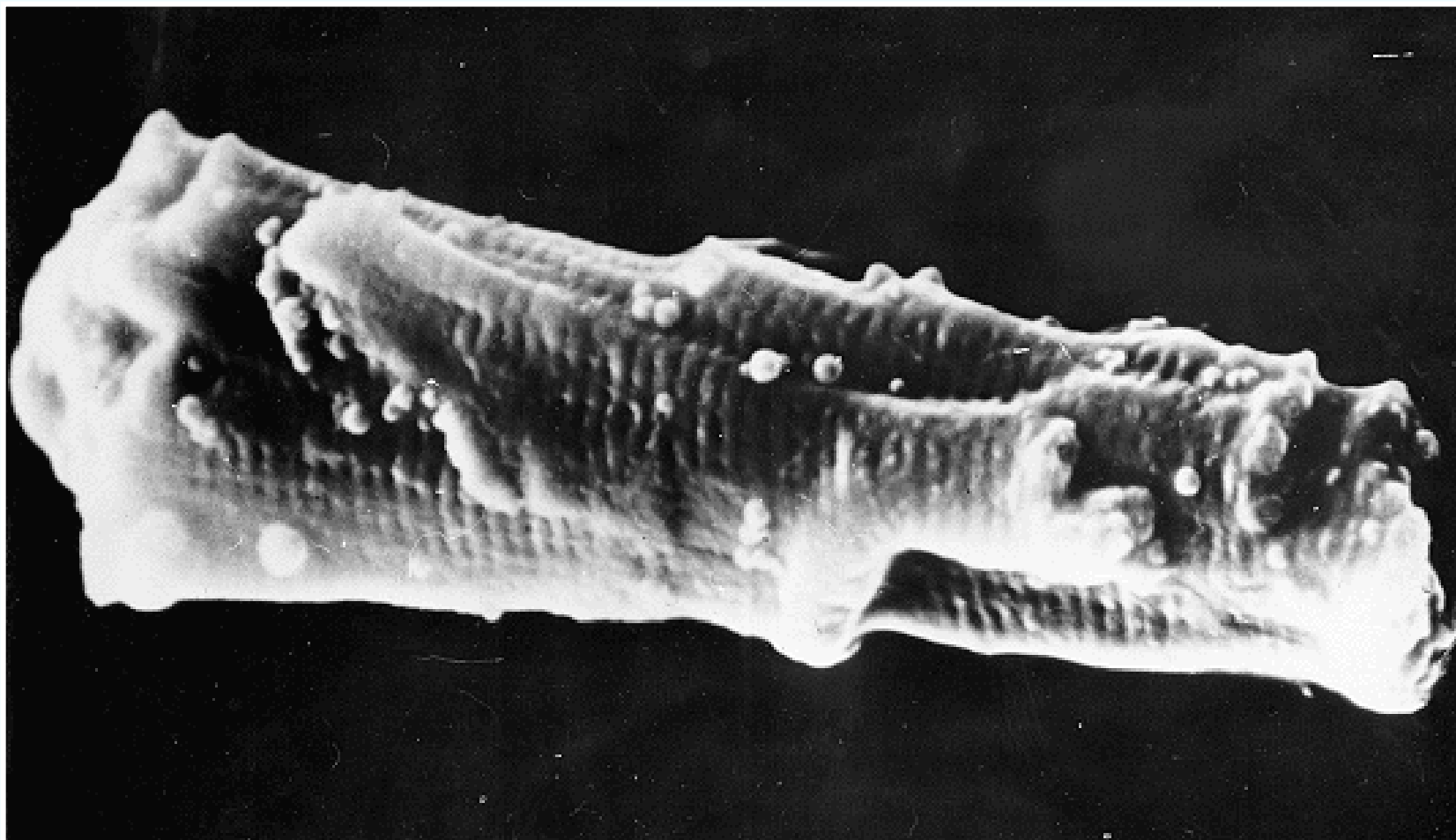


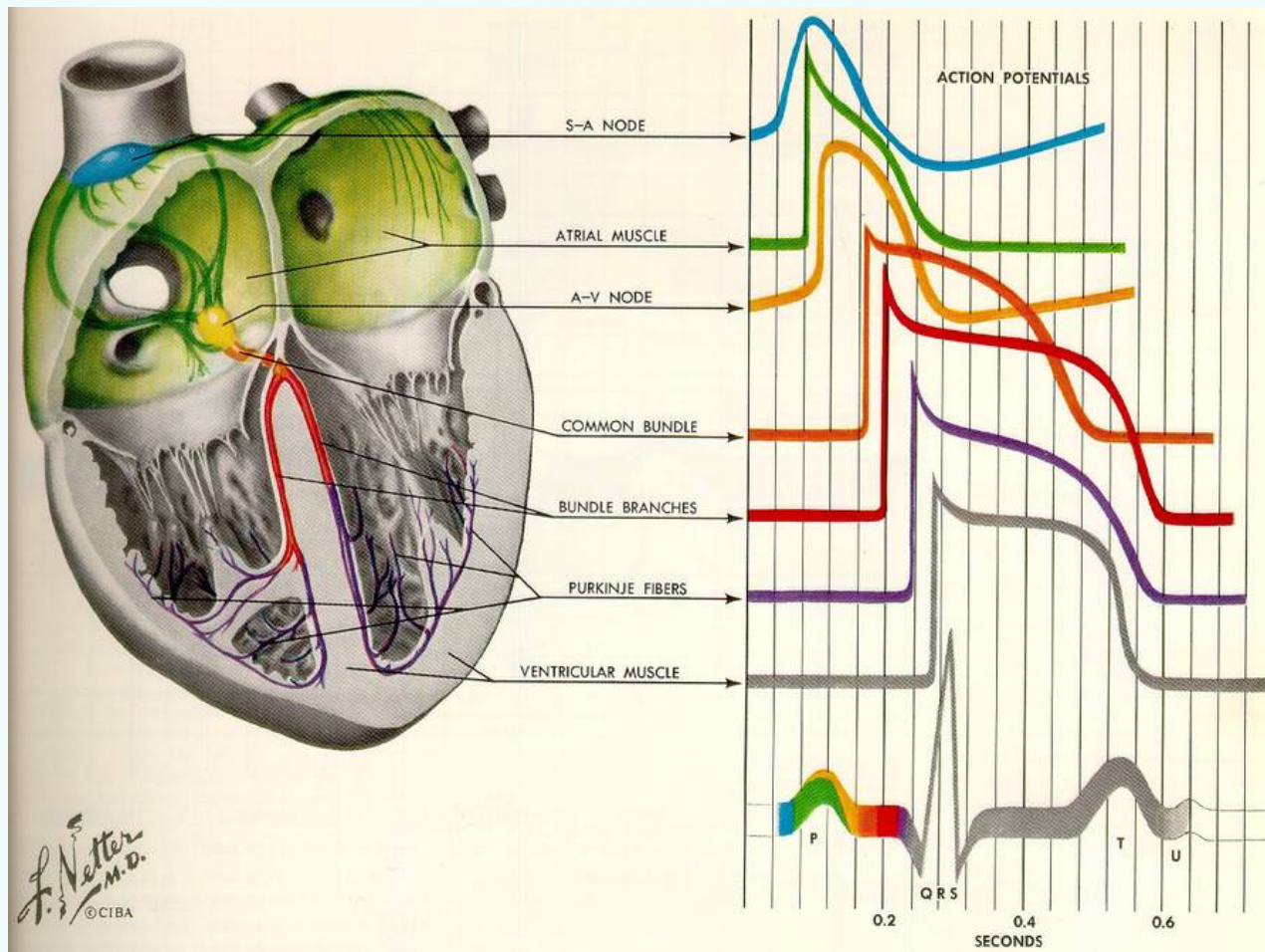
Схема техники фиксации потенциала: (А) -прямоугольным импульсом и (Б) импульсом, воспроизводящим потенциал действия.



Изолированный кардиомиоцит
желудочка крысы.
(Электронная микроскопия)

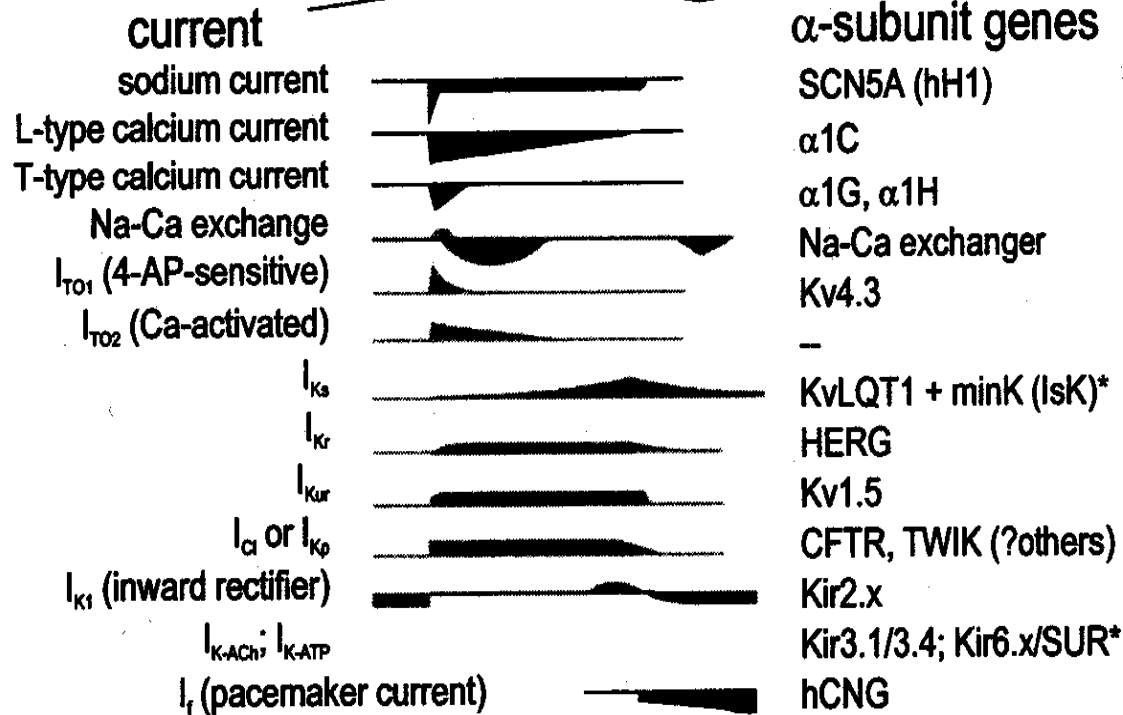


Потенциалы действия в различных отделах сердца

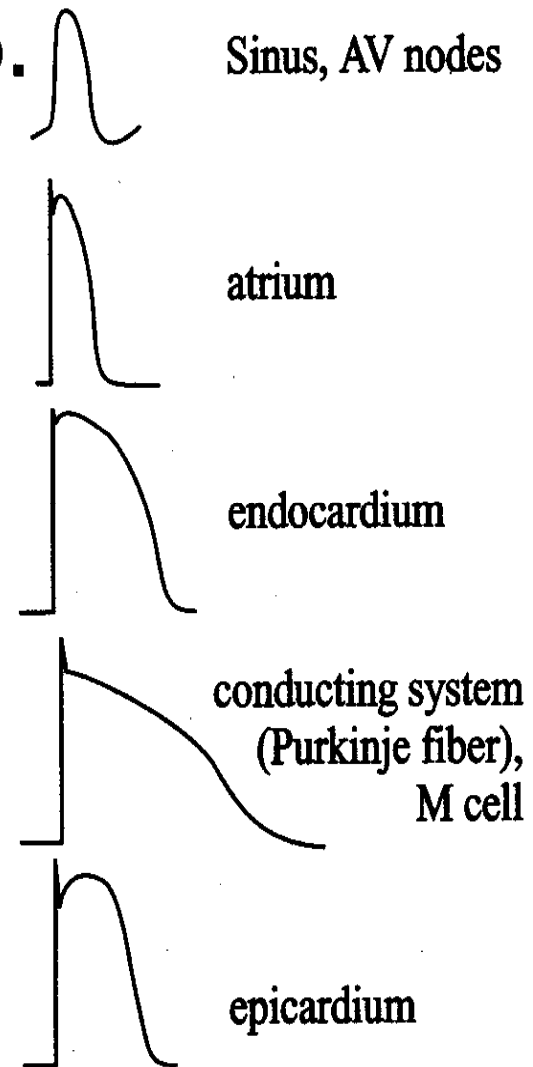


Потенциалы действия, ионные токи и гены α -субъединиц.

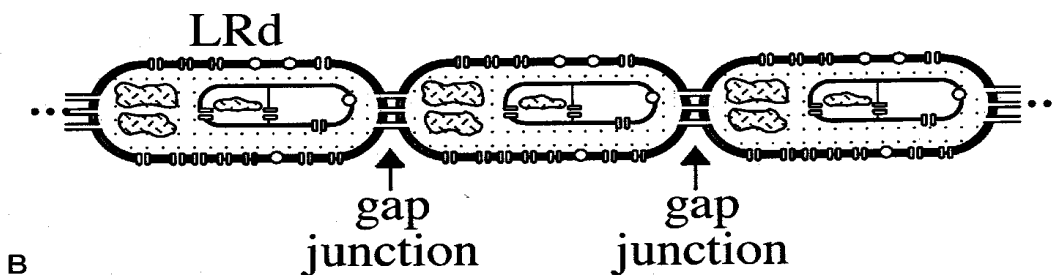
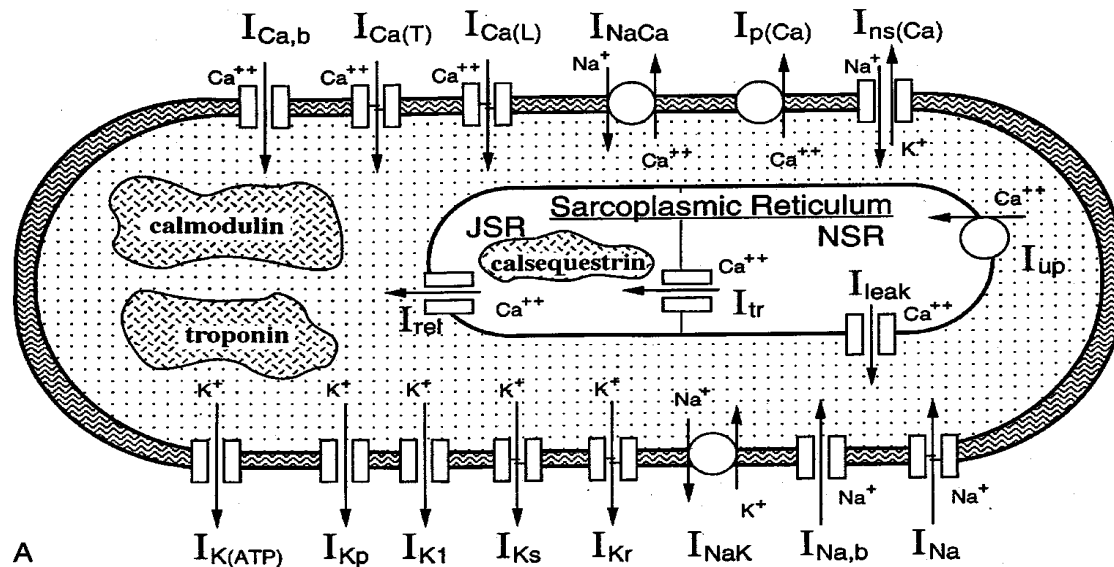
A.



