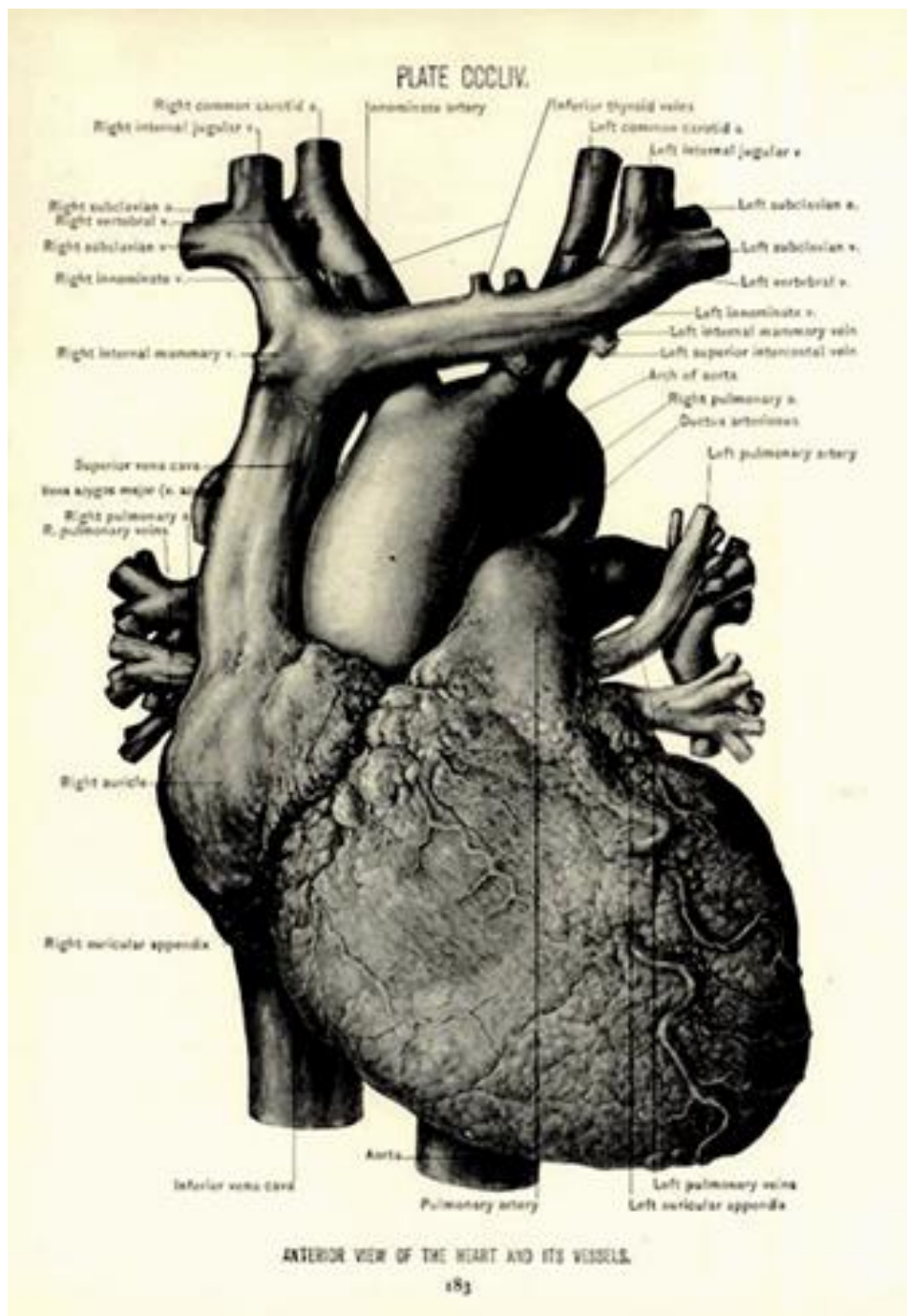


Проводящая система сердца. Физиологические свойства сердечной мышцы

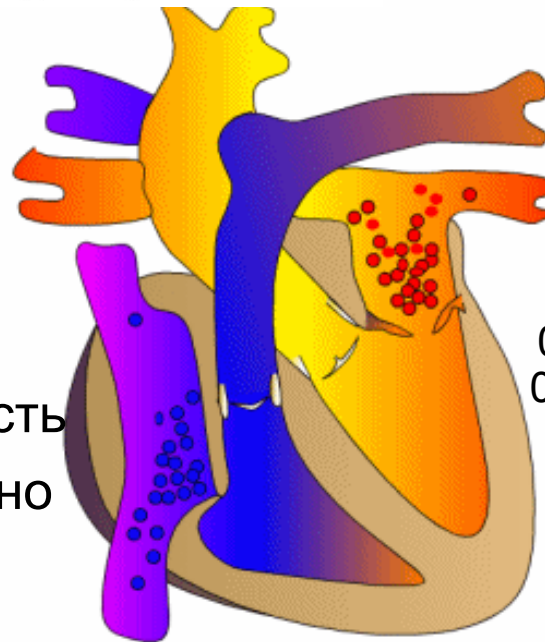
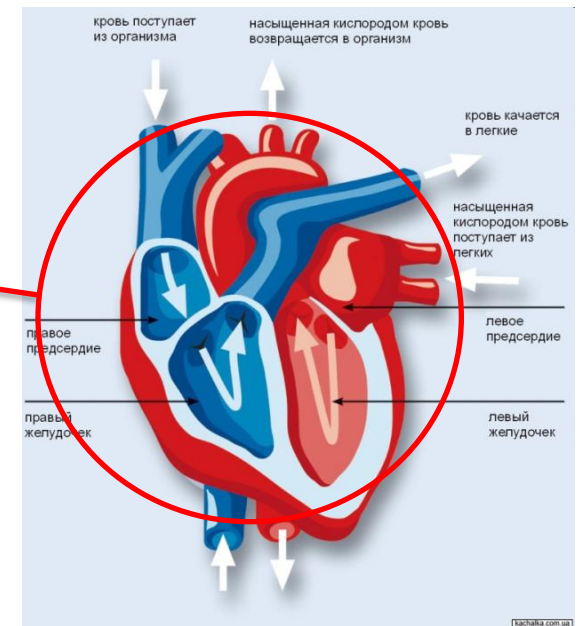
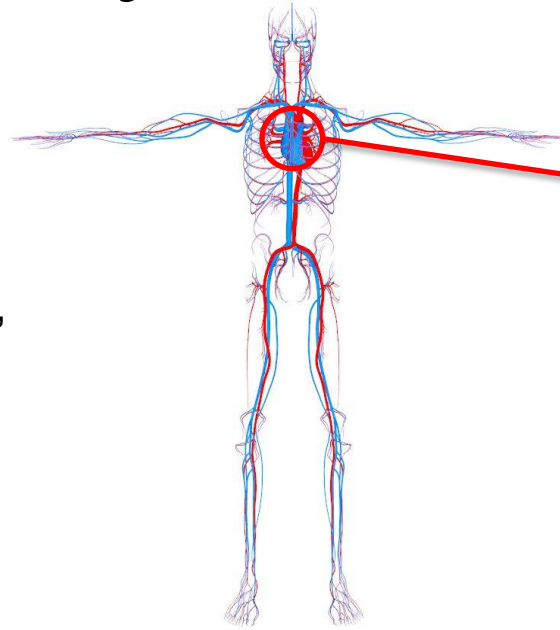


Сердечно-сосудистая система

Движение крови по сосудам легких от правого сердца к левому, называется легочным кровообращением (малый круг).

Кровоснабжение всех остальных органов (и отток крови от них) называется системным кровообращением (большой или системный круг).

Сердечный цикл — понятие, отражающее последовательность процессов происходящих за одно сокращение сердца и его последующее расслабление.



Длиться всего 0,8-0,9с.:
0, 1 с - систола предсердий,
0,33 с - систола желудочков,
0,47 с - сердечная пауза –
диастола

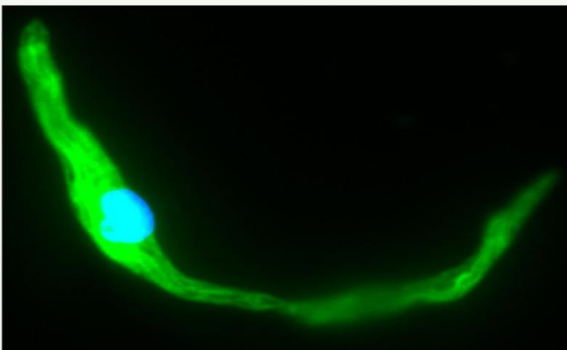
Систола
предсердий ,
0,1 с.

Фаза сердечного цикла	Период	Фаза	Дли- тель- ность, с	Атрио- вентрику- лярные клапаны	Полу- лунные клапа- ны	Давление в правом желудочке, мм рт. ст.	Давление в левом желудочке, мм рт. ст.	Давление в правом предсердии, мм рт. ст.	Давление в левом предсердии, мм рт. ст.
Систола желу- дочков, 0,33 с	Период напря- жения	Асинхронное сокраще- ние	0,05	О	3	6–8 → 9–10	6–8 → 9–10	≈ 3–8	≈ 8–15
		Изометрическое сокра- щение	0,03	О→3	3	9–10 → 10–15	9–10 → 70–80	3–8 → ≈0	8–15 → ≈0
	Период изгна- ния	Быстрое изгнание	0,12	3	3→О	10–15 → 20–25	70–80 → 120–130	0 → +1	0 → +1
		Медленное изгнание	0,13	3	О	20–25 → 15–20	120–130 → 80–90	≈0	≈0
Диасто- ла желу- дочков, 0,47 с	Протодиастолический период		0,04	3	О→3	15–20 → 5–10	80–90 → 60–70	0 → –1	0 → –1
	Период изометрического рассла- бления		0,08	3	3	5–10 → ≈0	60–70 → ≈0	≈–1	≈–1
	Период напол- нения	Быстрое наполнение	0,08	3→О	3	≈0	≈0	≈0	≈0
		Медленное наполнение	0,17	О	3	≈0	≈0	≈0	≈0
	Пресистолический период – си- стола предсердий		0,1	О	3	0 → 6–8	0 → 6–8	0 → 3–8	0 → 8–15

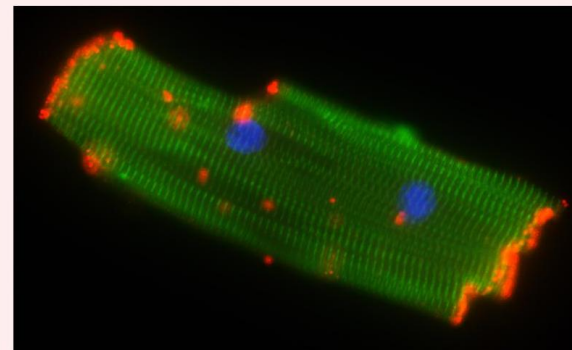
Свойства сердечной ткани

- Волокна рабочего миокарда
- Возбудимость, проводимость, сократимость.
- А-типические кардиомиоциты образующие проводящую систему сердца.
 - Возбудимость – способность отвечать на раздражитель генерацией потенциала действия (ПД).
 - Проводимость – способность проводить ПД по мембране клетки.
 - Автоматия – способность атипических клеток генерировать импульсы (ПД) спонтанно (самовозбуждение) – возникновение ПД в самом сердце.