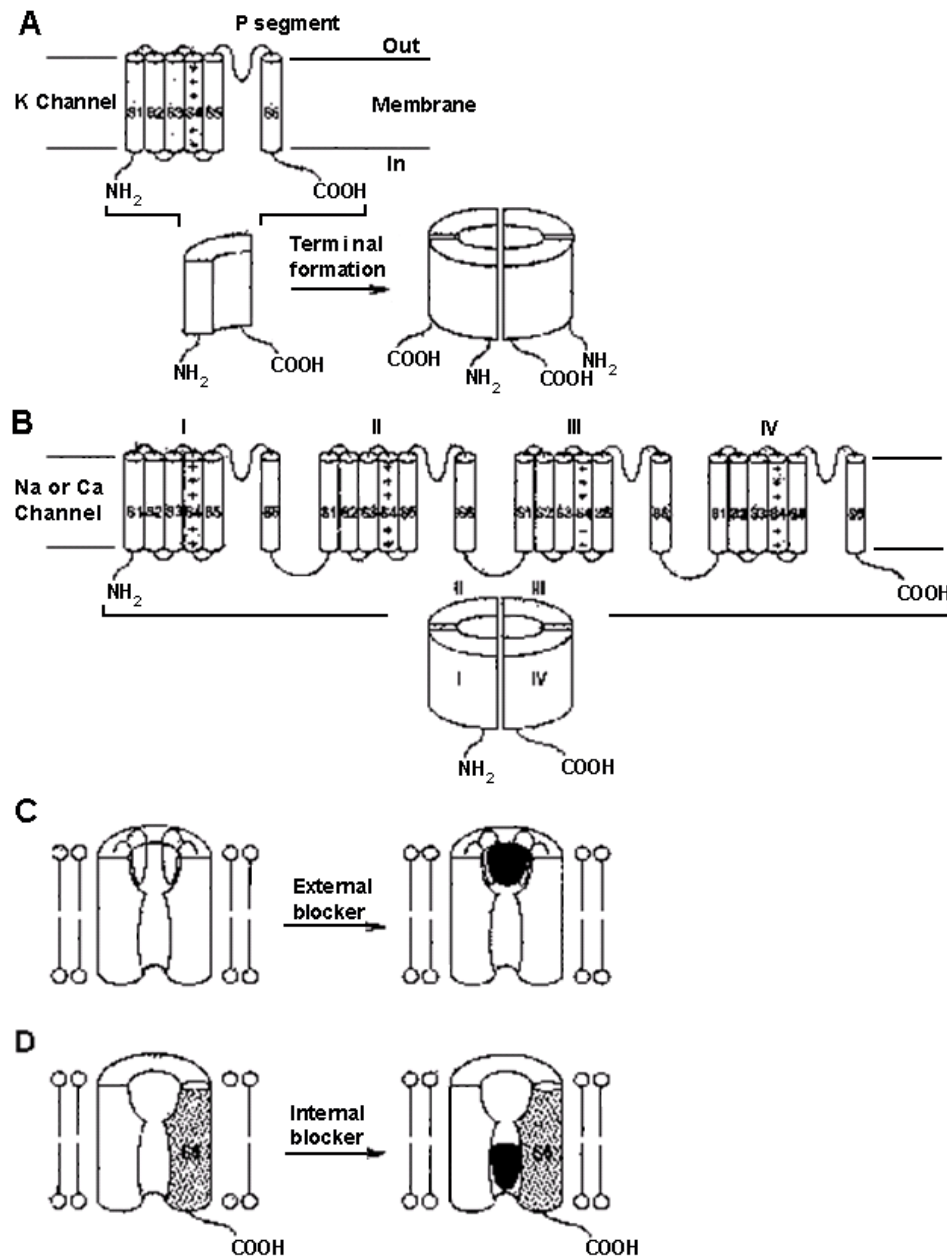
B.



Модель кардиомиоцита (Руди,2002)



Потенциал-управляемые катионные каналы и места связывания в них веществ

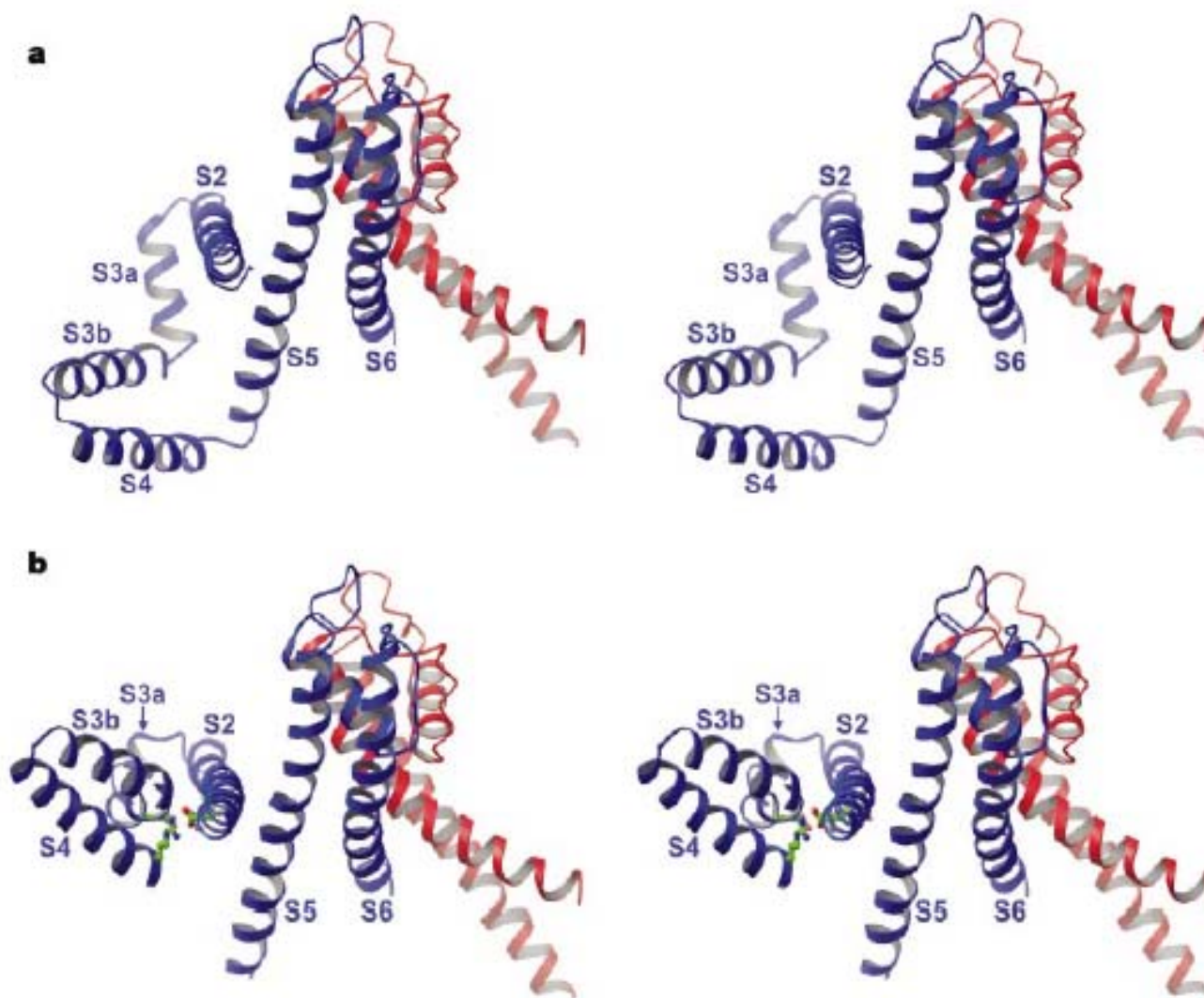


А. На верхней части рисунка – линейная структура α -субъединицы калиевого канала.

Каждая α -субъединица состоит из 6 трансмембранных сегментов. Четвертый сегмент (S4) содержит положительно заряженный аргинин и лизин, которые формируют потенциал-чувствительный сенсор.

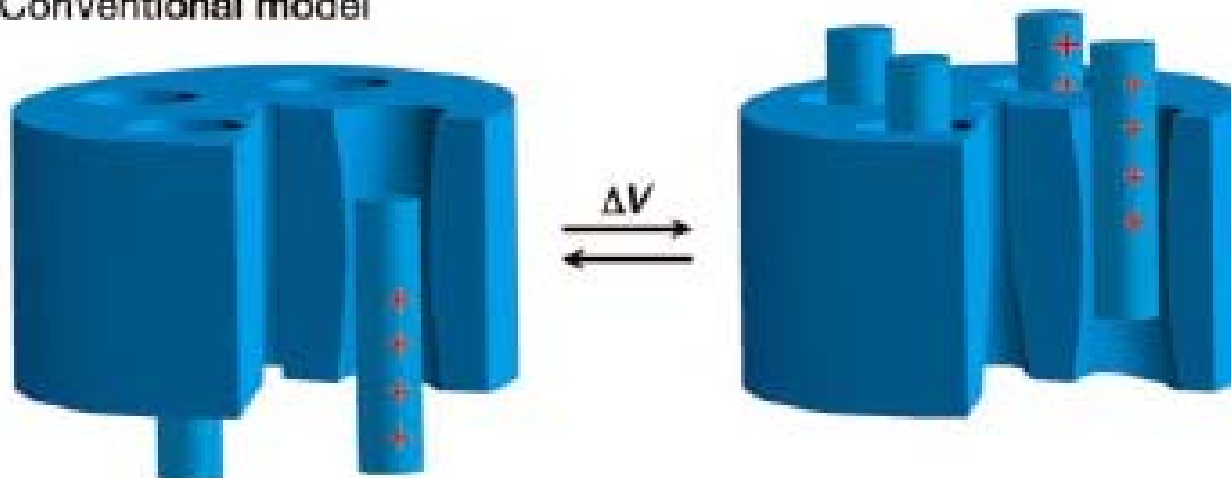
Петля белка между S5 и S6 (P-петля) глубоко погружена в сторону мембраны и формирует пору. Четыре таких α -субъединицы формируют функциональный канал в форме тетрамера.

Конформационные изменения домена S4 при изменении потенциала (b) по сравнению с покоем (a)

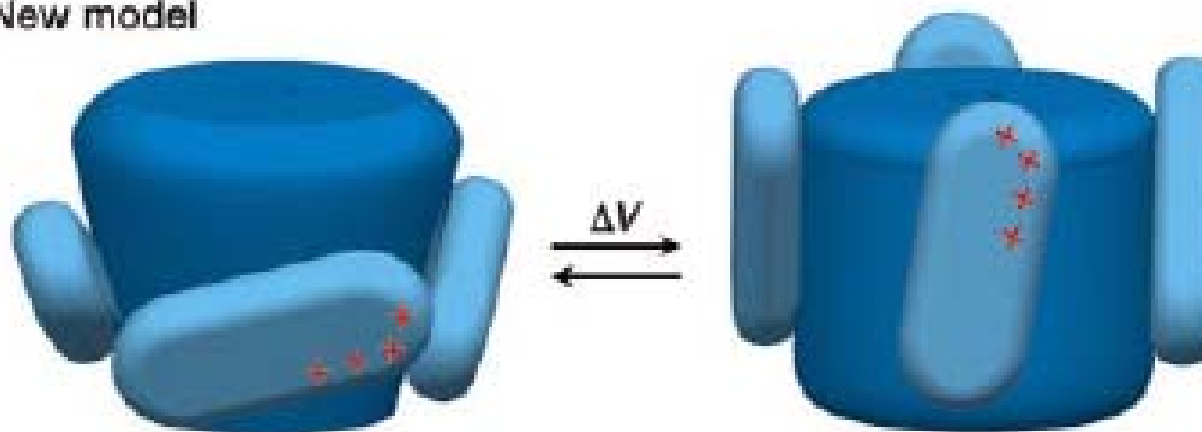


Принятая (a) и новая модель (b) потенциал-чувствительного ионного канала.

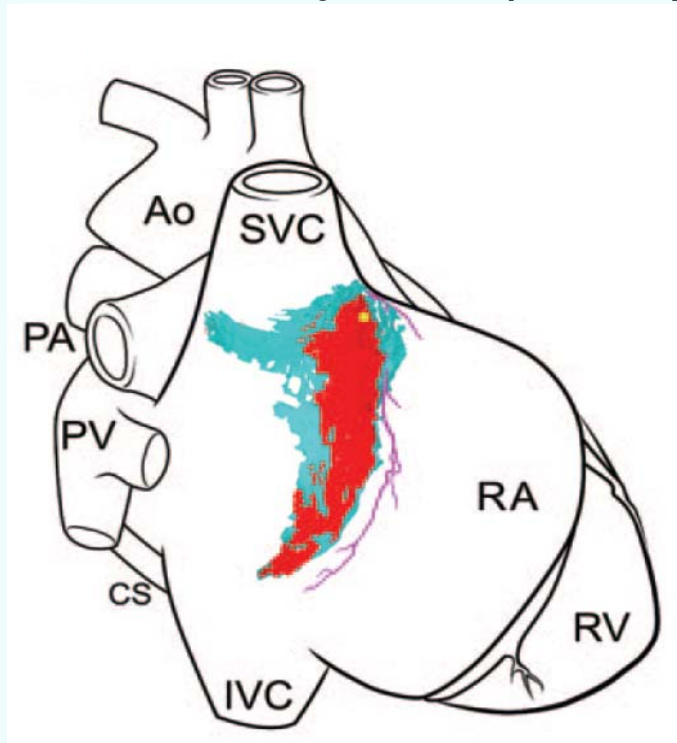
a Conventional model



b New model



Расположение и строение синоатриального узла (САУ) млекопитающих



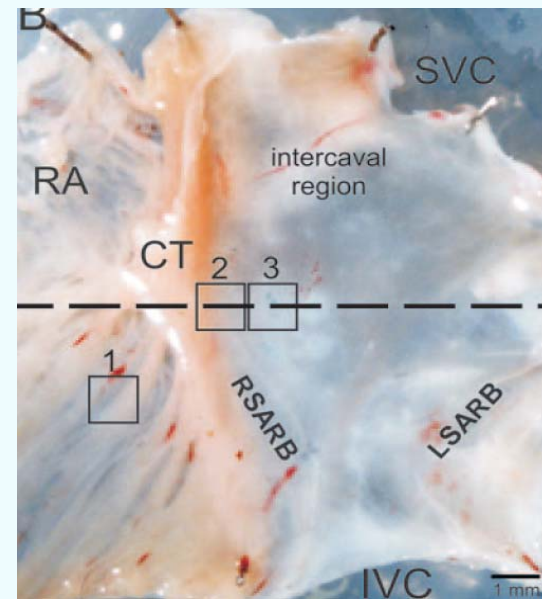
Положение САУ в сердце кролика (вид сверху справа) – в правом предсердии между верхней и нижней полыми венами