Pacemaker Cell



Working Cardiomyocyte



Проводящая система сердца

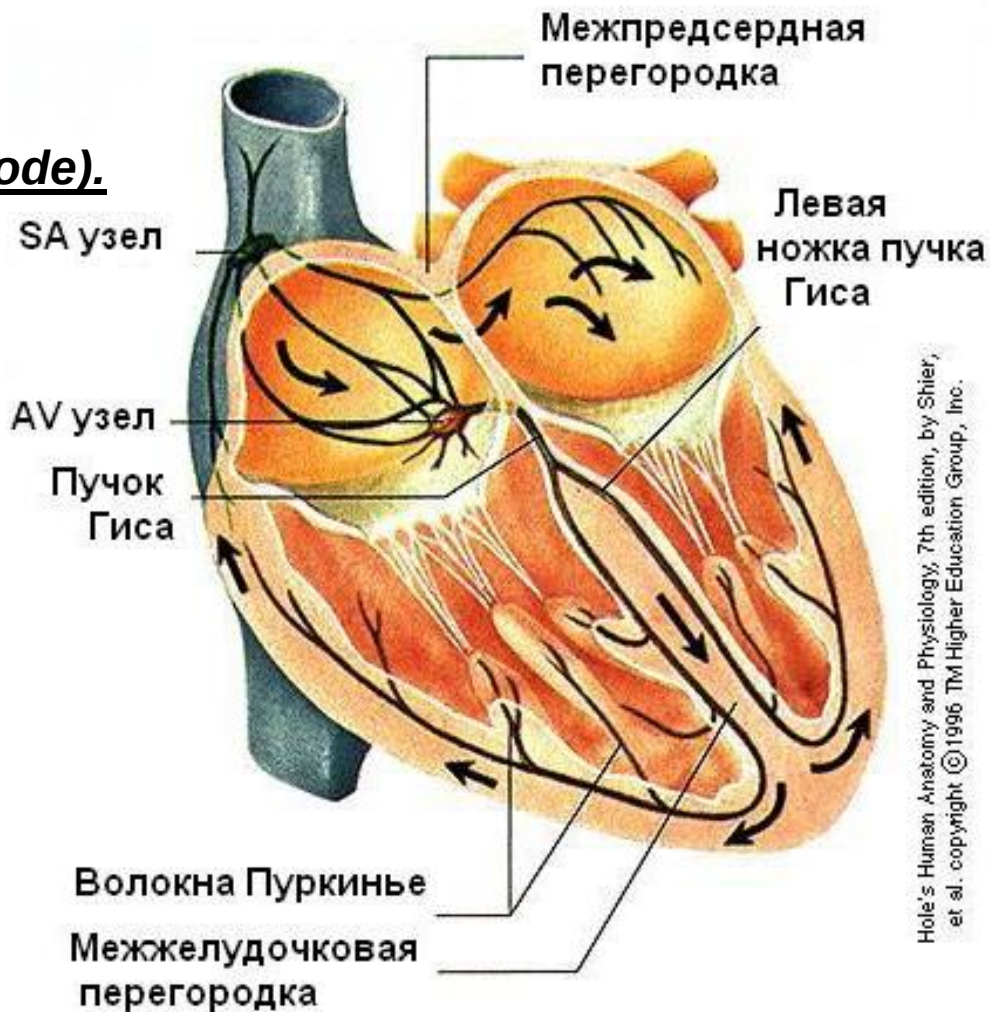
Она включает следующие компоненты.

Синоатриальный узел (SA node) –
ритмо-задаватель первого порядка

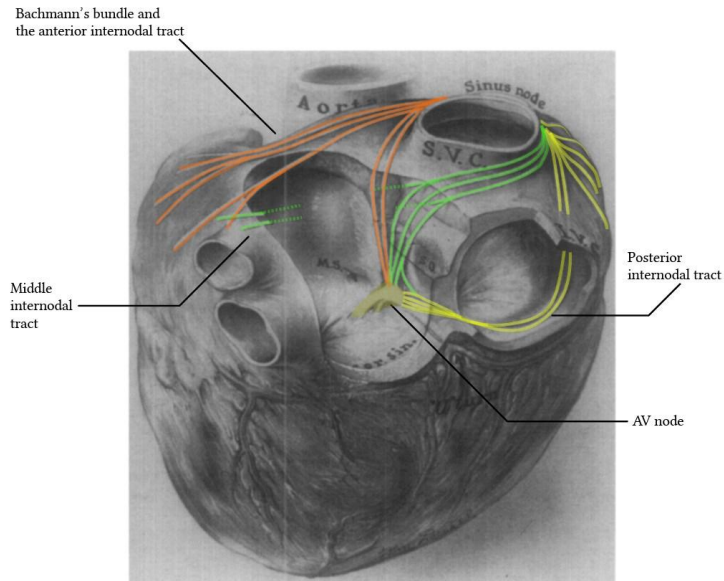
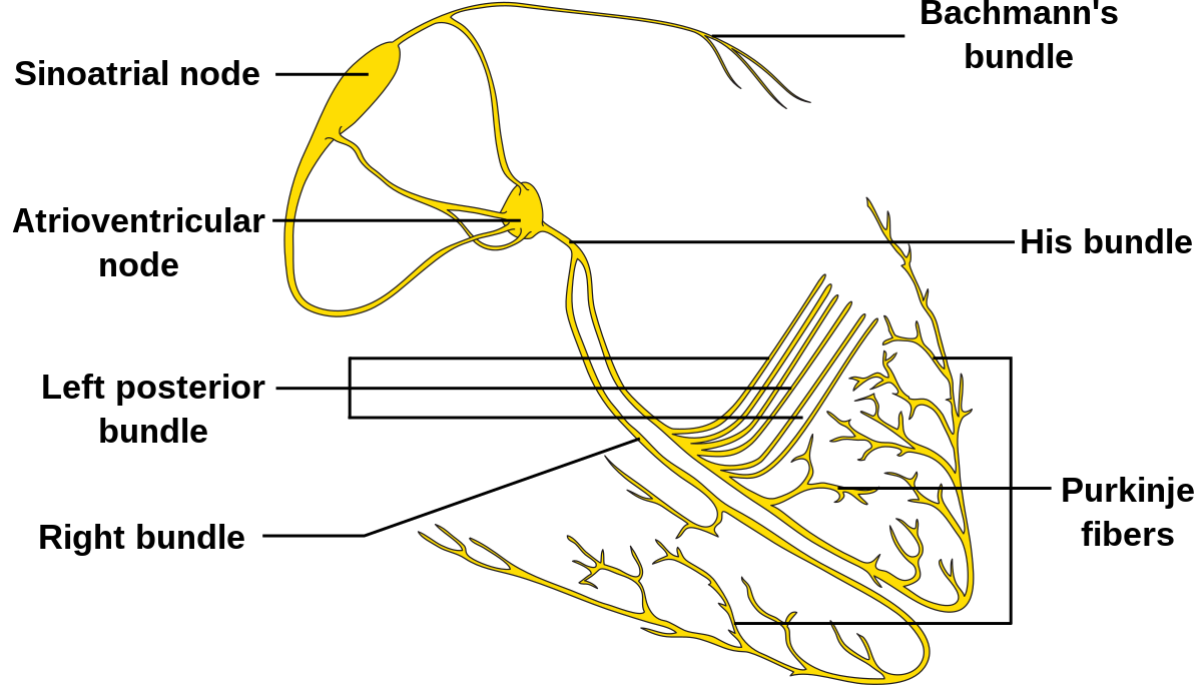
Атриовентрикулярный узел (AV node).

Пучок Гиса (до 1 см) –
идёт в межжелудочковой
перегородке, затем к желудочкам,
делится на 2 ножки.

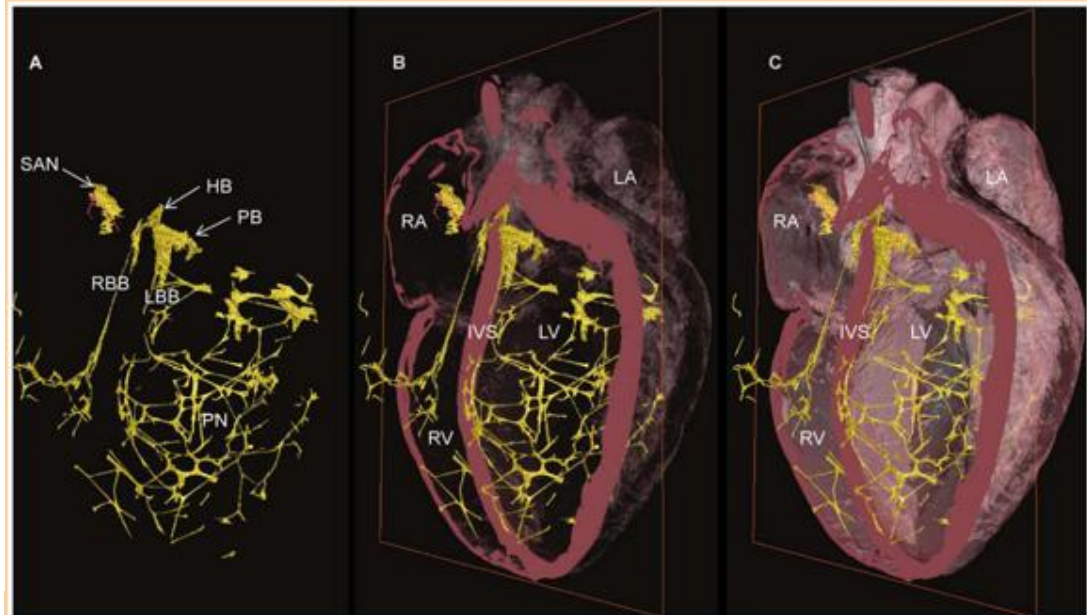
Волокна Пуркинье –
образуют контакты на
кардиомиоцитах,
обеспечивают сопряжение
поступления возбуждения
и мышечного сокращения.



Проводящая система сердца.



Реалистическая компьютерная реконструкция проводящей системы сердца



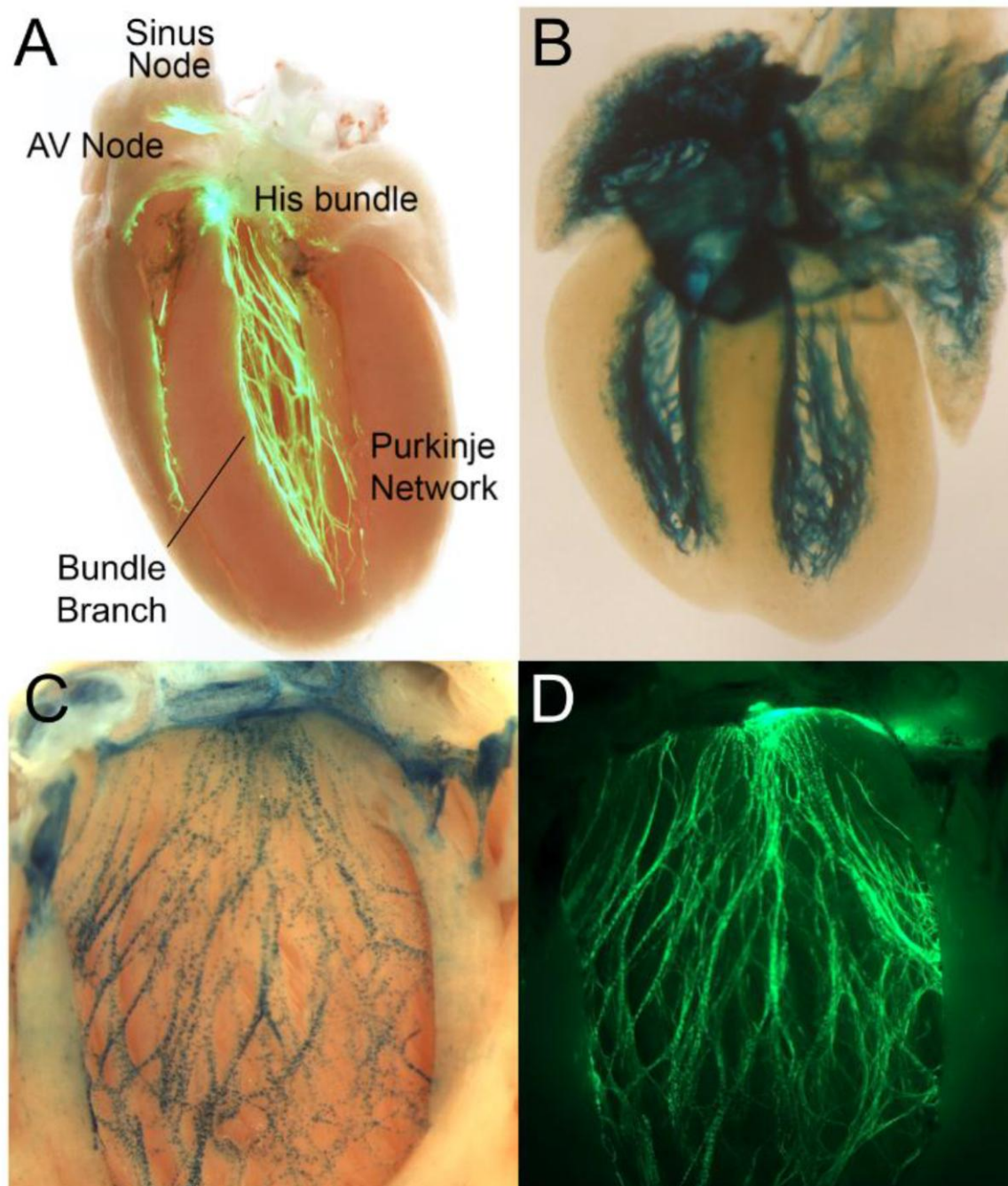
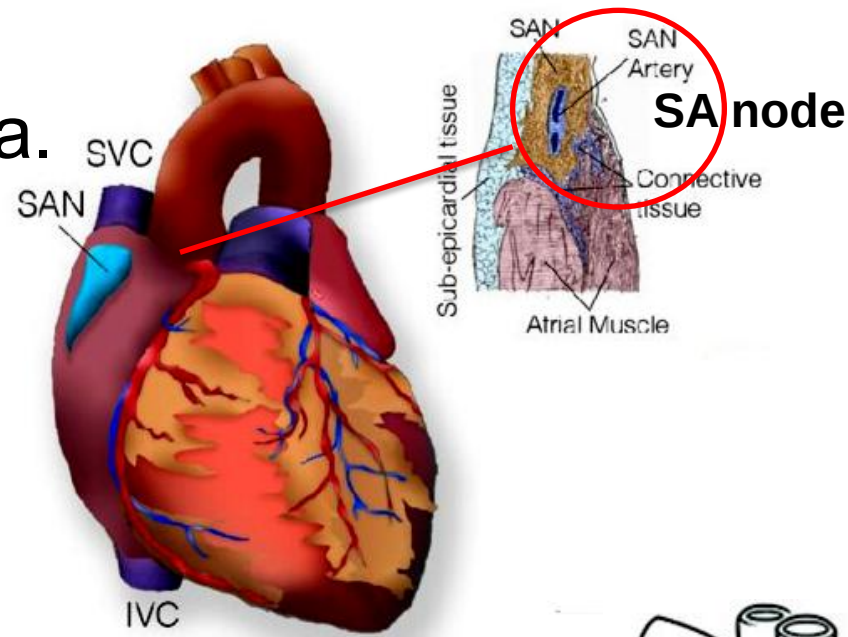


Figure 1. Cardiac conduction system (CCS) reporter mice.