(Из Dobrzynski et al., 2005)



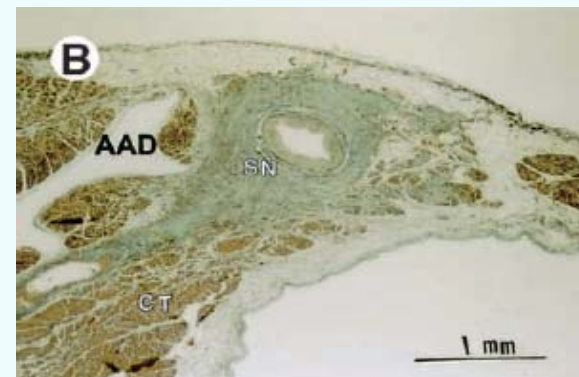
Поперечный разрез САУ кролика

(Из Dobrzynski et al., 2005)



Вид препарата САУ кролика с эндокардиальной стороны

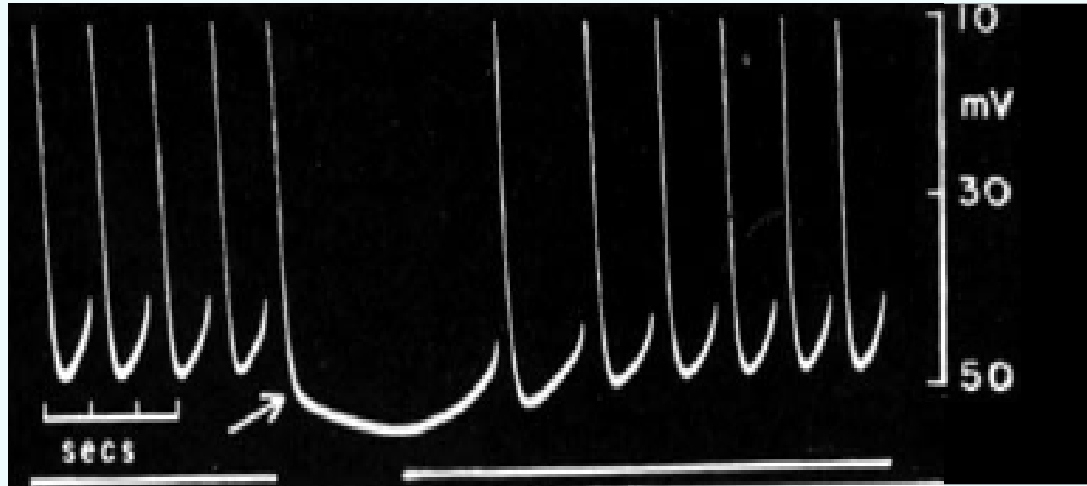
(Из Dobrzynski et al., 2005)



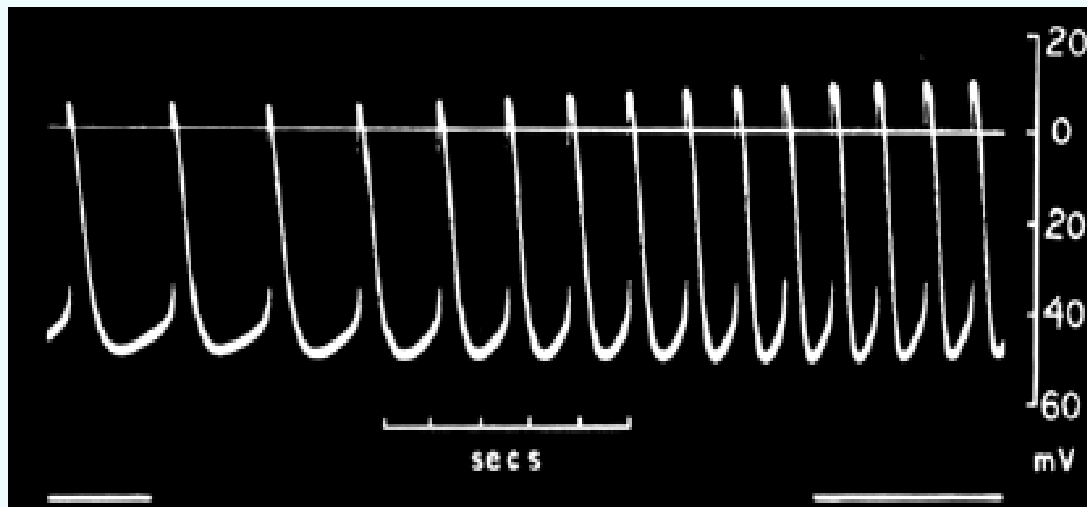
Поперечный разрез области САУ человека

(Из Dobrzynski et al., 2005)

Классические механизмы модуляции синусного ритма: изменение мембранного потенциала и скорости диастолической деполяризации

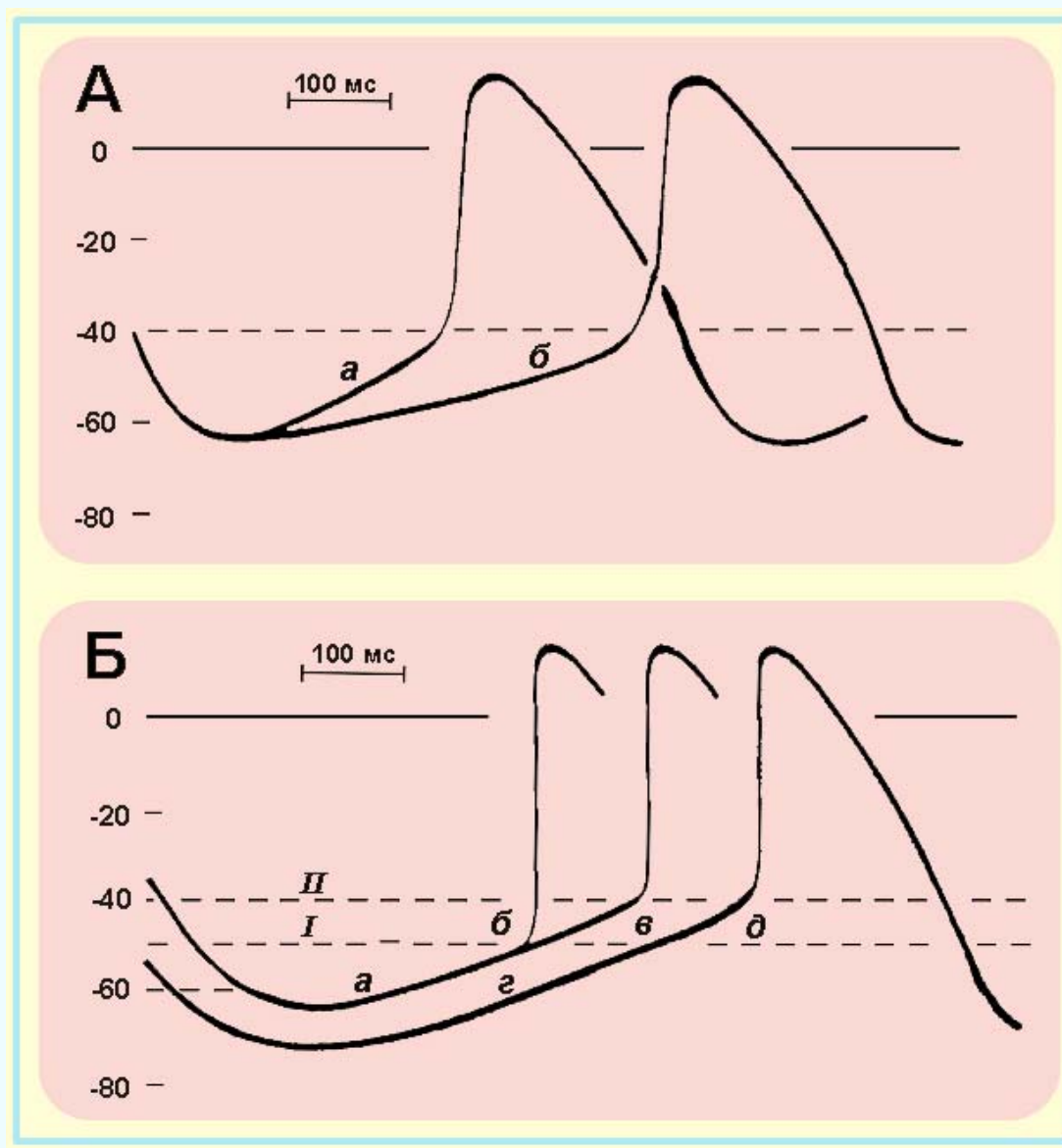


Стимуляция вагуса вызывает гиперполяризацию и уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации (МДД) в волокнах венозного синуса лягушки.



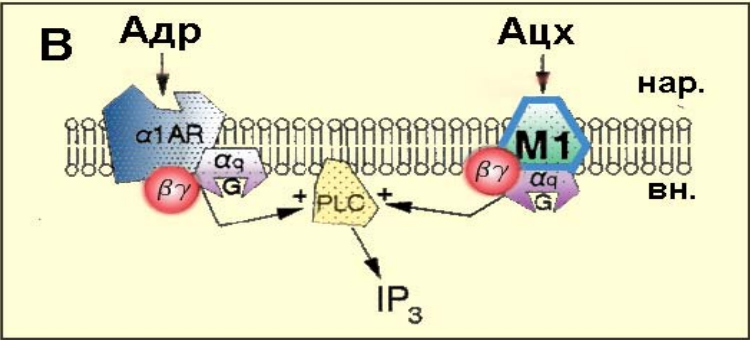
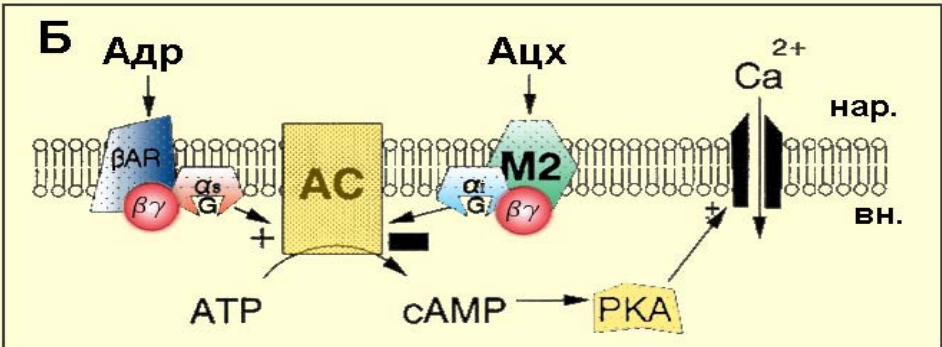
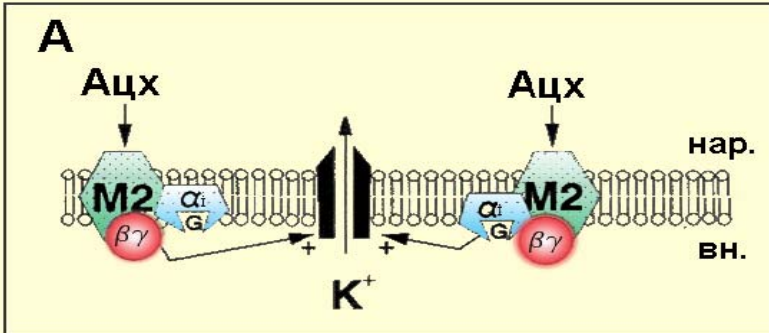
Симпатическая стимуляция вызывает увеличение скорости МДД в волокнах венозного синуса лягушки.

Изменение ритма клетки синусового узла при изменении диастолической деполяризации (а и б на А) и изменении порогового потенциала (I и II на Б) и уровня, с которого начинается диастолическая деполяризация – а и г на Б)



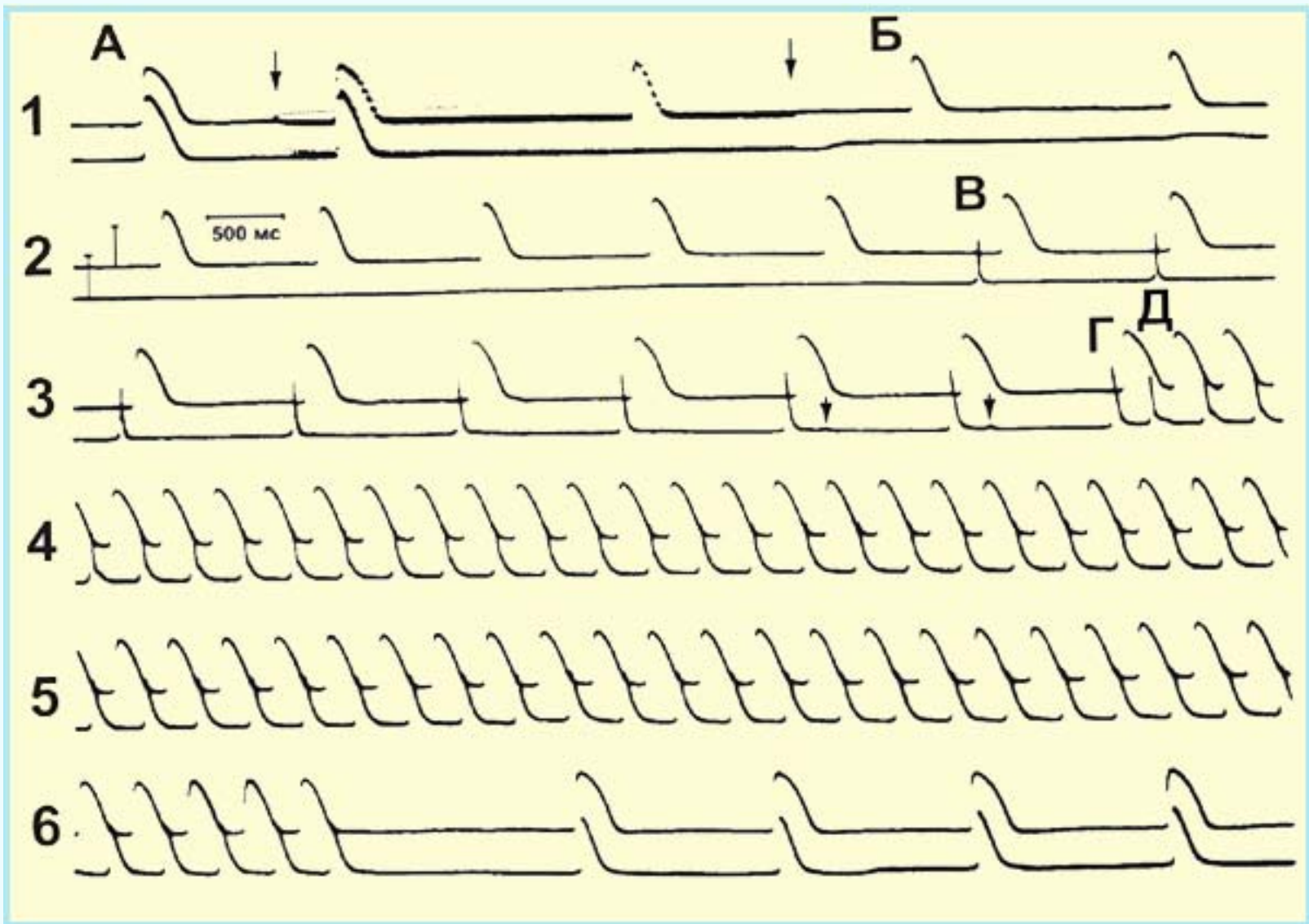
Гффман, Крейнфилд.
Электрофизиология
сердца. М. ИЛ, 1962

Внутриклеточное взаимодействие ацетилхолина и норадрепинефрина



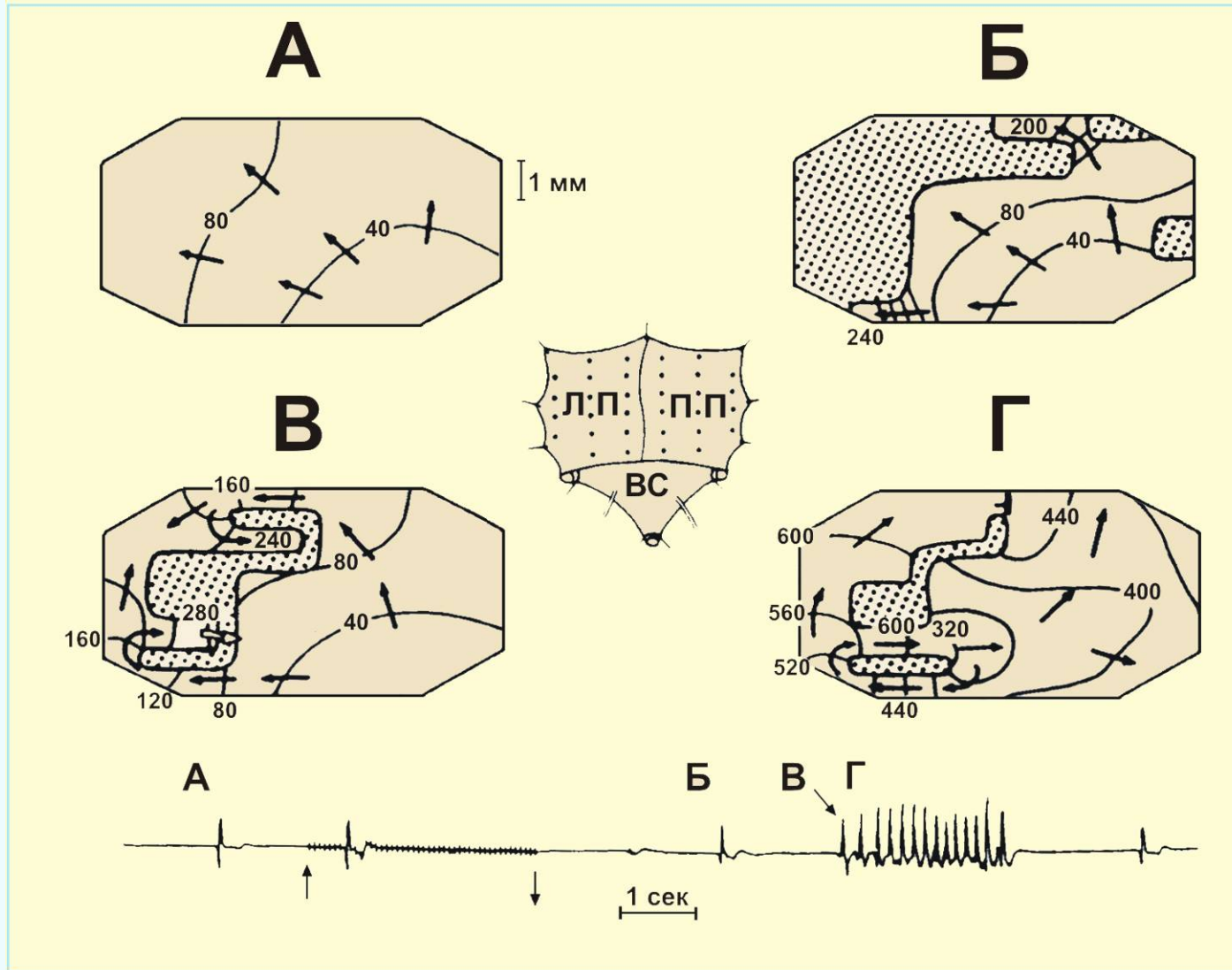
• Harzell H.C., Katz A.M. Regulation of cardiac ion channels and transporters. In book Foundation of cardiac arrhythmias. Ed's Spooner P M, Rosen M R. 2001. NY Marcel Dekker, Inc.

Одновременная регистрация потенциалов действия(ПД) в двух пунктах предсердий лягушки (*Rana temporaria*) до, во время и после раздражения блуждающих нервов. 1-6 непрерывные регистрации. Стрелками на 1 указан период раздражения нервов- 20 Гц, 3 с.



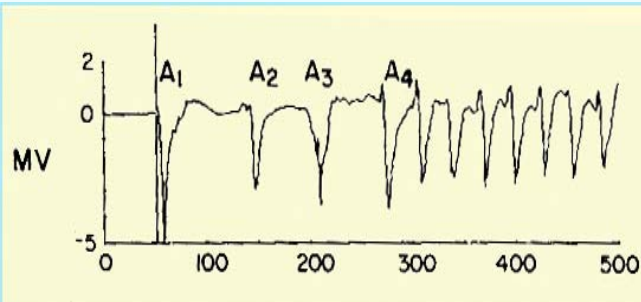
Калибровки
на 2:
потенциала:
50мВ;
времени:
500 мс

Картирование распространения возбуждения в предсердиях лягушки до (А) и после (Б,В и Г) раздражения блуждающих нервов. В центре рисунка – схема препарата (ЛП и ПП – левое и правое предсердие, ВС – ваго-симпатические стволы) Нижняя запись – электрограммы. А,Б.В и Г- карты изохрон возбуждения соответствующих электрограмм.

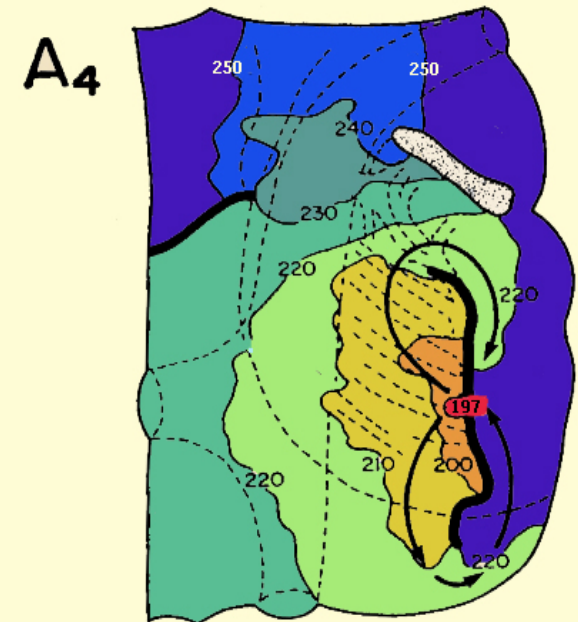
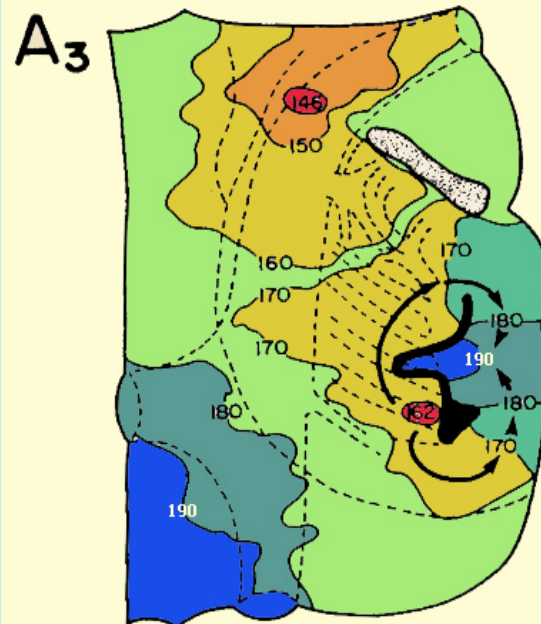
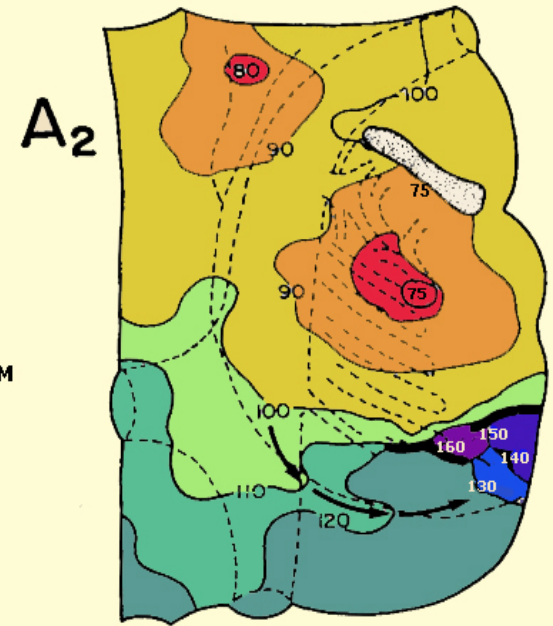
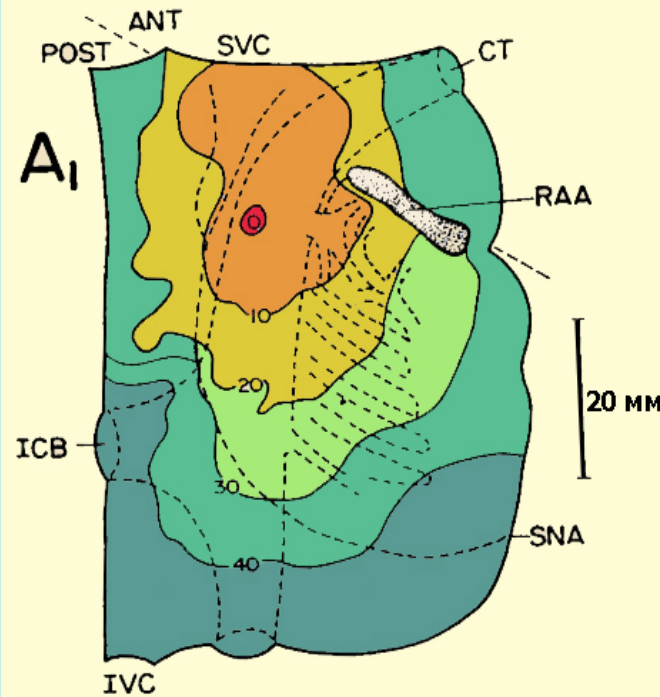


Картирование правого предсердия собаки при действии ацетилхолина, (10^{-4} М).

Электрограммы первых четырех волн возбуждения в пароксизме спонтанной аритмии.



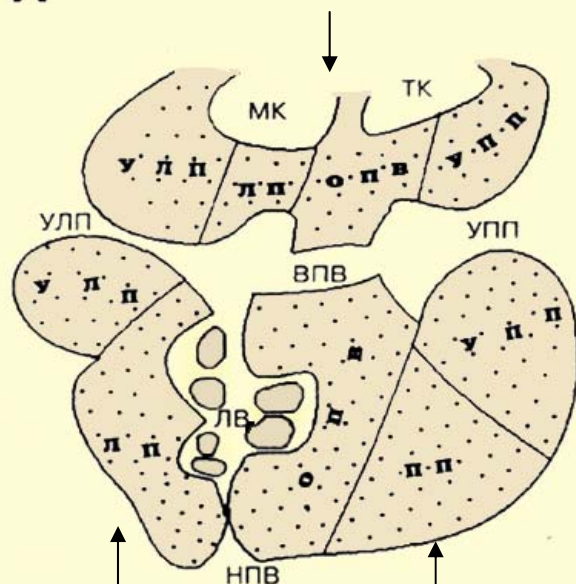
Волна A1 – начинается (0 точка) в области близкой к нормальному водителя ритма. A2 – начинается бифокально, A3 – фокальная активность сверху иначало циркуляции снизу, A4 – циркуляция в виде фигуры 8. Явной невозбудимости под действием АЦХ здесь не вывлено.