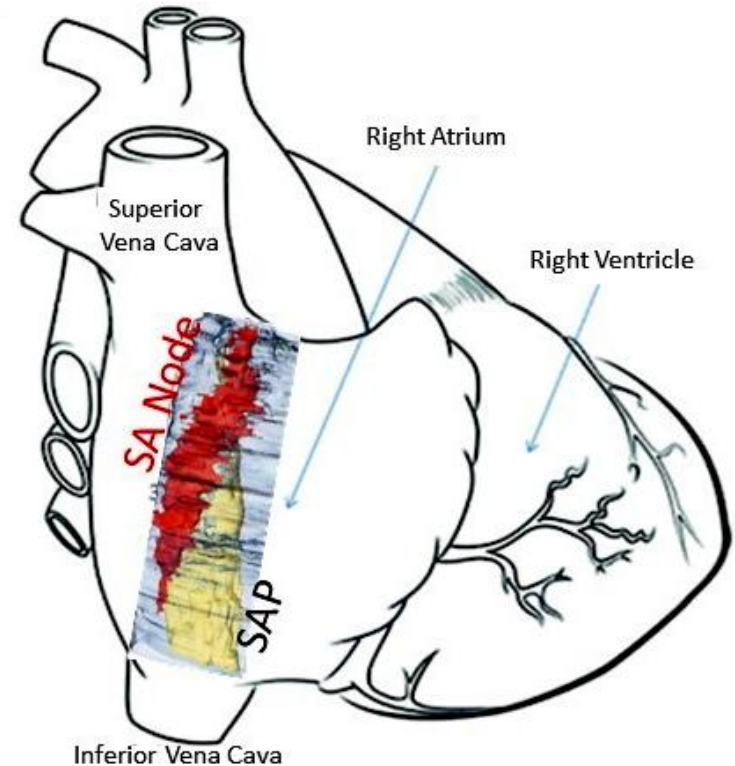
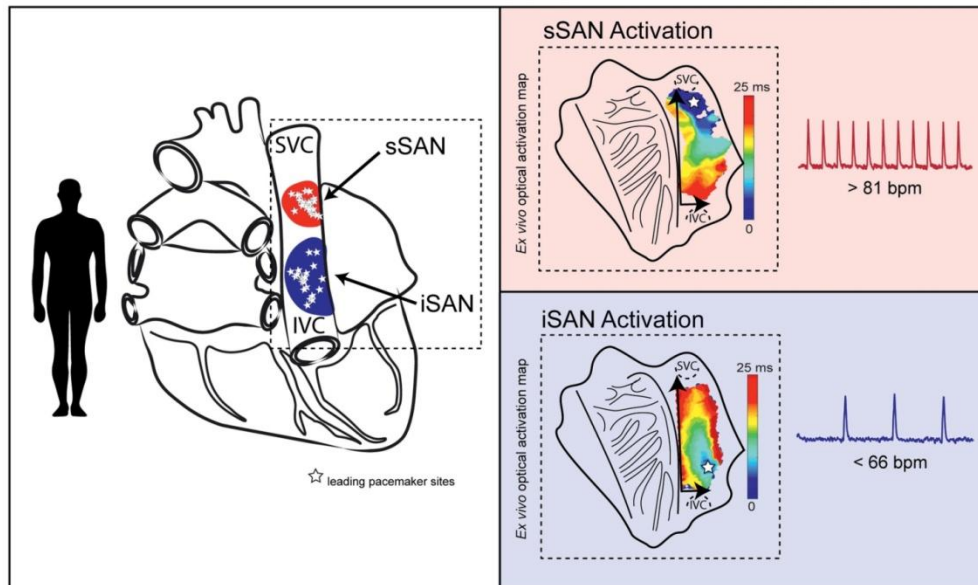
- (A) Contactin2-eGFP demonstrating CCS components;
(B) cardiac conduction system reporter-LacZ in an embryonic day 17.5 heart;
(C,D) co-expression of Etv1-nuclear LacZ (C) in a Contactin2-EGFP; (D) background delineating the left ventricular conduction system. AV, atrioventricular.

David S. Park and Glenn I. Fishman * Development and Function of the Cardiac Conduction System in Health and Disease // Journal of Cardiovascular Development and Disease 2017, 4(2), 7; doi:10.3390/jcdd4020007

Проводящая система сердца.



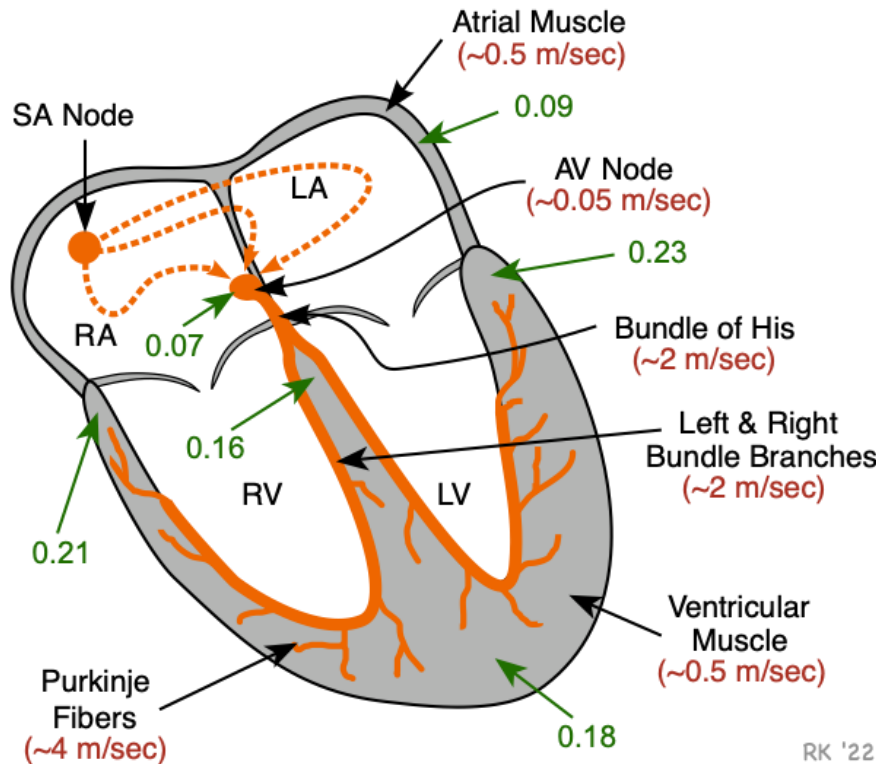
CENTRAL ILLUSTRATION: Sinus Rhythm Is Driven by 2 Distinct Pacemaking Regions in the Human Heart



AV Node

Различия в скоростях распространения ПД по тканям сердца

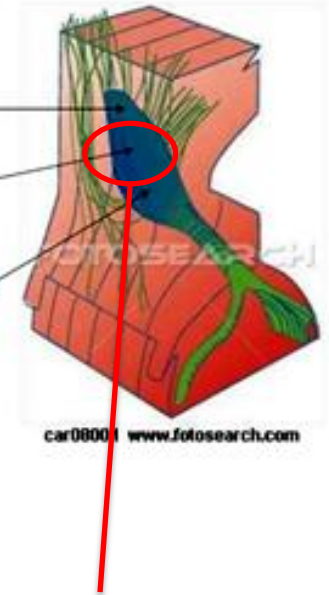
Различная скорость проведения ПД в различных участках АВ узла



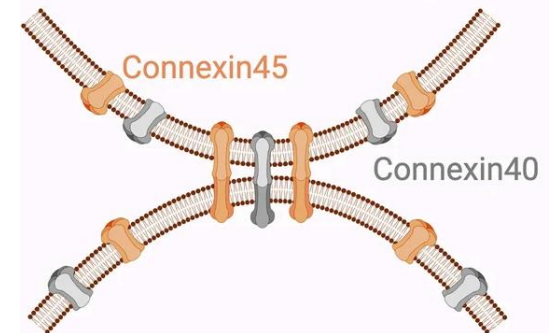
АВ задержка - составляющая 0,04 - 0,06 с, позволяющая правильно сформировать сердечный цикл, как последовательные систолы предсердий и в последующем желудочков.

Three Regions:

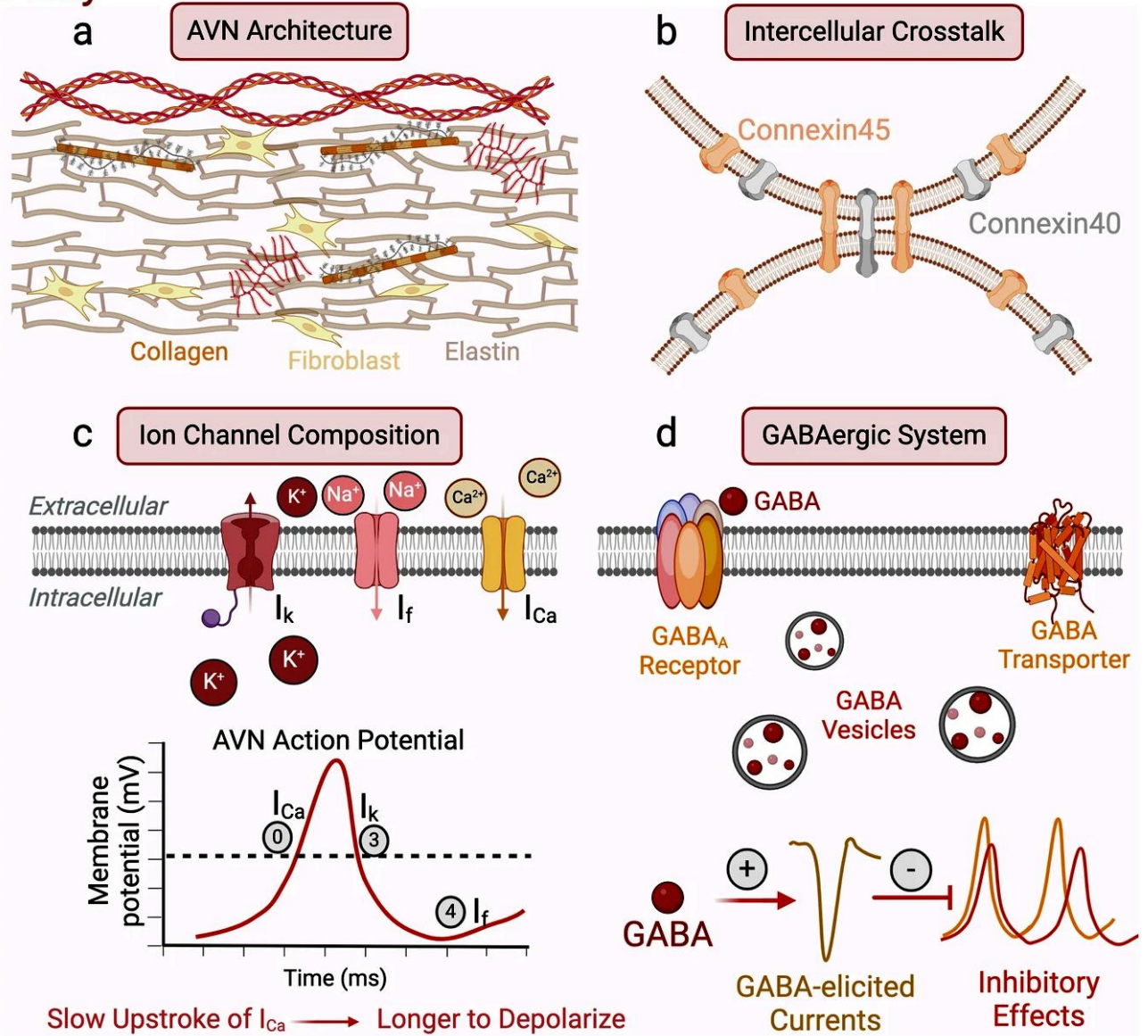
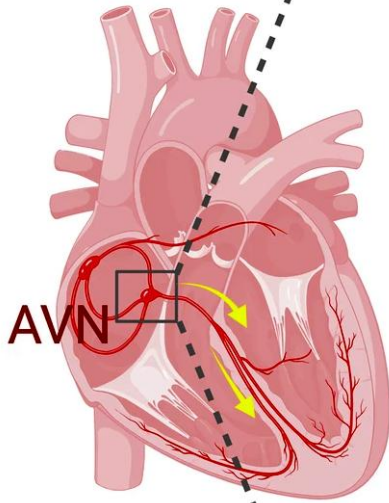
- Atrial-Nodal (upper region)
Pacemaker cells
- Nodal (middle region)
No pacemaker cells (area responsible for delay)
- Nodal-His (lower region)
Pacemaker cells