Хронотопография возбуждения в трех отделах сердца собаки (А) в контроле (Б,В, Д) и после раздражения блуждающих нервов, вызвавших мерцательную аритмию (Г и Е)

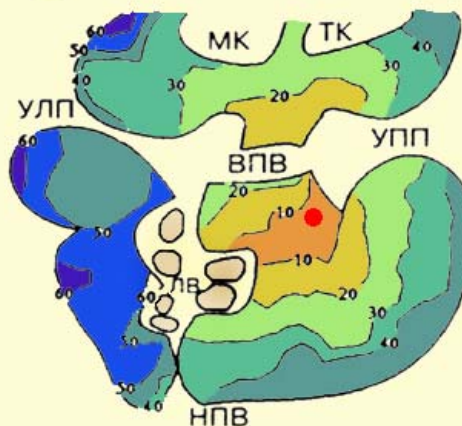
ФД

А Фронтальная часть предсердий

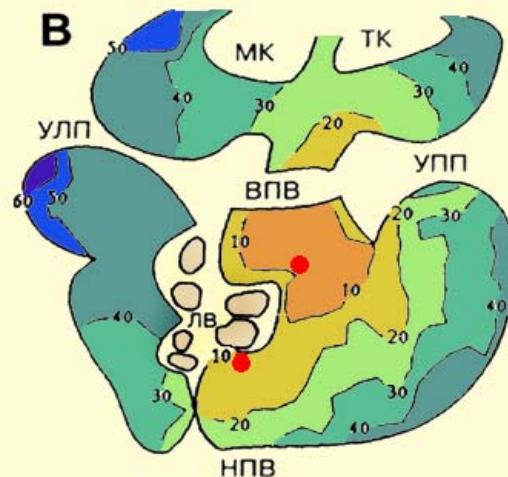


Правое предсердия Левое

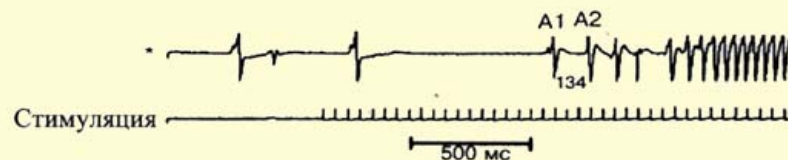
Б



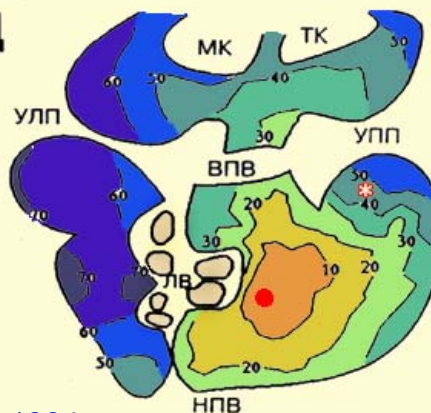
В



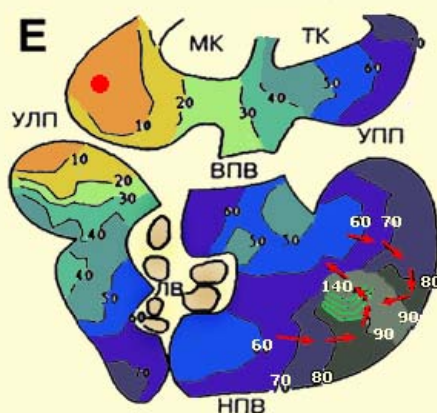
Г



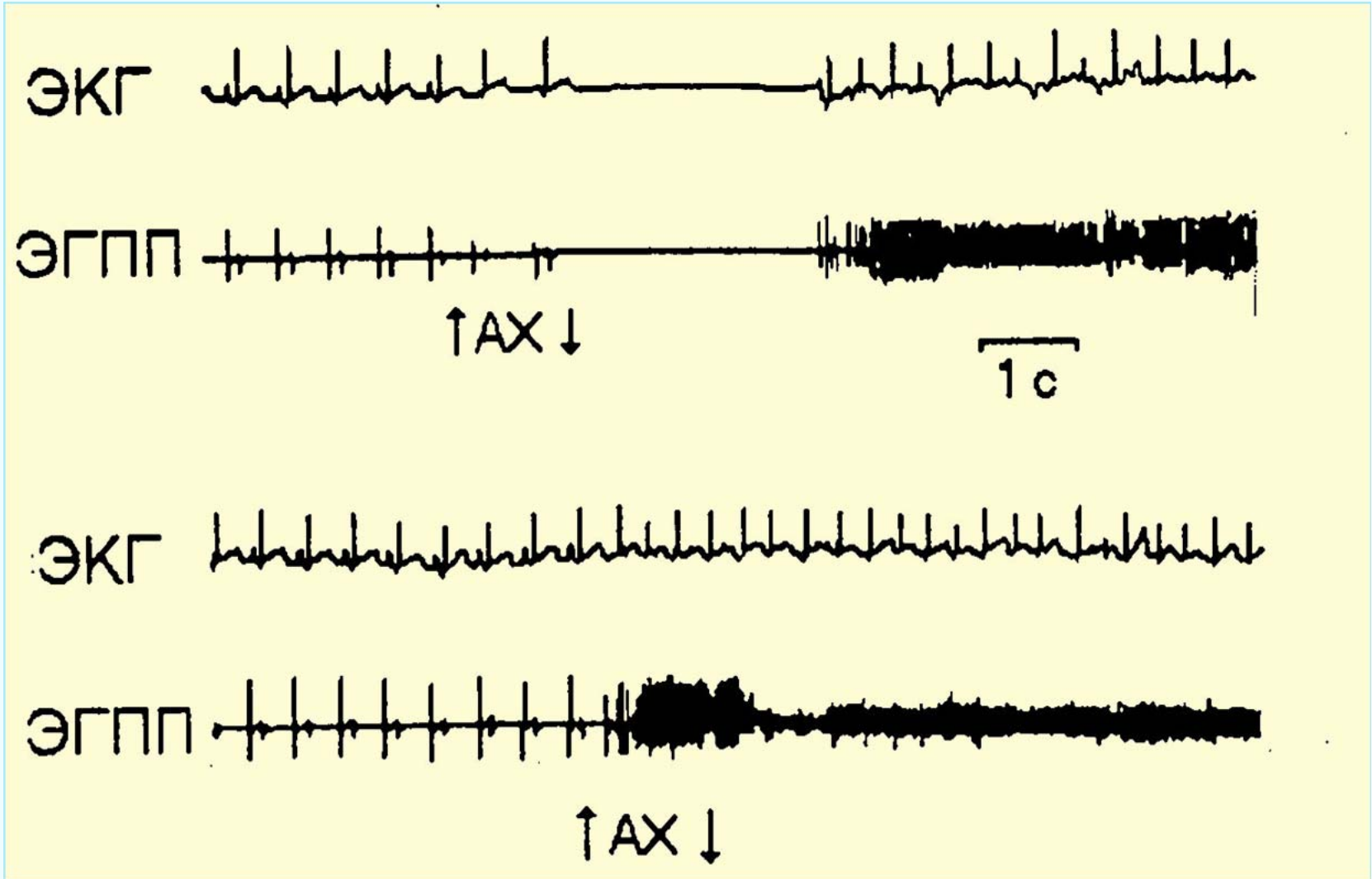
Д



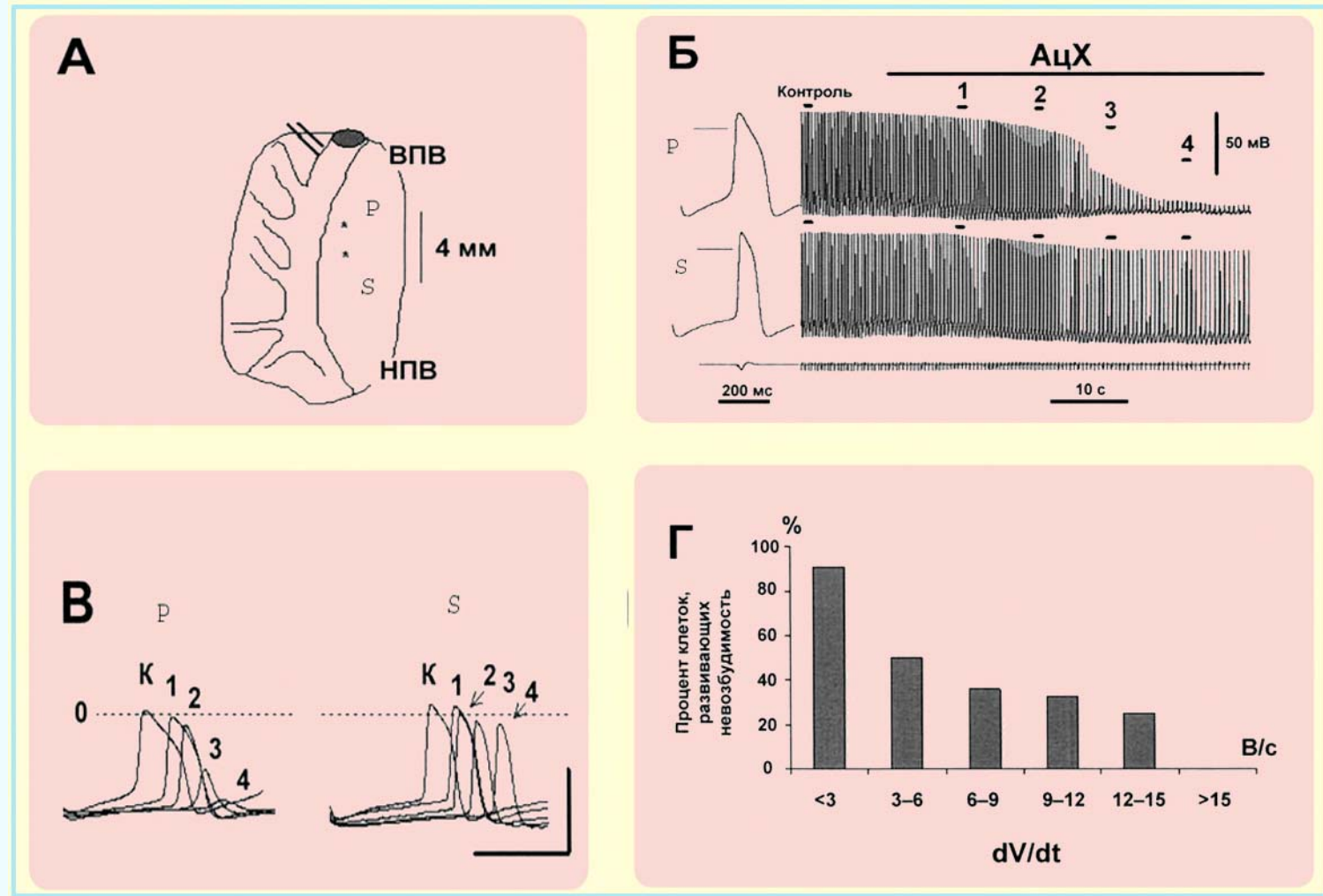
Е



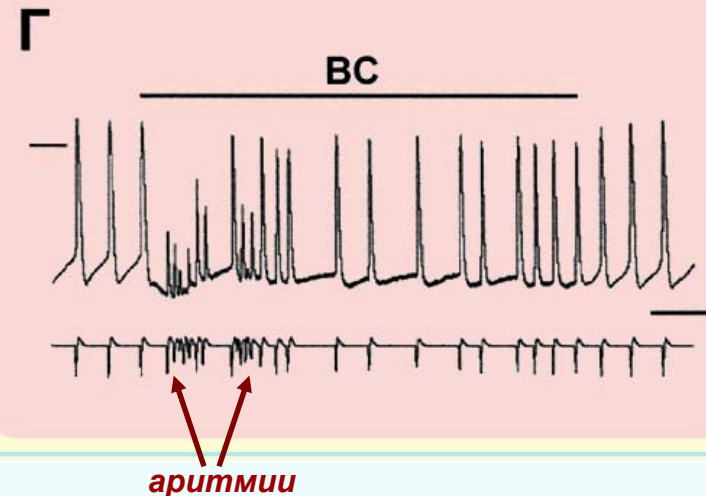
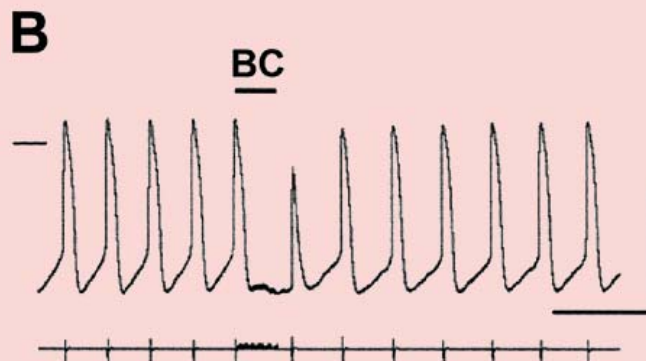
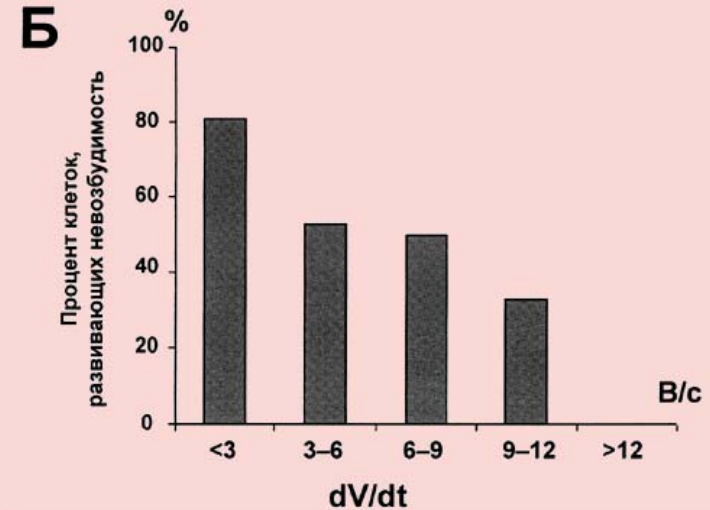
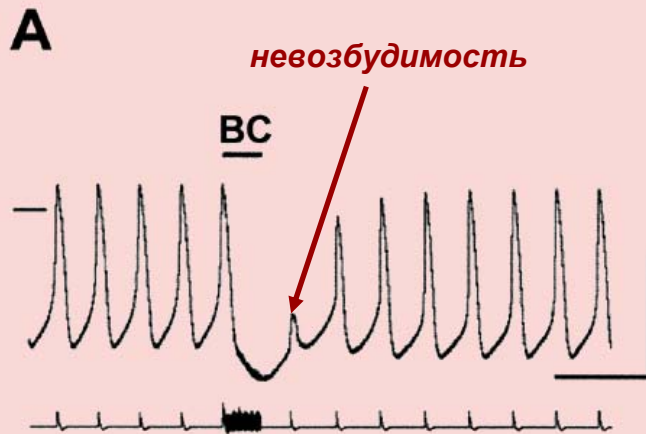
Введение ацтилхолина (АЦХ) в артерию синусового узла собаки приводит к мерцанию-трепетанию предсердий с предшествующей паузой (сверху) и без нее (снизу). ЭКГ-электрокардиограмма; ЭГПП-электрограмма правого предсердия.



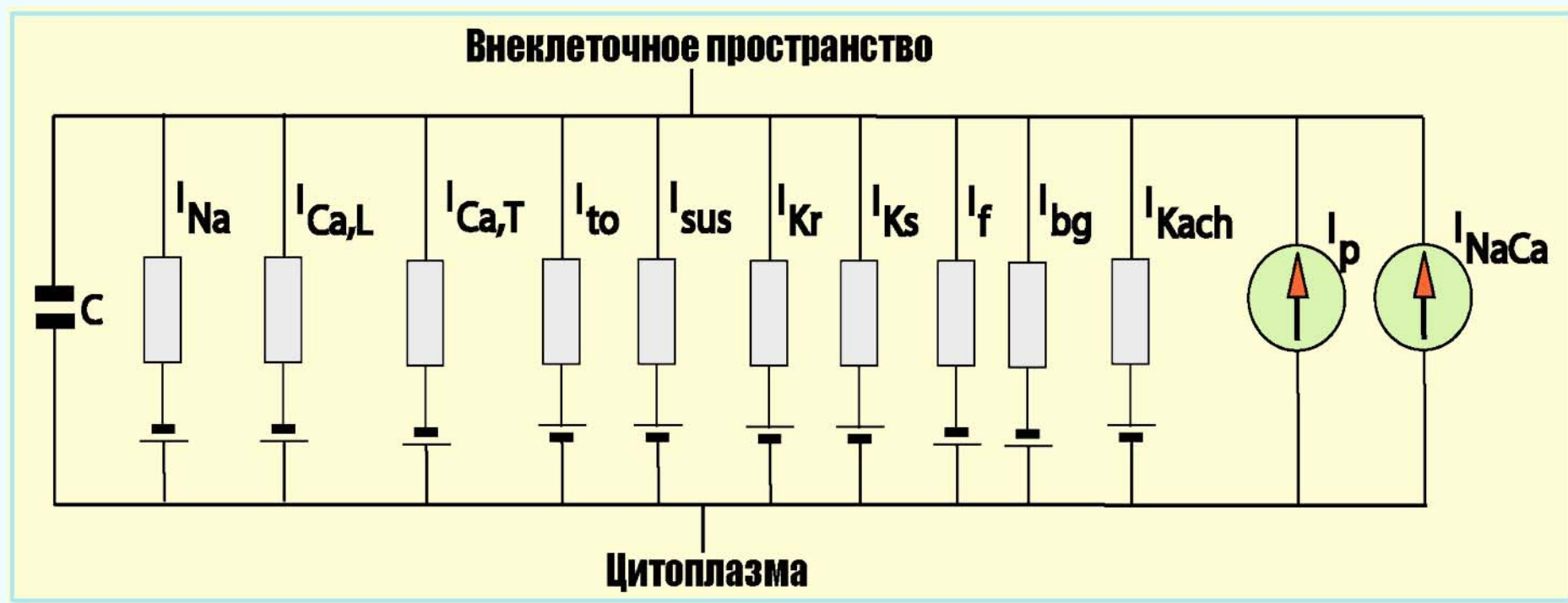
В изолированном предсердии кролика (А) в истинных водителях ритма (Р) АЦХ вызывает невозбудимость (Б, В), в латентных водителях (S) невозбудимости нет. Вероятность развития невозбудимости уменьшается от 90% до 0 с уменьшением скорости нарастания фронта потенциала действия (Г).



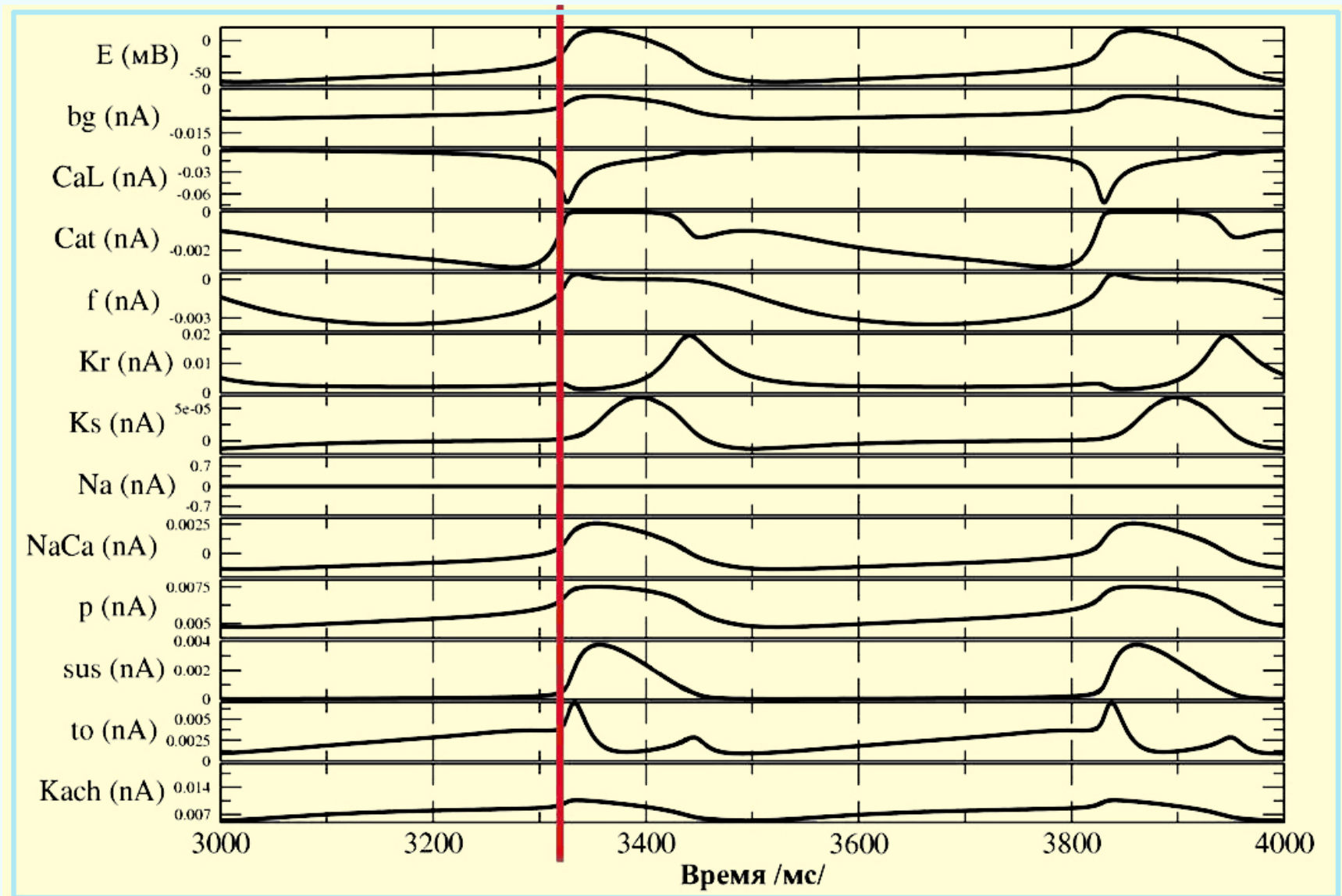
Подпороговое раздражение нервов вызовет невозбудимость в клетках истинных водителей ритма (А) с $dV/dT < 3$ В/с. В латентных водителях ритма($dV/dT > 12$ В/с) невозбудимости нет (В). Раздражение нервов приводит к аритмиям (Г).



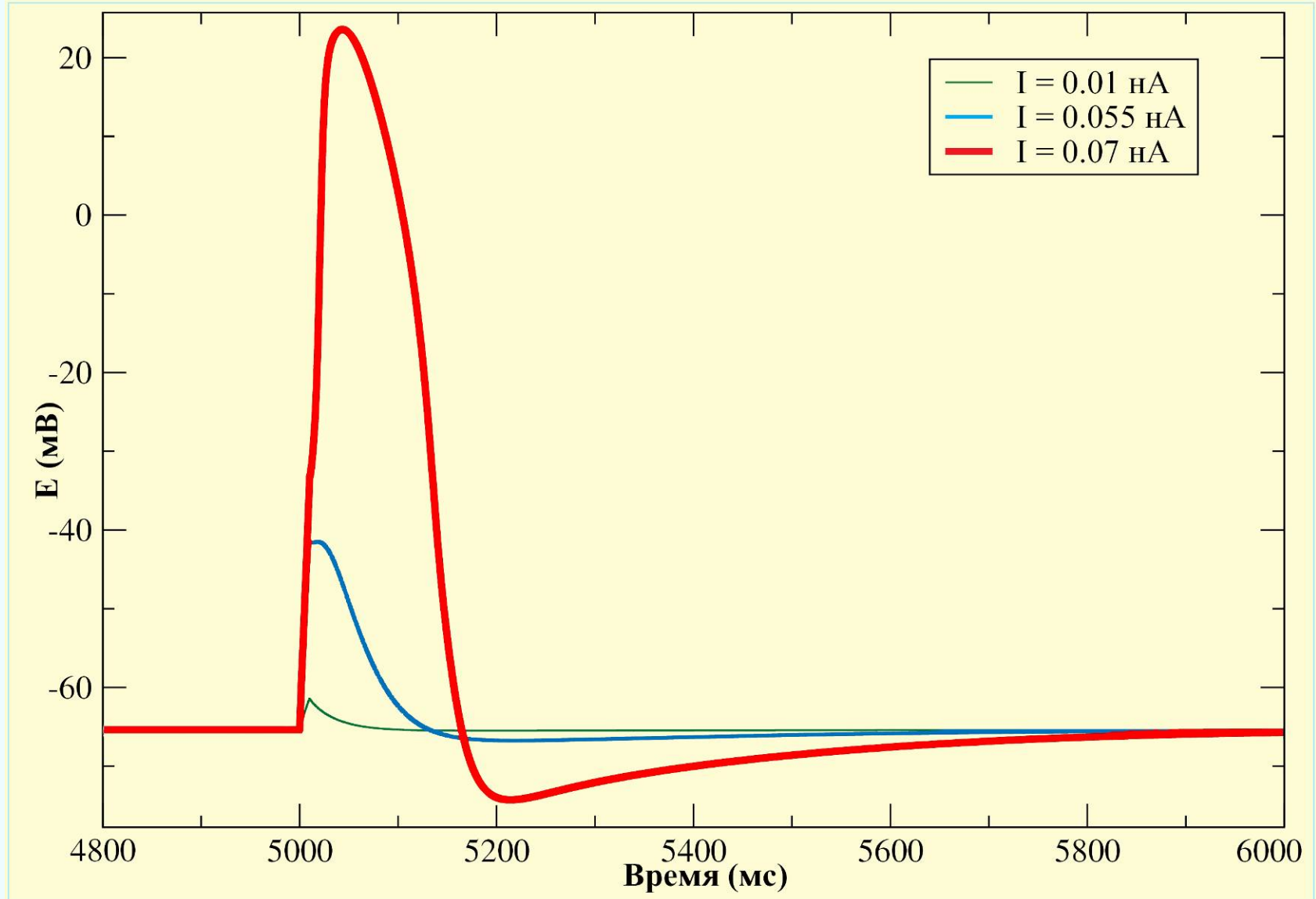
Электрическая эквивалентная схема клеточной мембраны миокардиального волокна. Ионные токи моделируются соответствующими RC цепочками.



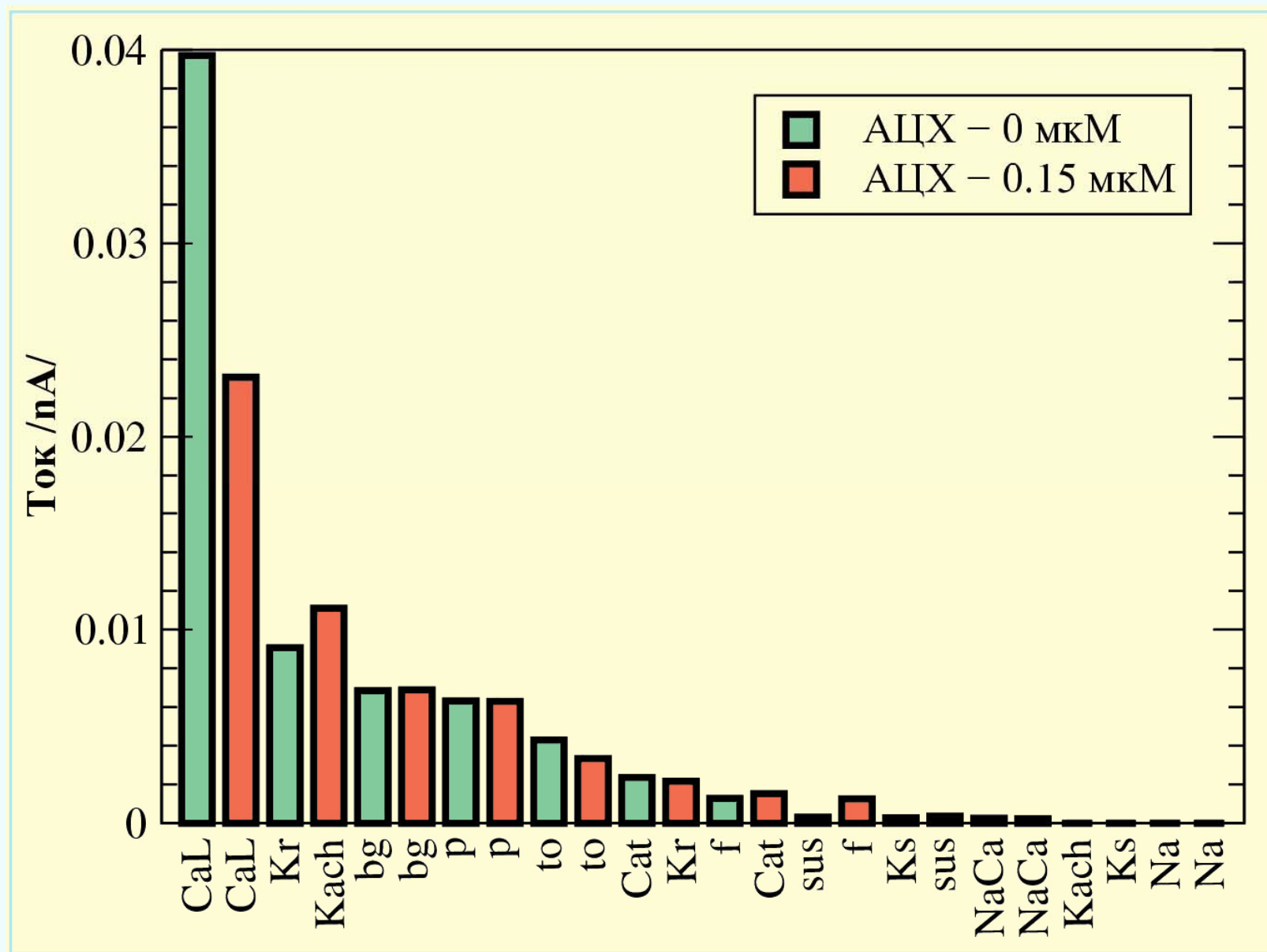
Электрическая активность и ионные токи центральной части сино-атриального узла;
расчеты проведены на основании модели опубликованной в Am. J. Physiol: 279:H397 – H421, 2000.



Активность клетки центральной части синусового узла при действии АЦХ (0,15 μM) и разной интенсивности раздражения.