Intercellular Crosstalk



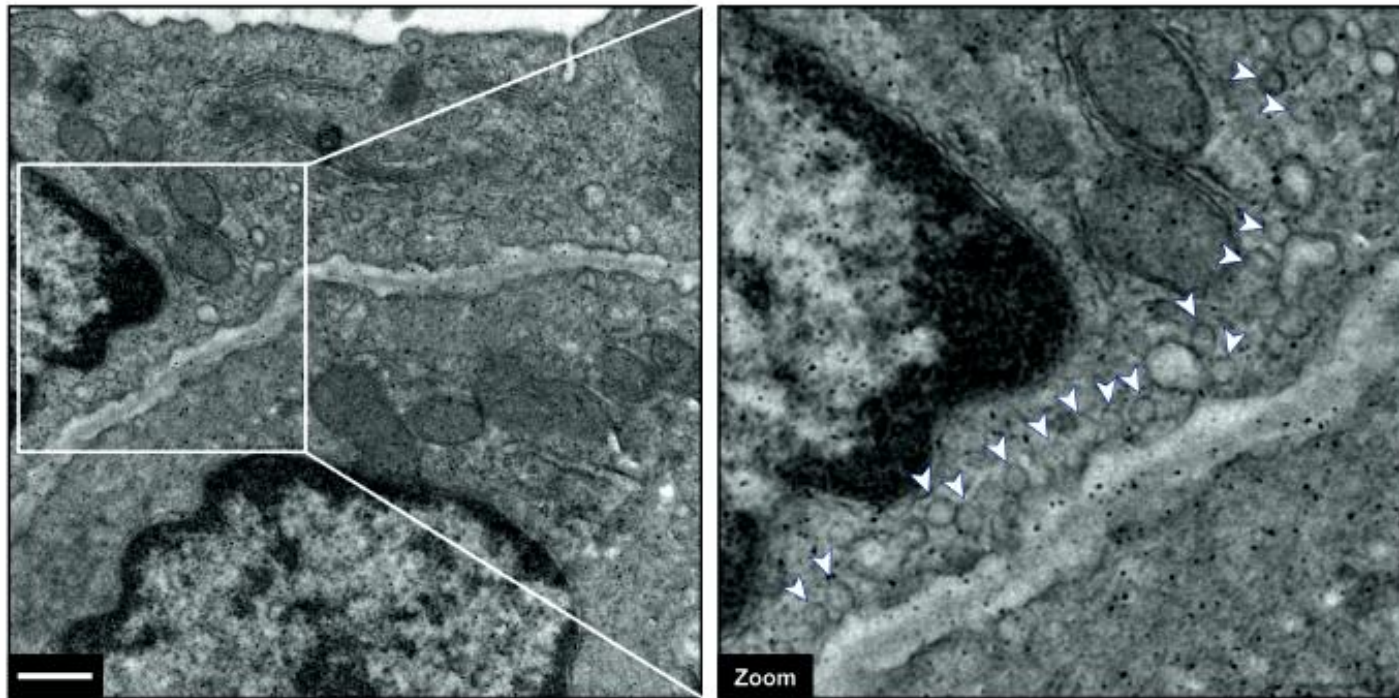
AVN Conduction Delay



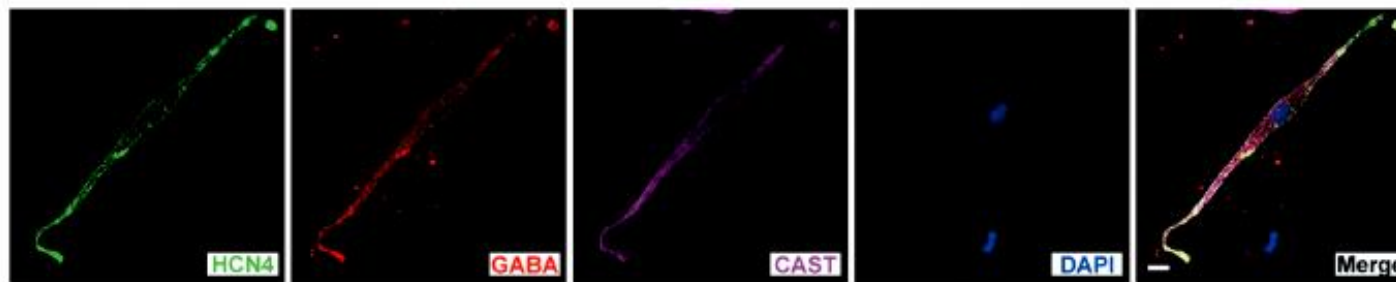
RESEARCH HIGHLIGHT

Lu Ren and Joseph C. Wu Novel insight into atrioventricular node conduction // Cell Research (2024) 34:539–540;

<https://doi.org/10.1038/s41422-024-00996-3>

a

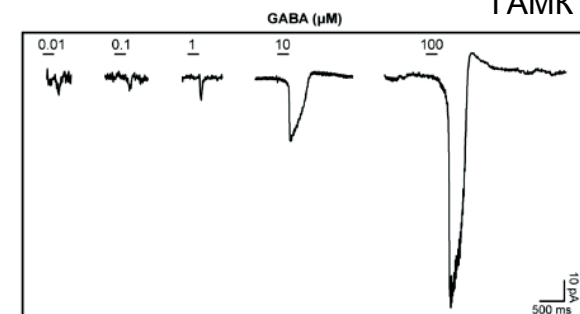
AVN pacemaker cells (AVNPCs) - white arrows indicate the vesicles.

b

CAST - vesicle marker

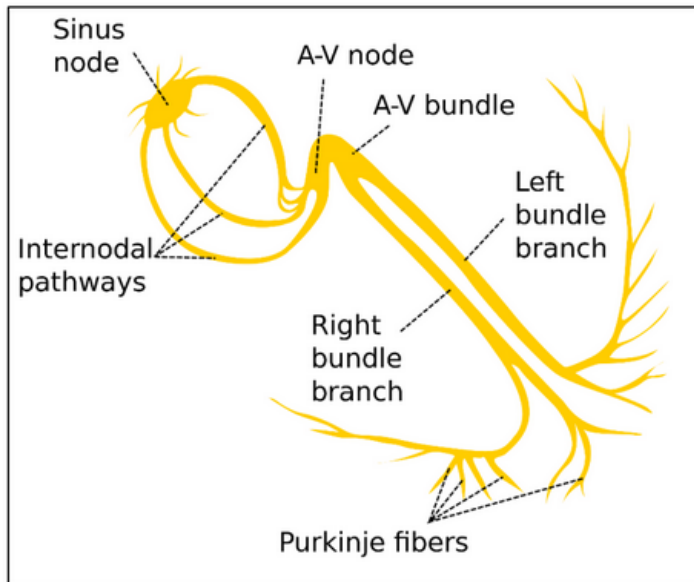
HCN4 - potassium/sodium **hyperpolarization**-activated cyclic nucleotide-gated channel 4

Ионные токи регистрируемые от AVNPCs (patch clamp whole-cell) в ответ на различные концентрации ГАМК



Атипические кардиомиоциты АВ узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, обладают скрытой (латентной) – пейсмейкерной активностью (**латентные ритмо-задаватели**).

Action potentials and latent pacemakers

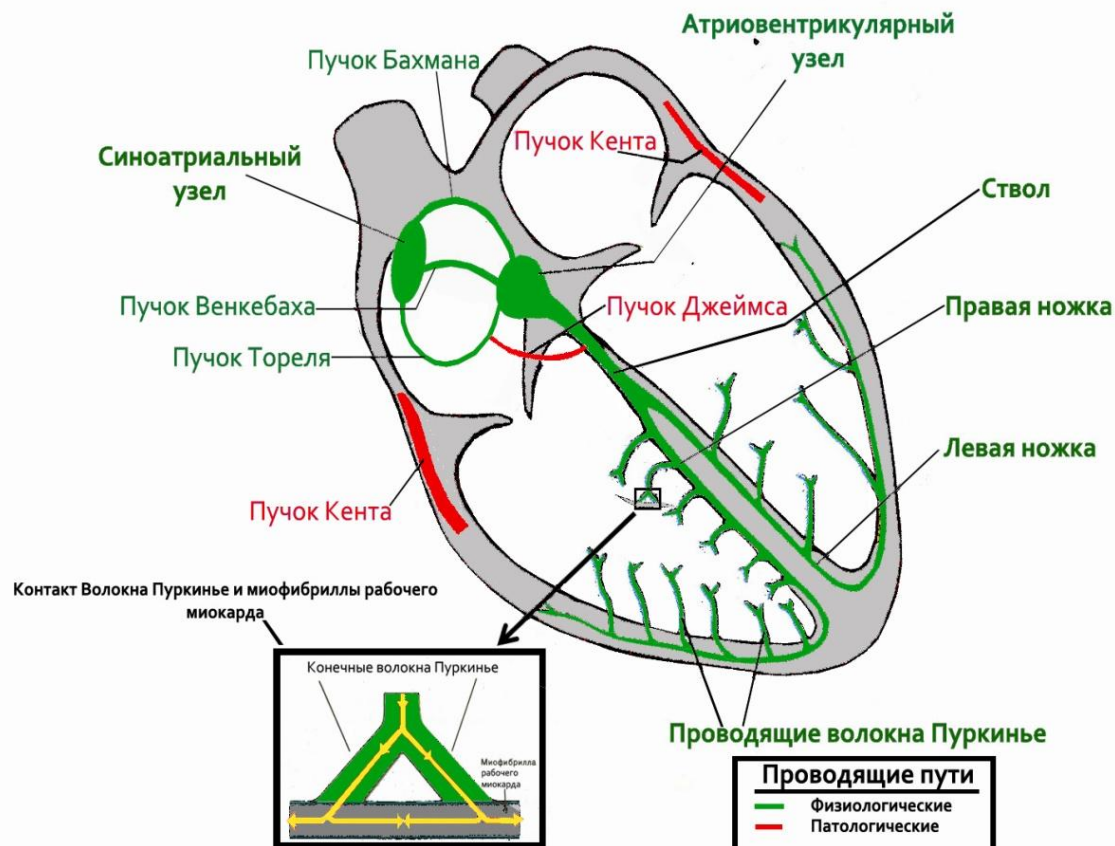


Firing rate (impulses/min) of SA node and other cells

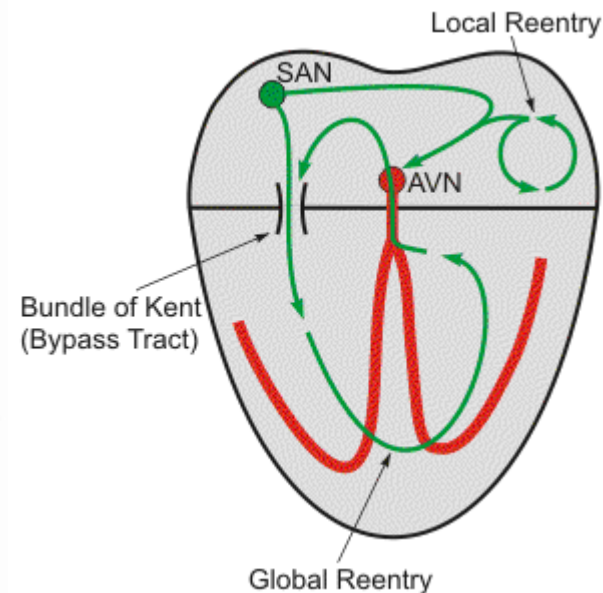
Location	Intrinsic firing rate
SA node	70-80
AV node	40-60
Bundle of His	40
Purkinje fibers	15-20

Градиент автоматии

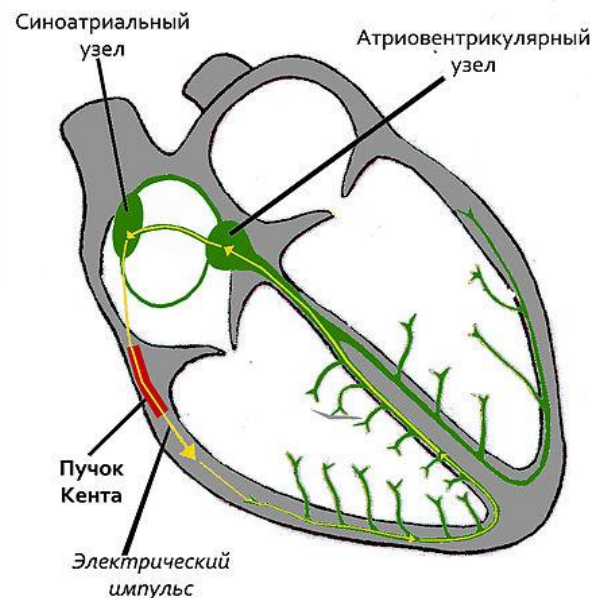
Проводящая система сердца



синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) – это один из видов предвозбуждения желудочков.