Максимальное значение токов в центральной клетке С-А узла при 0 и 0,15 μM ацетилхолина



Миграция водителя ритма и невозбудимость в сино-атриальном узле кролика

Распространение спонтанного возбуждения до и после стимуляции внутрисердечных нервов (80 импульсов, 200 Гц, 0,1 мс)

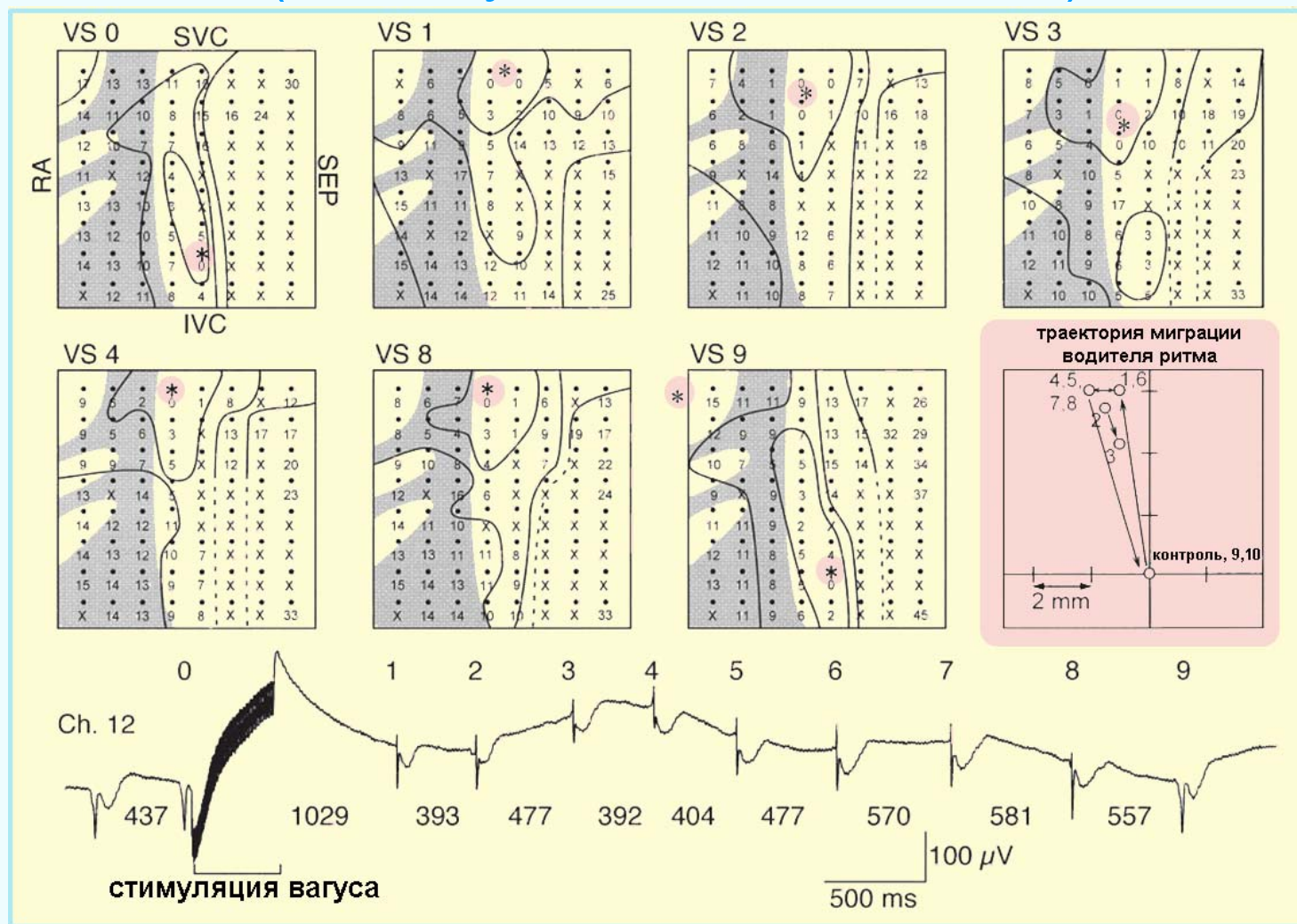
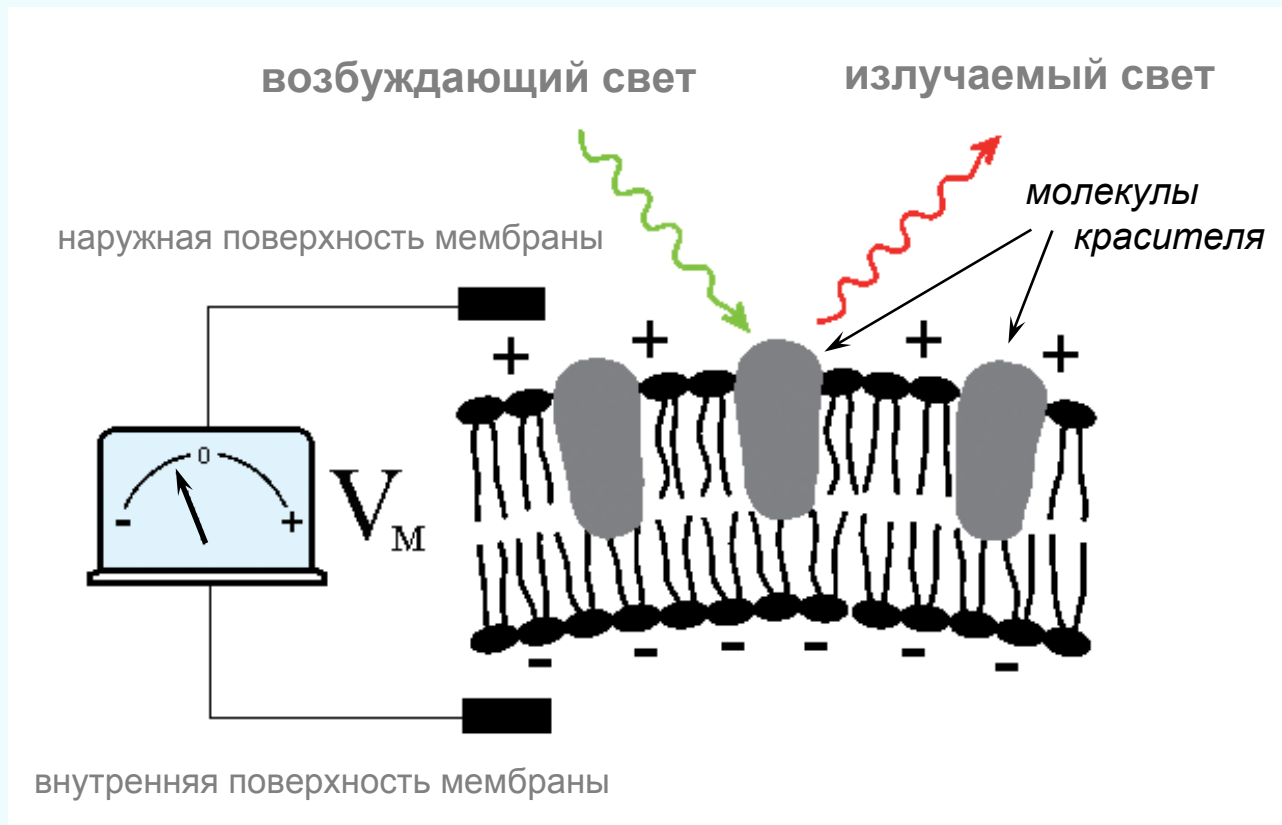


Схема работы молекулы потенциал - чувствительного красителя



Потенциал-чувствительный краситель

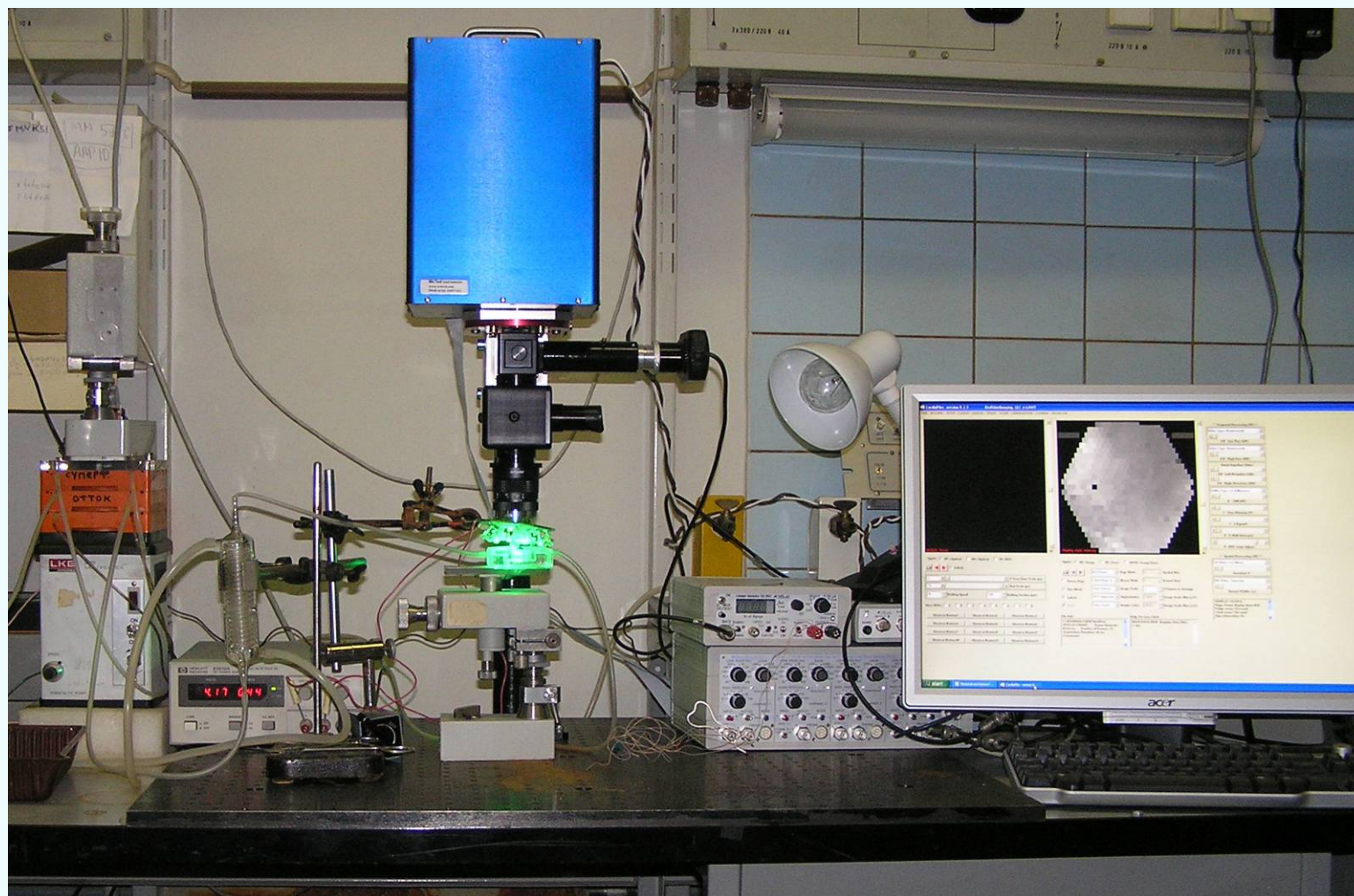
Di-4-ANEPPS

Длина волны:

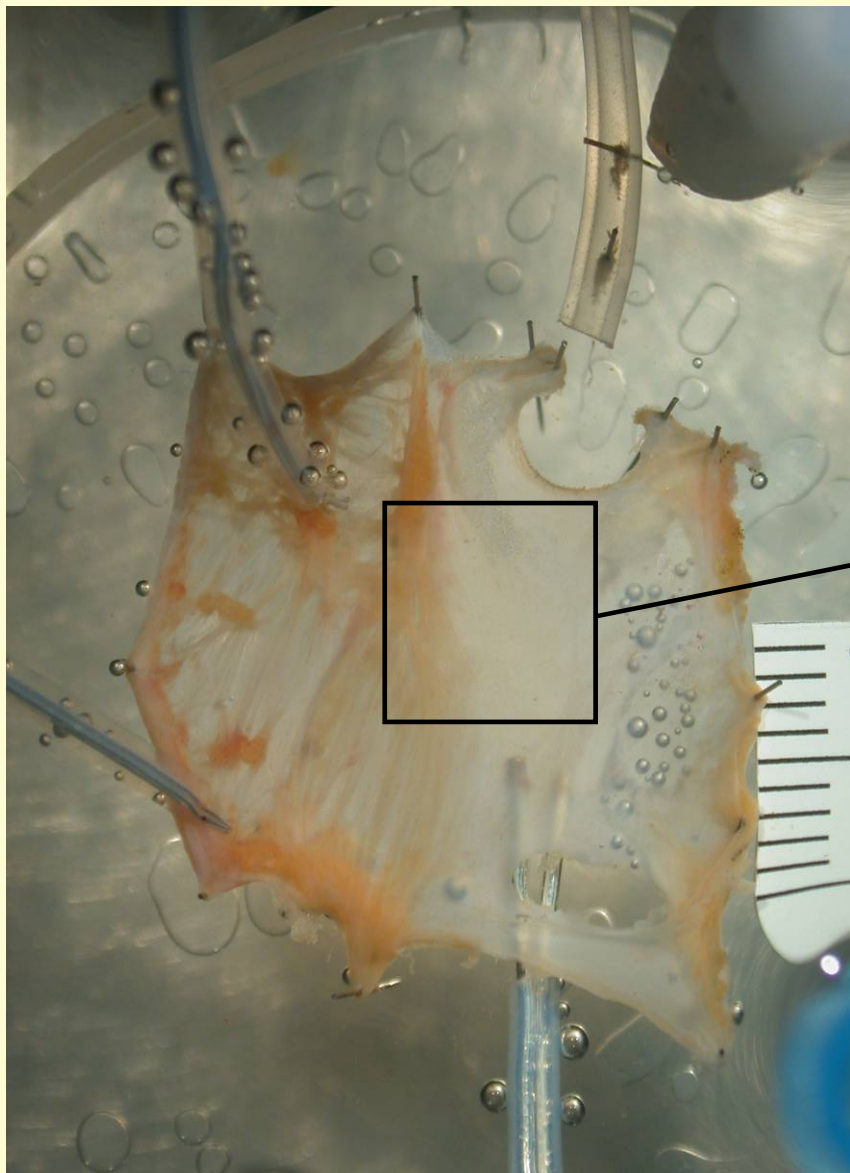
Источника - 540 нм

Эмиссии - 710 нм

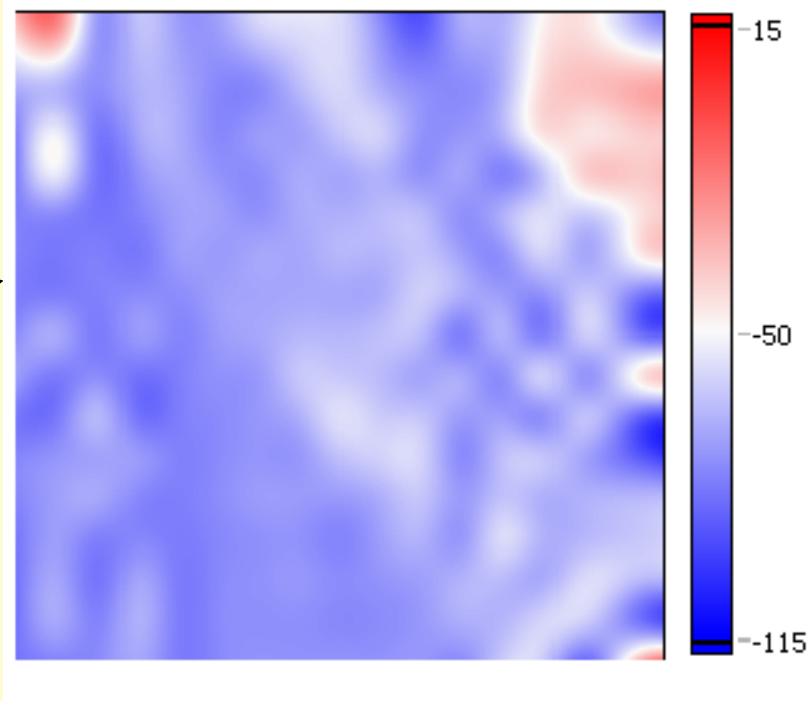
Внешний вид установки для оптического картирования.