Реципроктная тахикардия при ВПВ-синдроме



В основе всех ответных (физиологических) реакций живого лежит способность реагировать на раздражитель.

Возбудимые ткани - ткани обладающие возбудимостью (нервная, мышечная и железистая ткань).

Возбудимость - способность ткани отвечать на раздражитель специализированной реакцией - возбуждением.

Раздражитель – любое (адекватное) изменение внешней или внутренней среды, которое действует на живой объект - клетку или многоклеточную систему.

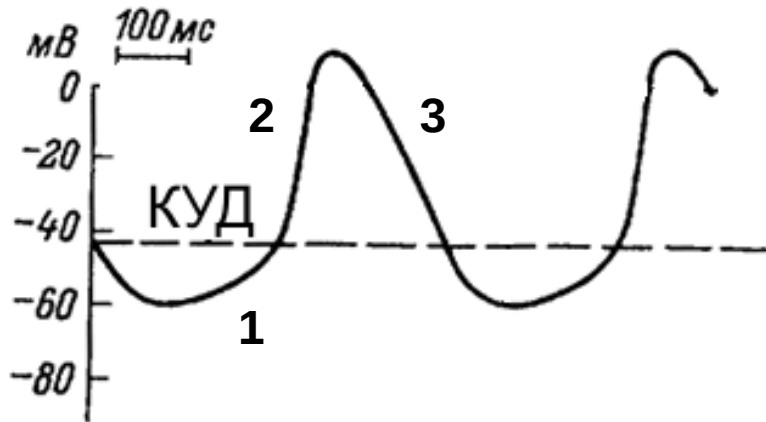
Возбуждение - это сложный биологический процесс, как ответная реакция на раздражитель, который характеризуется проявлением специализированной реакции клетки в виде временного изменения **электрического заряда на ее мембране**.

Два дискретных состояния возбудимой клетки:

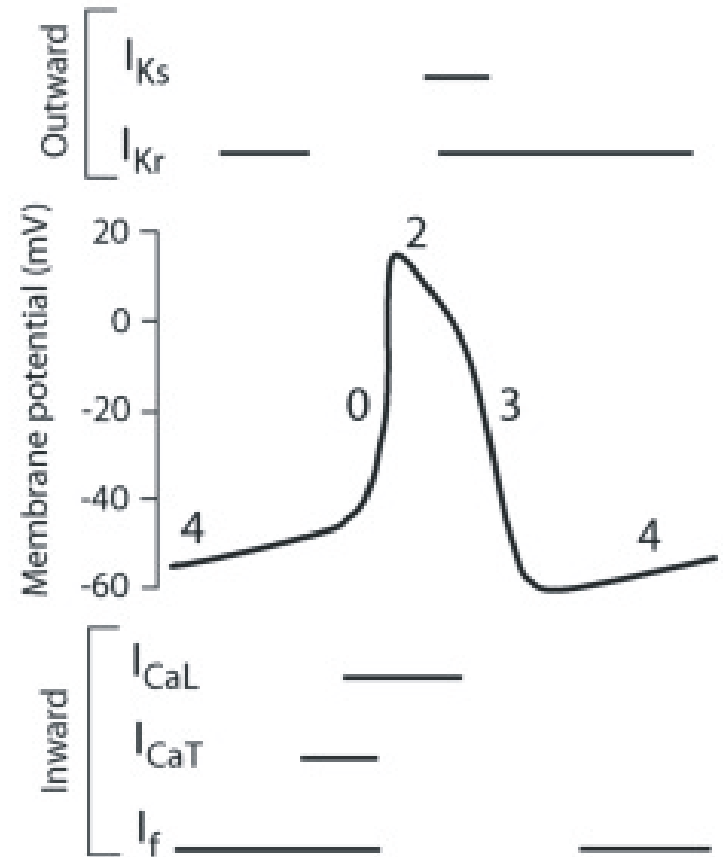
- состояние покоя
- состояние возбуждения.

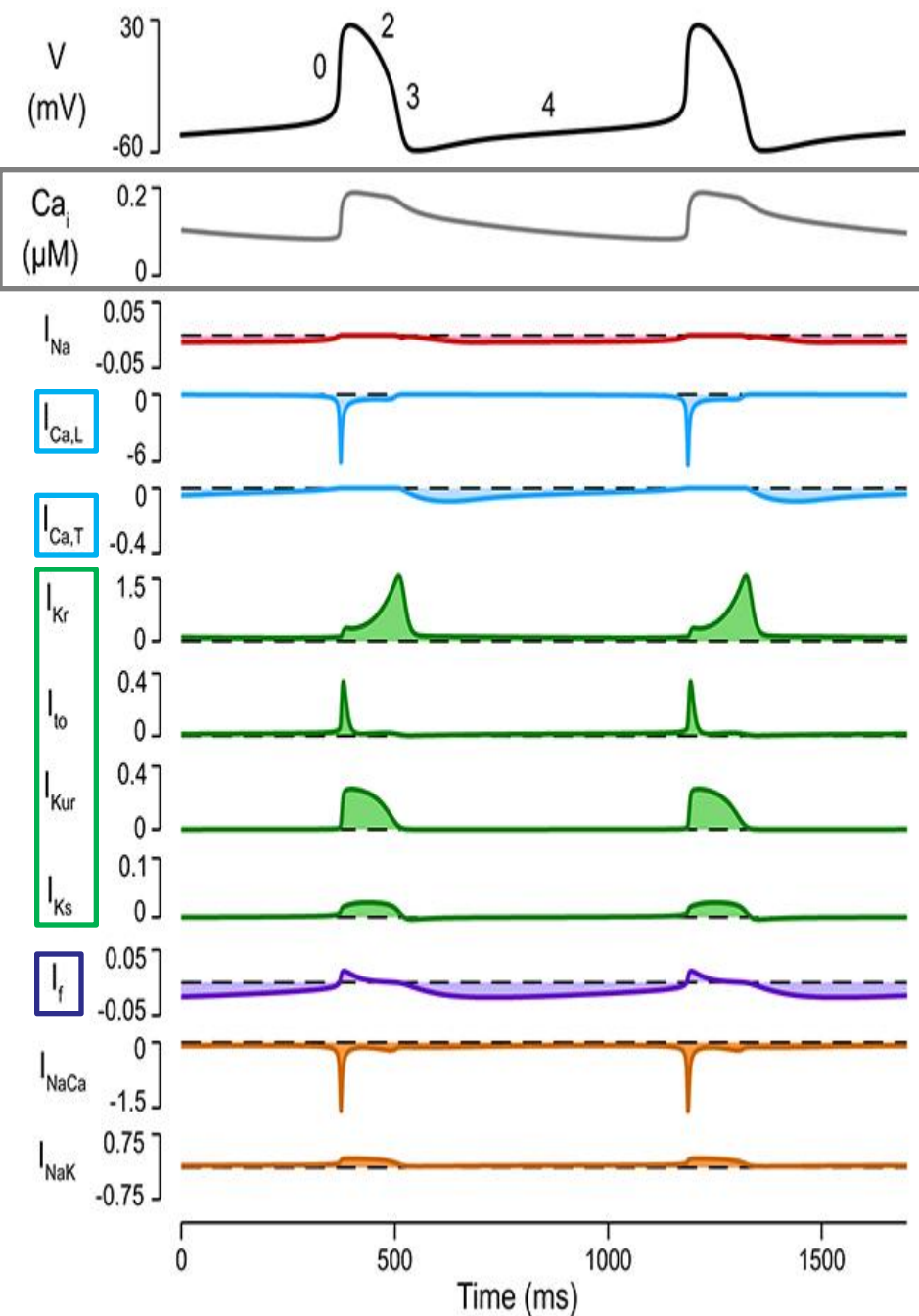
Мембранный потенциал (МП) – разность зарядов
внутри и снаружи клетки.

На мембране **атипических кардиомиоцитов**, обладающих автоматией,
МП способен **спонтанно** уменьшаться (становиться менее
отрицательным) до КУД, что приводит
к возникновению импульса –или ПД.



- 1** - медленная спонтанная диастолическая деполяризация (объясняет свойство автоматии)
- проводимость неселективных катионовых каналов (f -каналы или H – каналы; Na и Ca)
- 2** – быстрая деполяризация
- быстрые кальциевые каналы
- 3** – быстрая реполяризация
калиевые каналы





Основные ионные токи, активирующиеся в различные фазы ПД в синоатриальном узле.

- I_K - калиевый ток задержанного выпрямления,

- I_f - пейсмейкерный ток, активируемый гиперполяризацией,

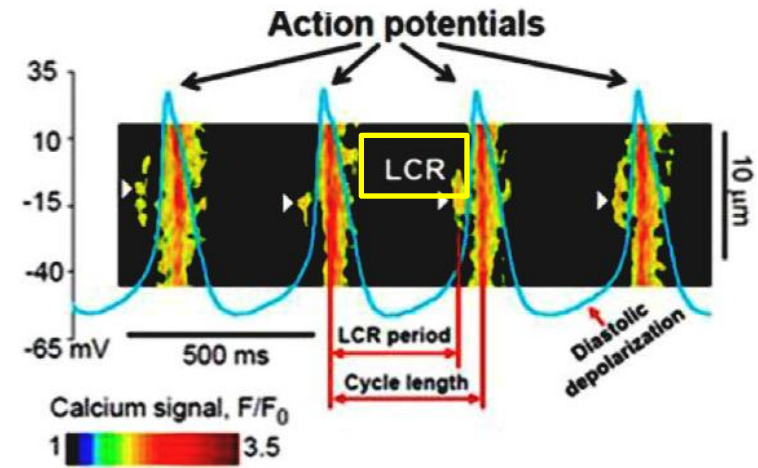
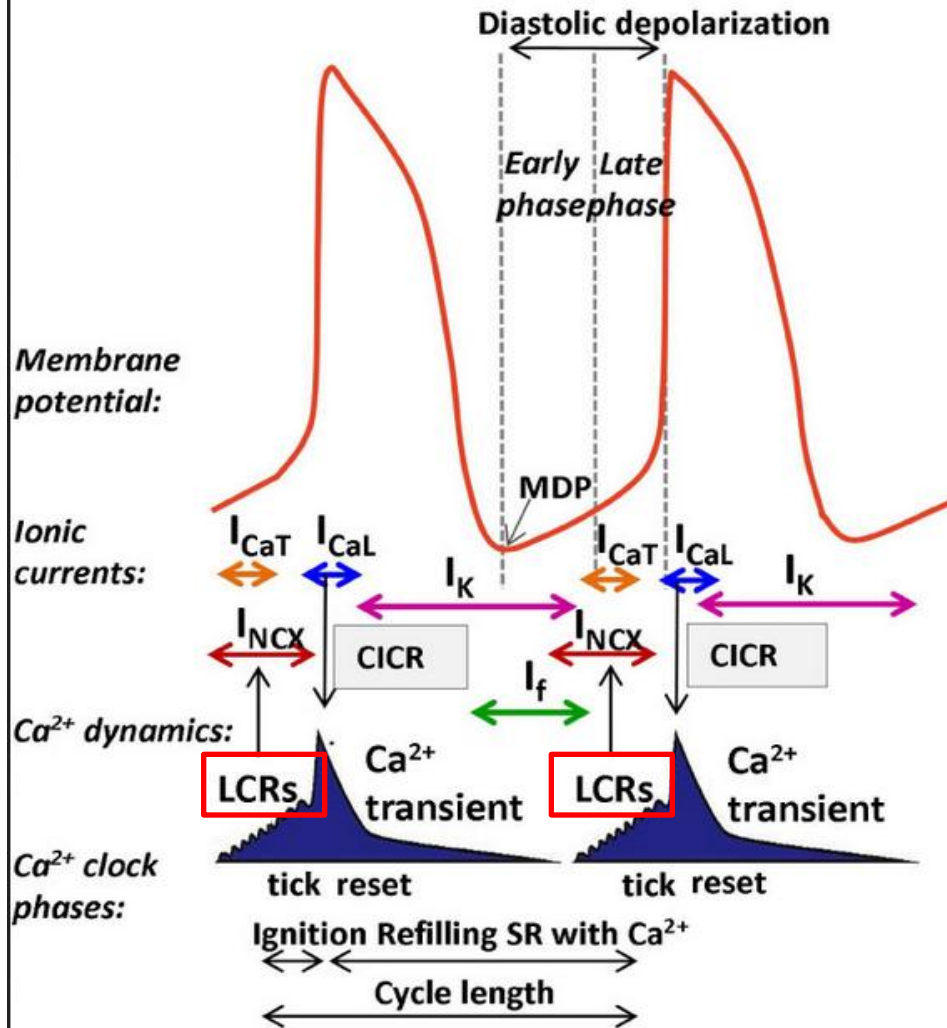
- $I_{Ca,T}$ - Т-тип (от *transient* - преходящий) Ca^{2+} -токов активируется слабой деполяризацией и эти токи мимолетные (преходящие),

$I_{Ca,L}$ (от *long-lasting* - долгодлющийся) Ca^{2+} -ток.

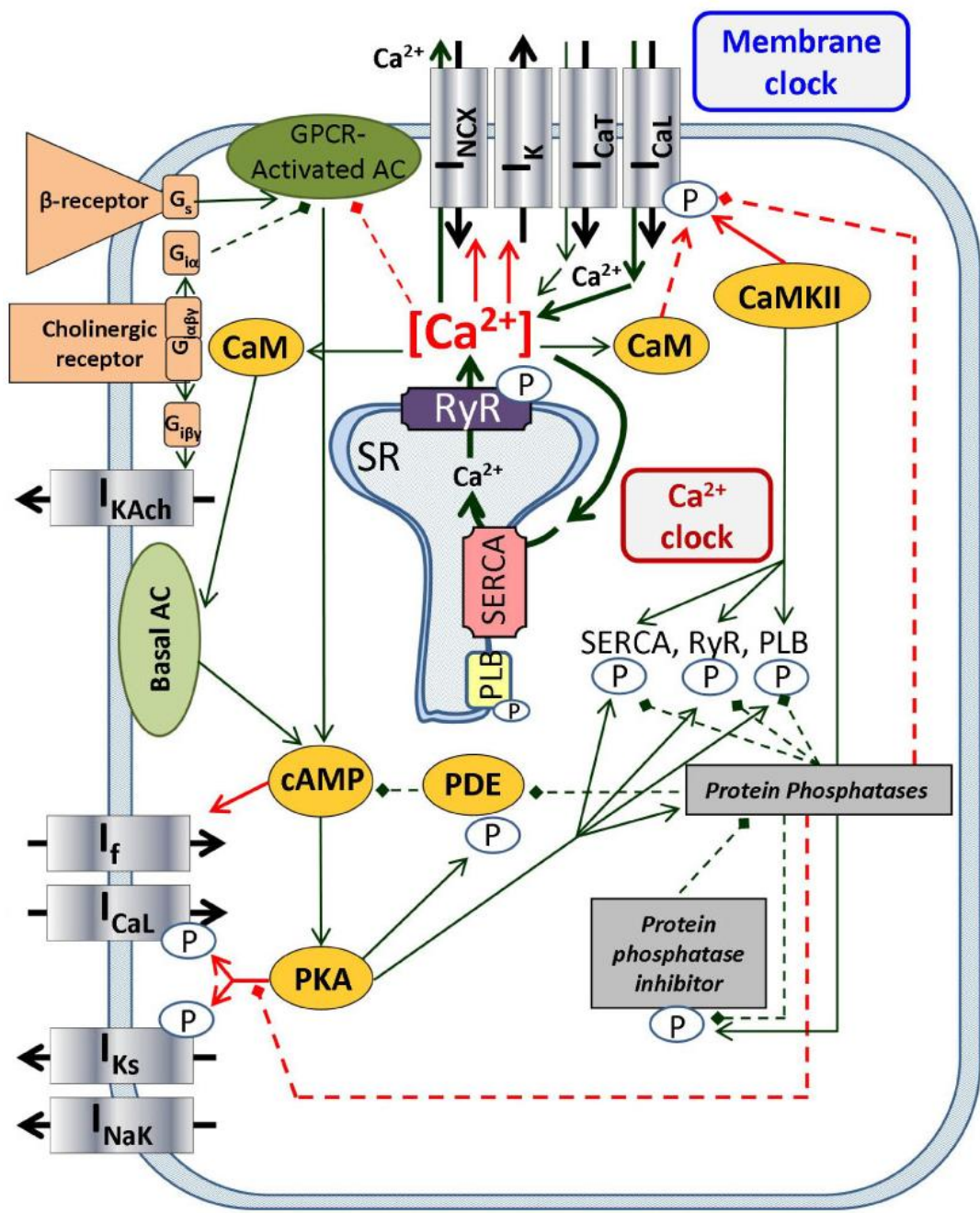
Реконструкция спонтанной активности клетки СА узла с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble.

Показаны амплитуды ионных токов I_K , I_{bg} , I_f и I_{Ca} ($I_{Ca,L} + I_{Ca,T}$)

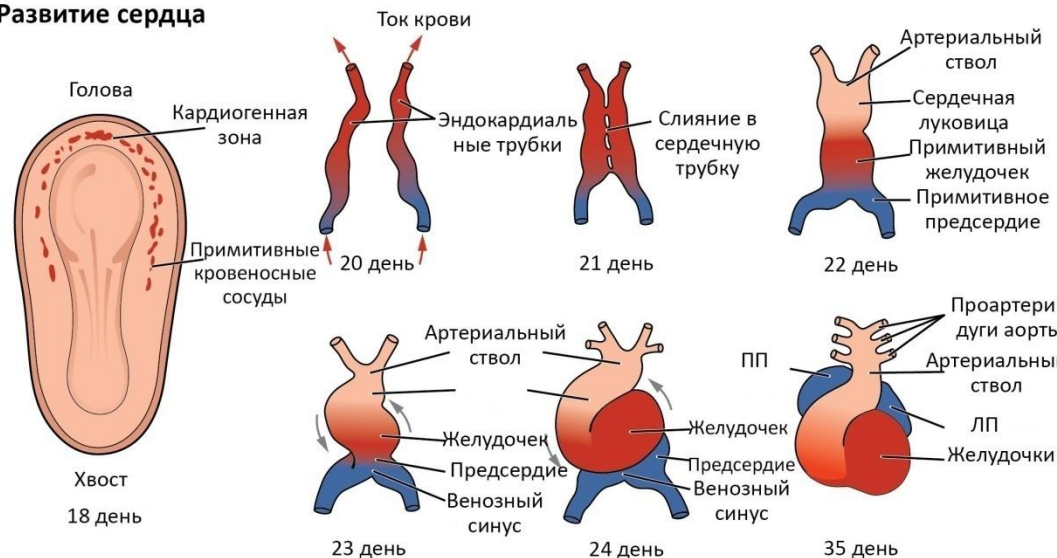
Роль NCX в пейсмекерной активности SN



Locally propagating subsarcolemmal Ca²⁺ releases (LCR) generated by the SR via ryanodine receptors



Развитие сердца



Первые сокращения происходят в первых сформировавшихся кардиомиоцитах еще до того, как они выстроятся в орган.

Эти сокращения отдельных клеток происходят вразнобой и координируются только по мере их объединения в ткань сердечной мышцы.

Выяснилось, что за начало перехода кальция в клетку и обратно **важен белок NCX1 (см. ниже),** который запускает этот процесс **перед первым сокращением клетки.**

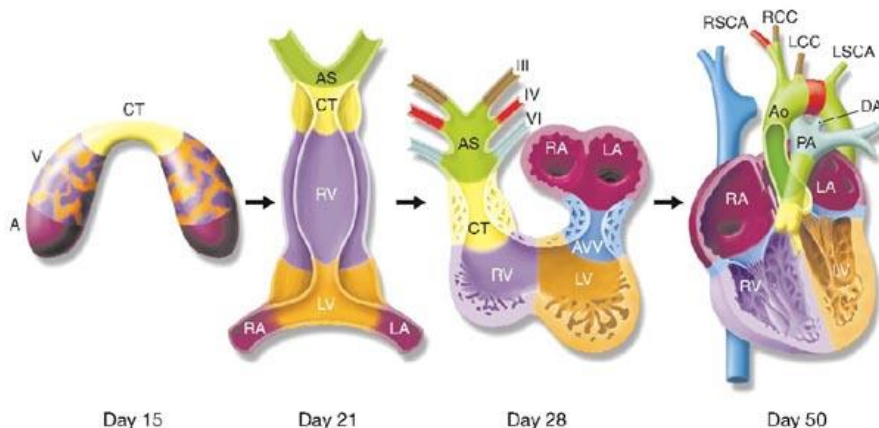
Разделение сердца на четыре камеры



Перевод MEDACH

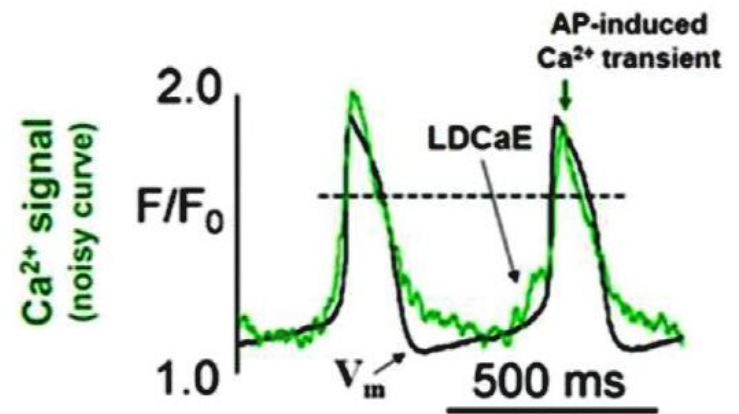
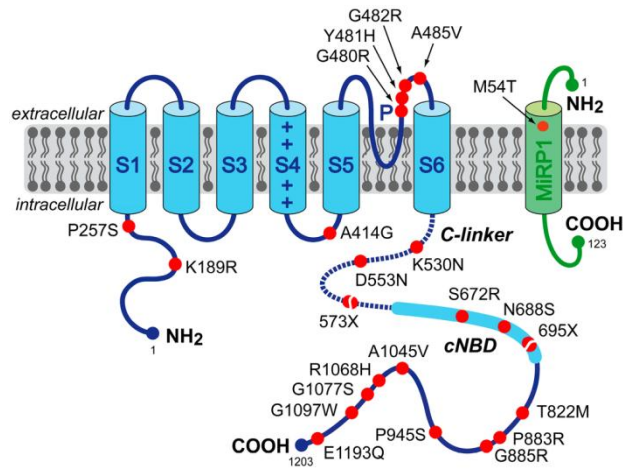
Richard CV Tyser et al.

Calcium handling precedes cardiac differentiation to initiate the first heartbeat // *Developmental Biology*, (2016)
<https://doi.org/10.7554/eLife.17113>