Правое предсердие кролика с С-А узлом

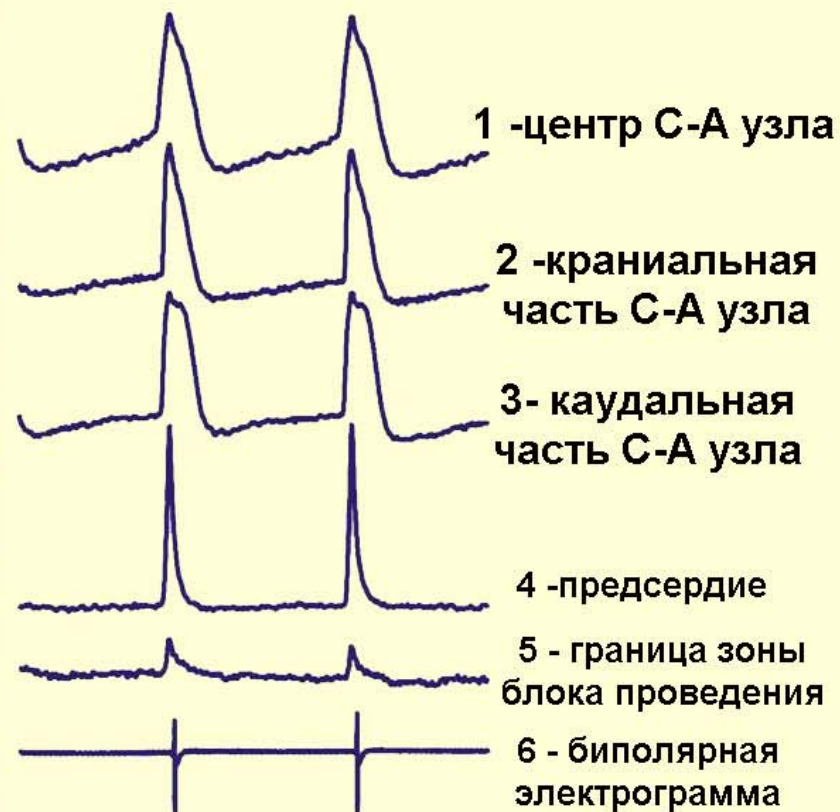
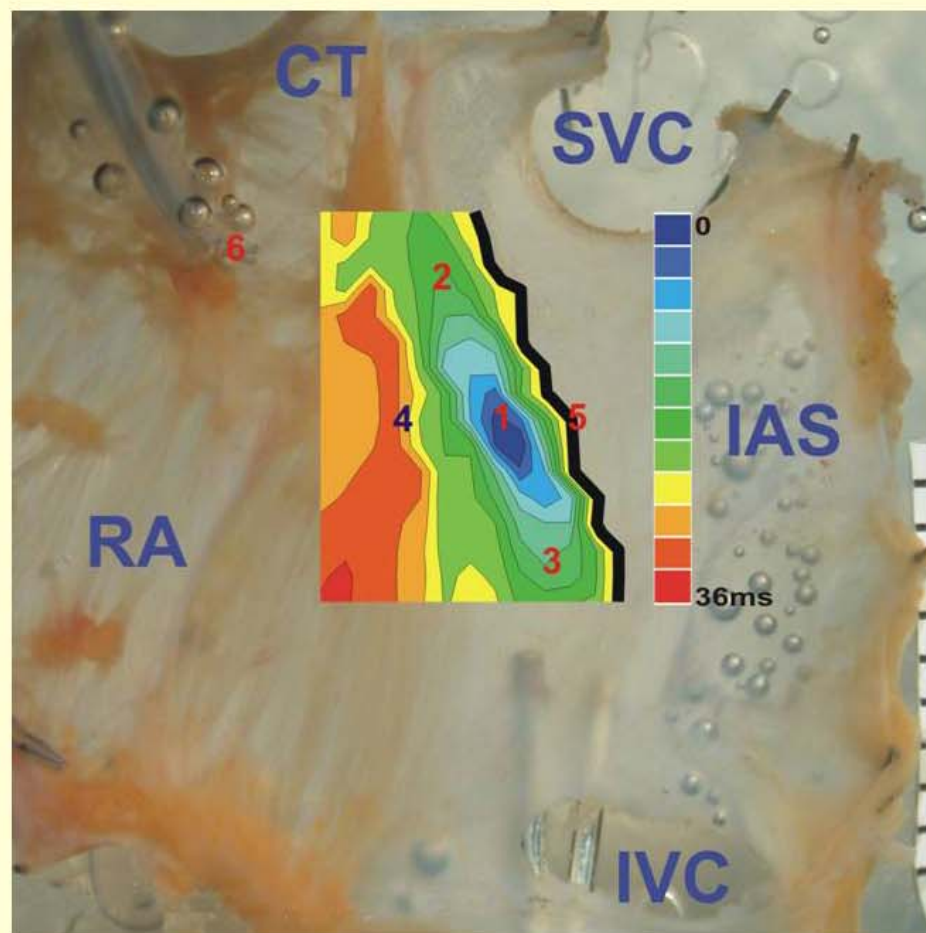


Возникновение возбуждения в С-А узле



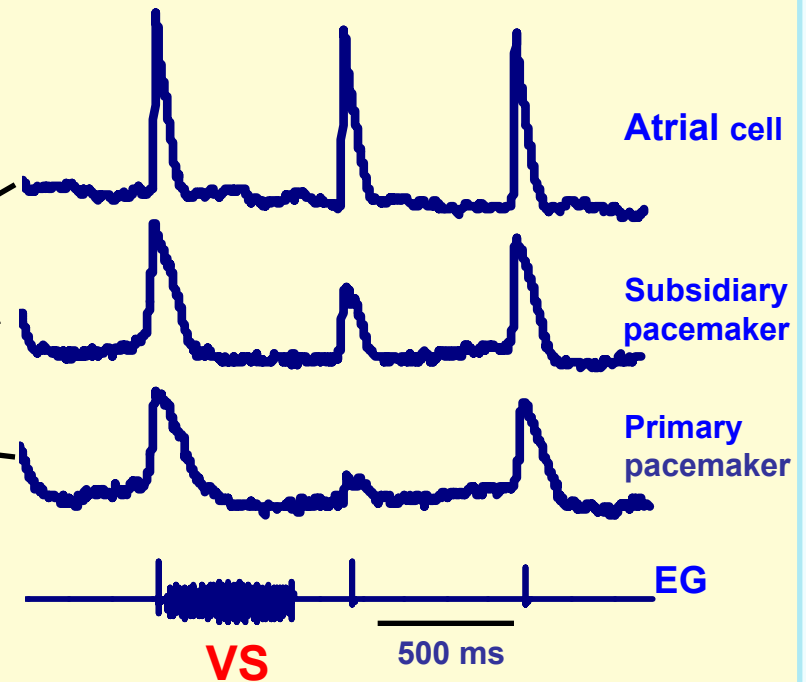
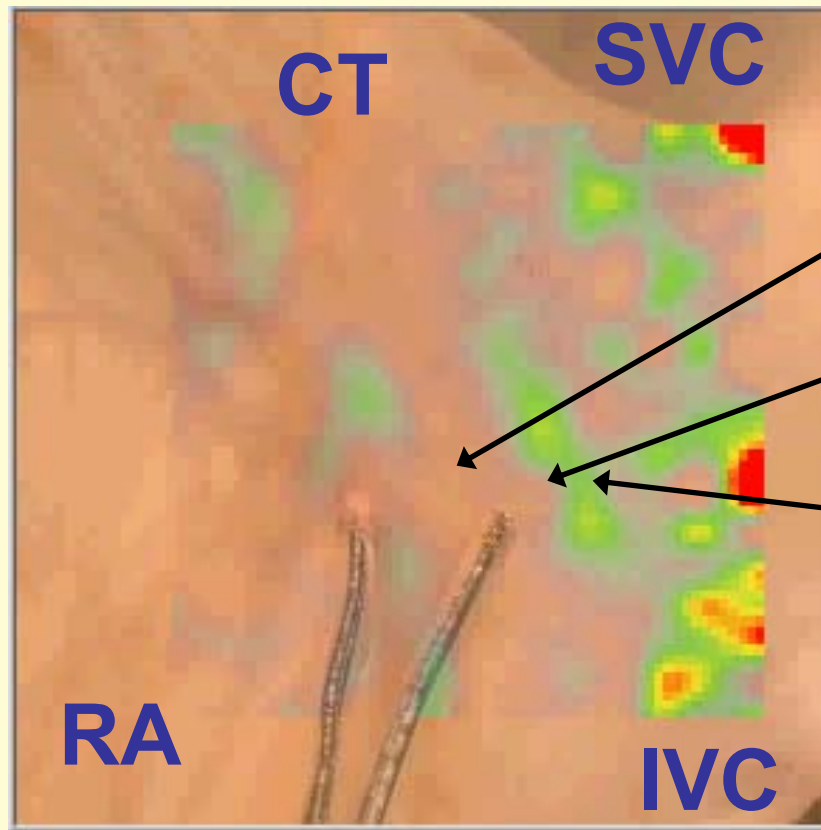
Федоров В.В., Розенштраух Л.В., Ефимов И.Р. 2005.

Карты активации центральной части С-А узла кролика (слева) и потенциалы действия в разных участках препарата (справа).



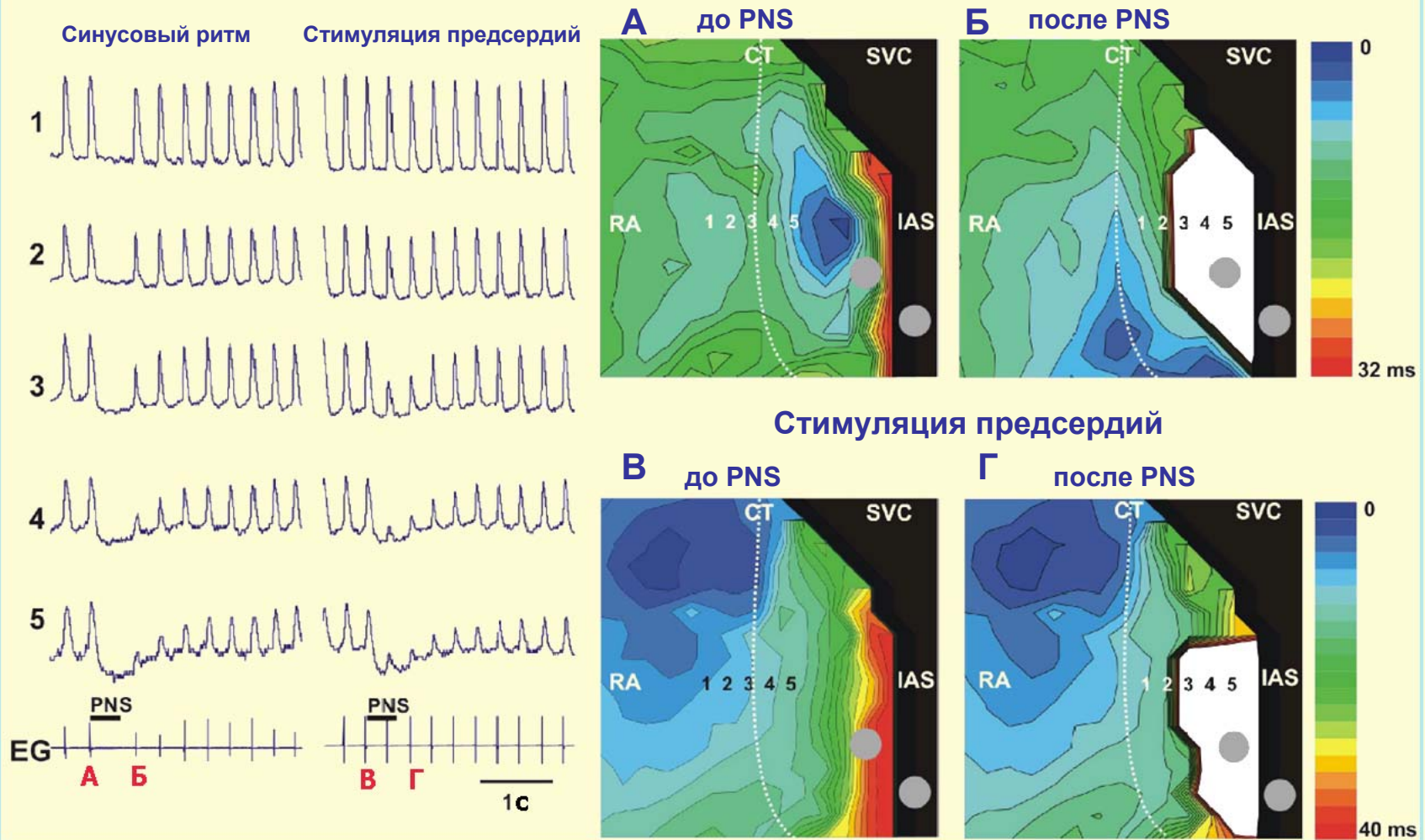
SVC, IVC – верхняя и нижняя полые вены, IAS – межпредсердная перегородка, RA – правое предсердие, CT – пограничный гребешок

Демонстрация развития зоны локальной невозбудимости при
раздражении постганглионарных холинэргических волокон
(0.1 мс., 100 Гц, 0.5 с)



Зона невозбудимости, возникающая при активации внутрисердечных нервов (PNS) при синусовом ритме (А-Б) и при стимуляции предсердий (В-Г).

Синусовый ритм



В опытах с ацетилхолином и с постганглионарной нервной стимуляцией была определена величина замедления синусного ритма, при которой происходила миграция водителя ритма. Эта величина составила в среднем:

16,5 +/- 4,0 %

**(% от длительности контрольного цикла,
которая составляла 532 +/- 29 мс; n=8)
в опытах с ацетилхолином и**

10,4 +/- 1,4 %

**в опытах со стимуляцией нервов
(длина контрольного цикла – 545 +/- 17 мс; n=7)**

Выводы:

1. Активация холинорецепторов при раздражении блуждающих нервов приводит к временной невозбудимости клеток обладающих диастолической деполяризацией и скоростью нарастания переднего фронта менее 3 В/с.
2. Невозбудимость обусловлена подавлением кальциевых входящих токов и усилением калиевых токов выходящего направления, активируемых ацетилхолином.
3. Зоны временной невозбудимости могут вызывать циркуляцию волны возбуждения, которая обуславливает возникновение мерцания и трепетания предсердий – самой распространенной формы аритмий сердца.
4. Функциональная невозбудимость в центральной части синусового узла приводит к миграции водителя ритма и вызывает изменения хронографии возбуждения сердца.

**Влияния раздражения блуждающих нервов (перерыв нижней линии)
на трансмембранные потенциалы действия предсердия лягушки.
Ответы предсердий на их прямую стимуляцию демонстрируют
невозбудимость на первые четыре стимула (стимулы указаны
штрихами сверху регистрации потенциалов действия)**