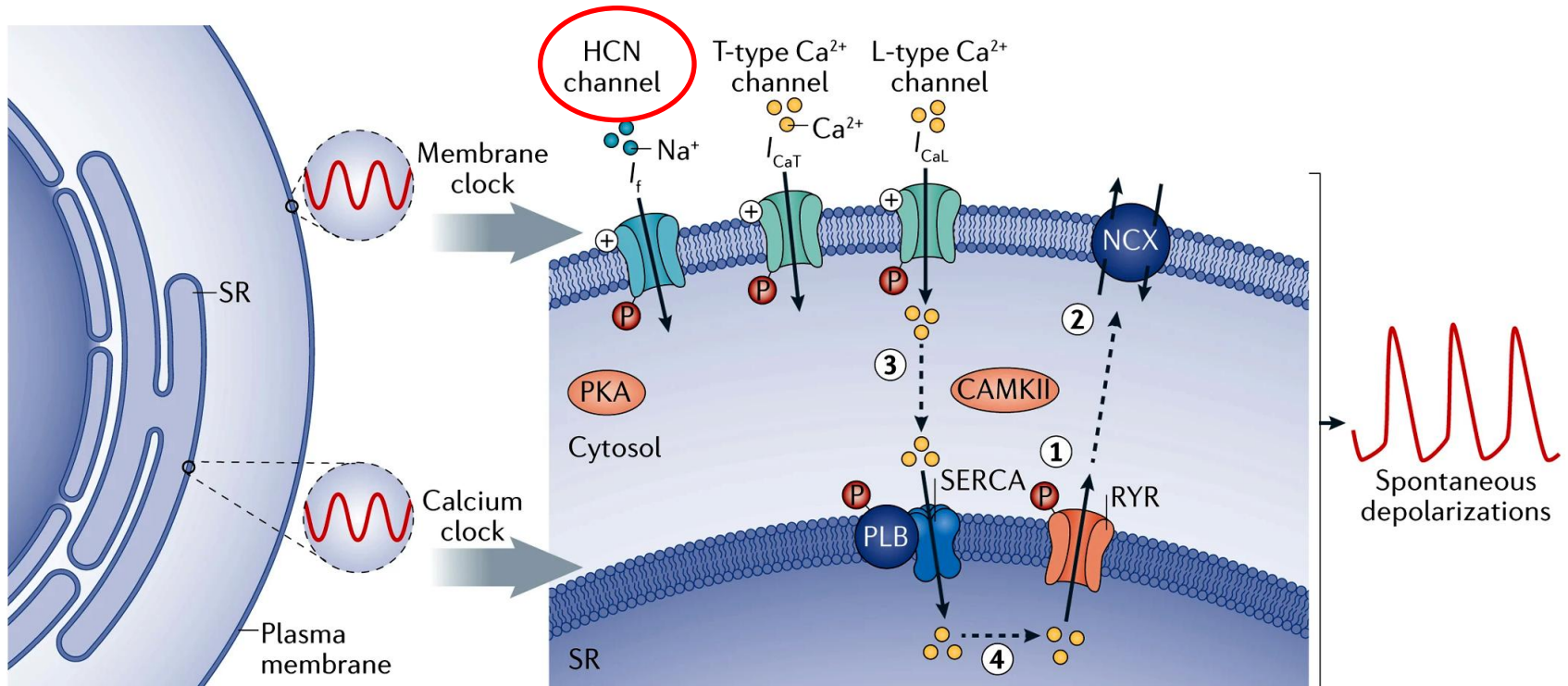


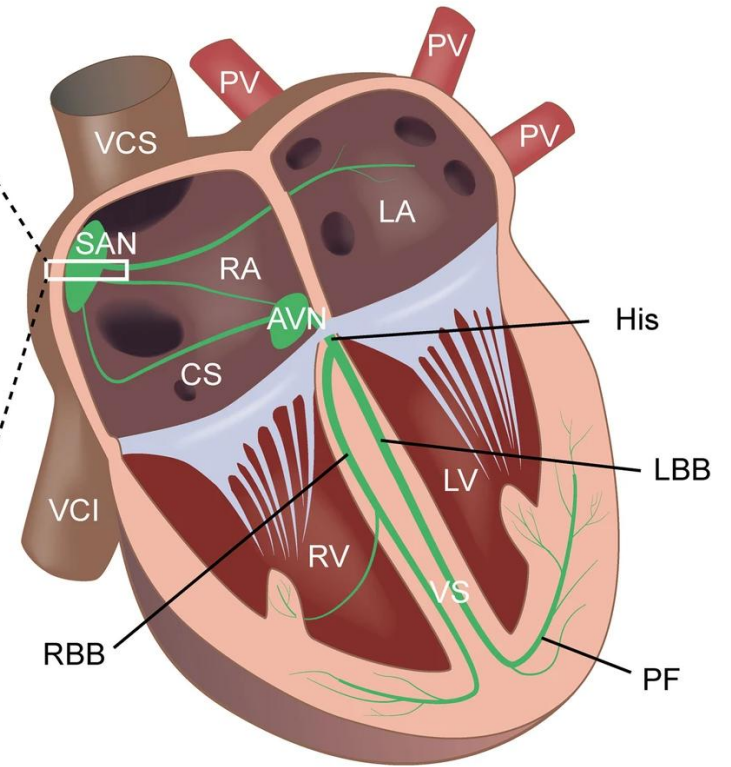
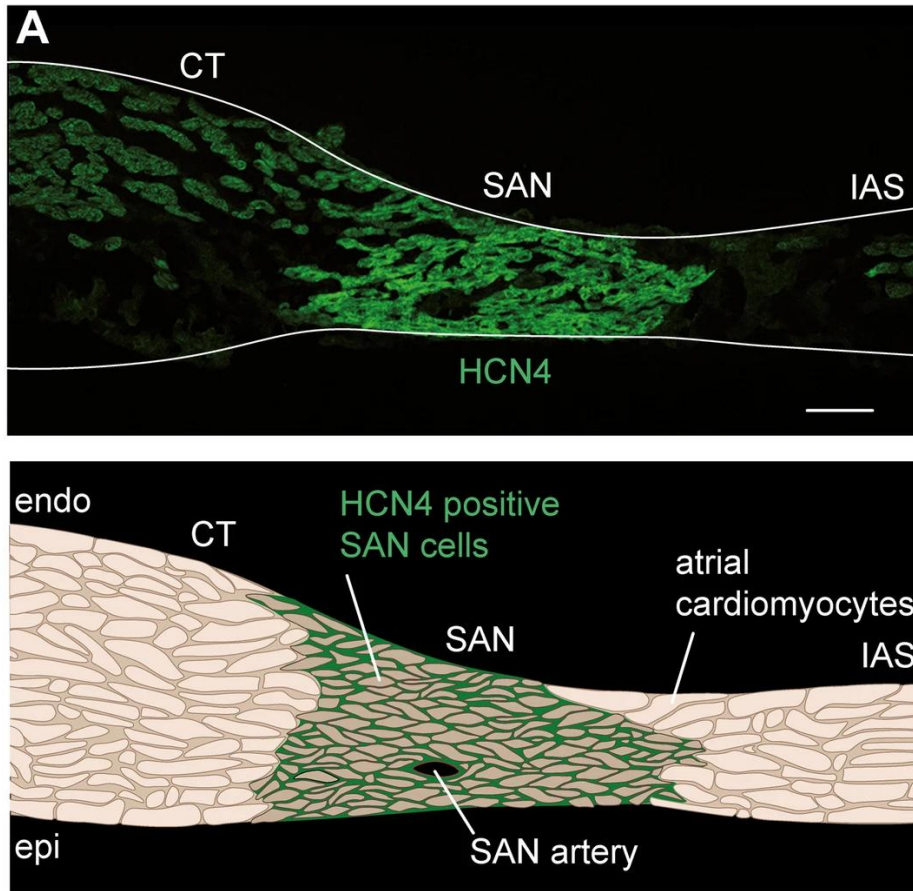
Экспрессия гена *Tbx18* – критически важного на ранних этапах дифференцировке кардиомиоцитов SAN, запускает трансформацию рабочих кардиомиоцитов в А-типические (мышь).

Nidhi Kapoor et al., Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of *Tbx18* // *Nature Biotechnology* vol. 31, pages 54–62 (2013)



Late Diastolic Ca^{2+} Elevation (LDCaE)





Konstantin Hennis et al, Paradigm shift: new concepts for HCN4 function in cardiac Pacemaking // Pflügers Archiv - European Journal of Physiology
<https://doi.org/10.1007/s00424-022-02698-4>

Фазы ПД рабочего кардиомиоцита.

Фаза 0 – быстрая деполяризация (входящий ток ионов Na^+) заканчивающаяся инактивацией каналов (прекращение входа Na^+ в клетку) – начало абсолютной рефрактерности.

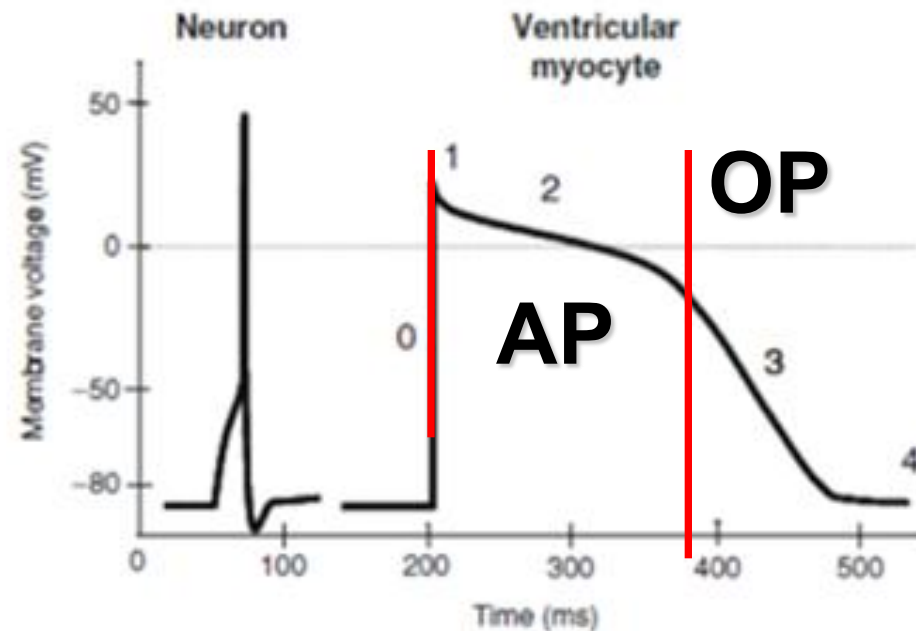
Фаза 1 – начальная быстрая реполяризация выходящий ток ионов K^+ (и входящий ток ионов Cl^- - малый вклад в базовую проводимость, но увеличивается при растяжении ($\text{ICl}^-_{\text{swell}}$), активации PKA($\text{ICl}^-_{\text{PKA}}$), увеличении ионов Ca^{2+} (ICl^-_{Ca}).

Фаза 2 – медленная реполяризация (вход в клетку ионов Ca^{2+} и выход K^+)

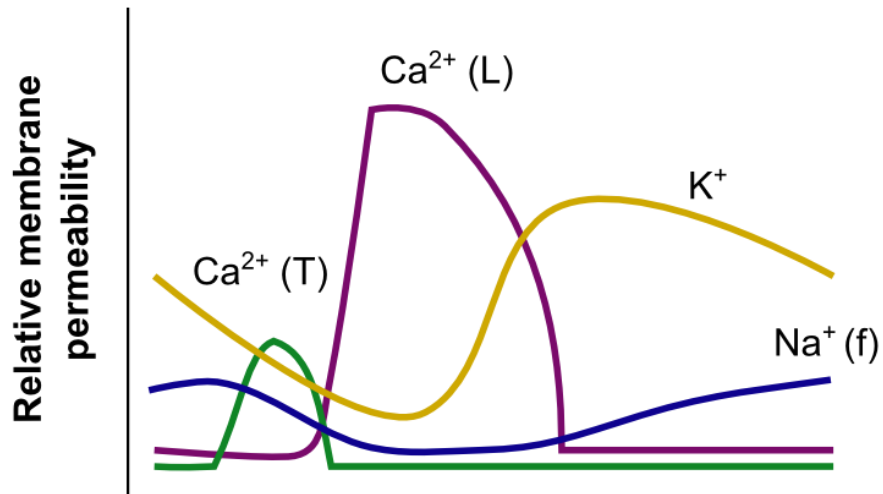
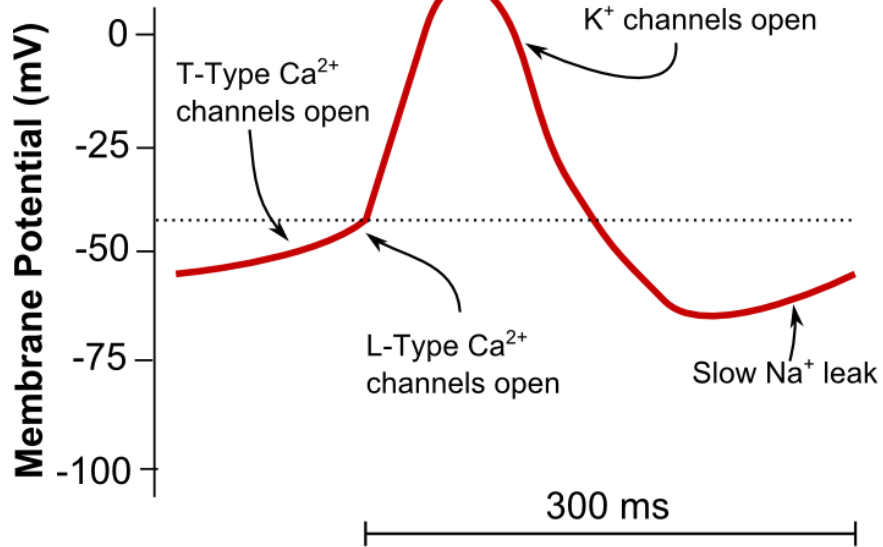
Фаза 3 – быстрая конечная реполяризация (выход ионов K^+)

Фаза 4 - ПП

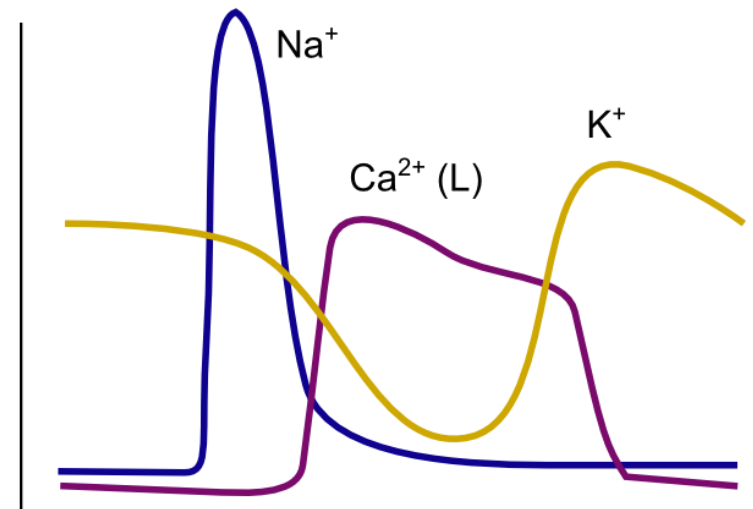
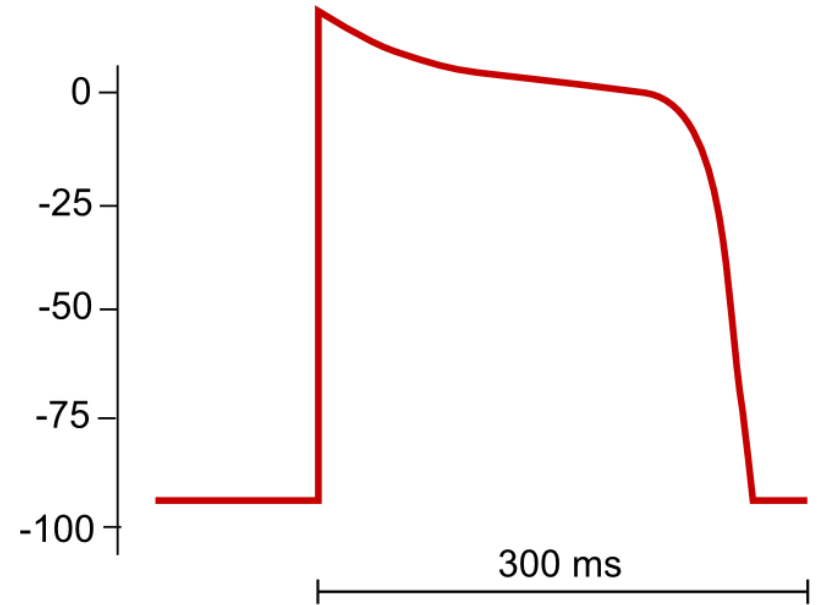
Длительная фаза абсолютной рефрактерности - делает невозможным повторные внеочередные систолы – экстрасистолы.

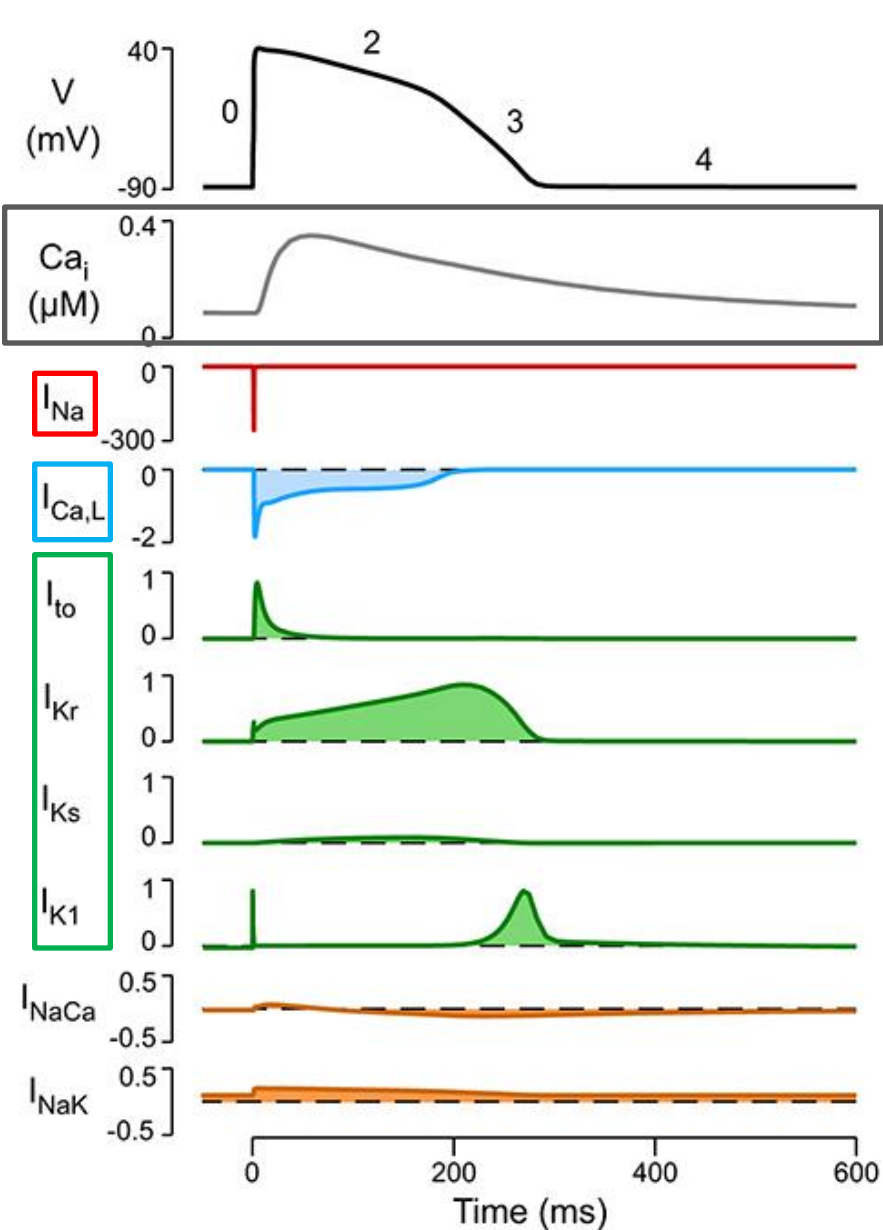


Pacemaker AP

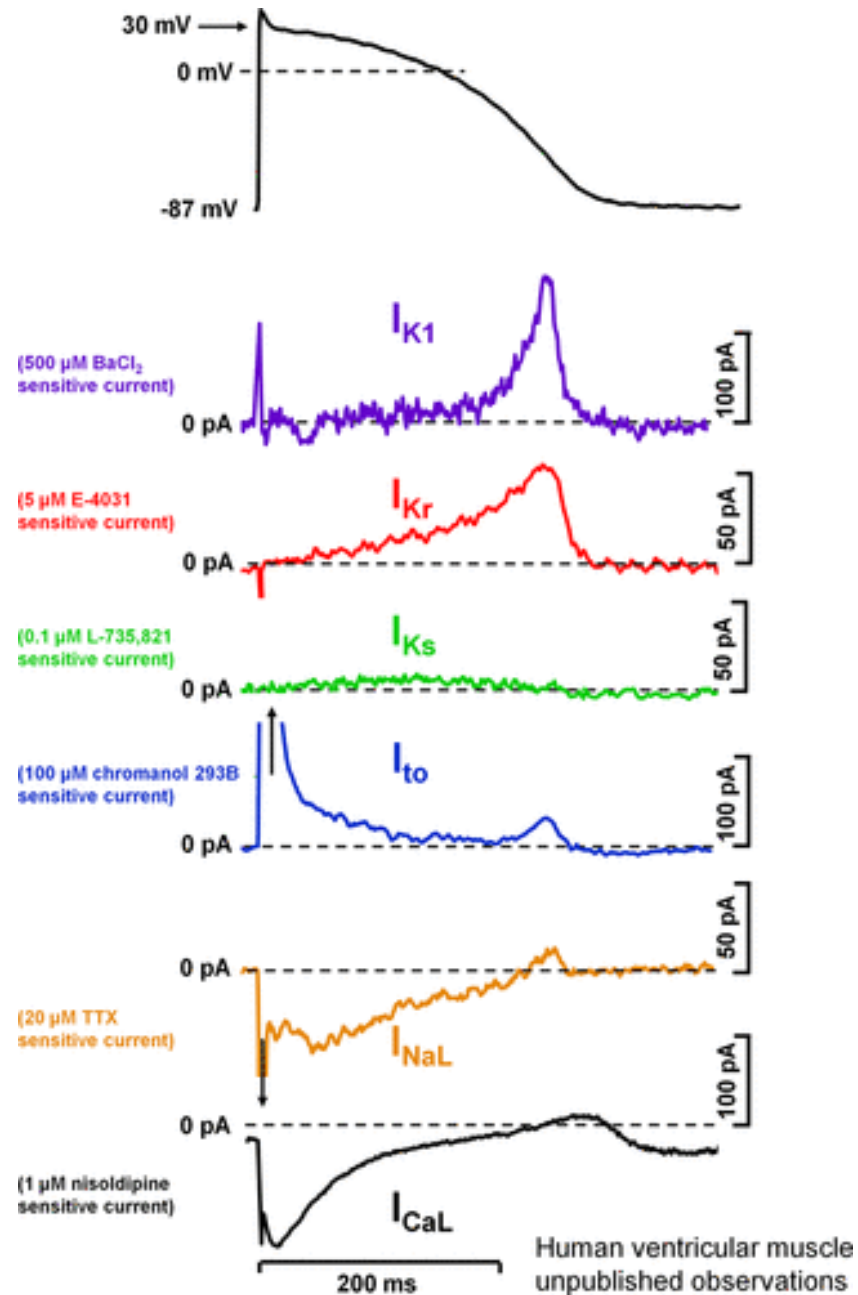


Ventricular AP





Trine Krogh-Madsen and David J Christini Quantitative description of cardiac action potentials // Modeling and Simulating Cardiac Electrical Activity, 2020



András Varró et al., Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior // 2021 <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2019>

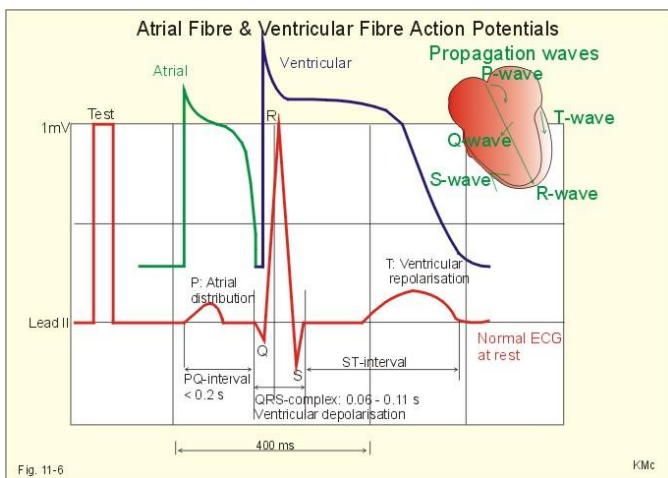
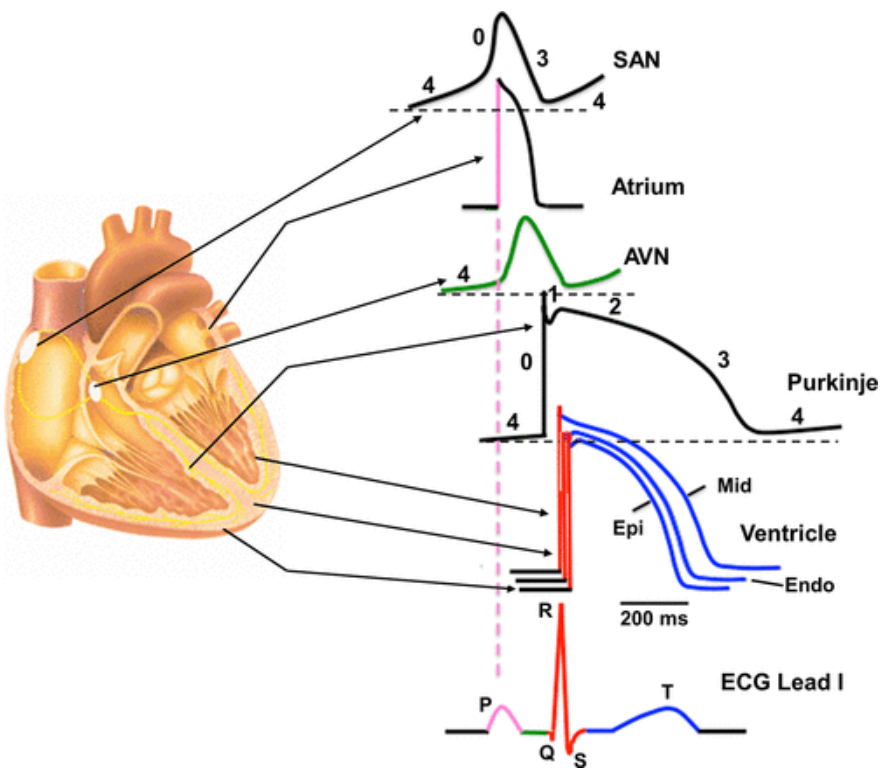
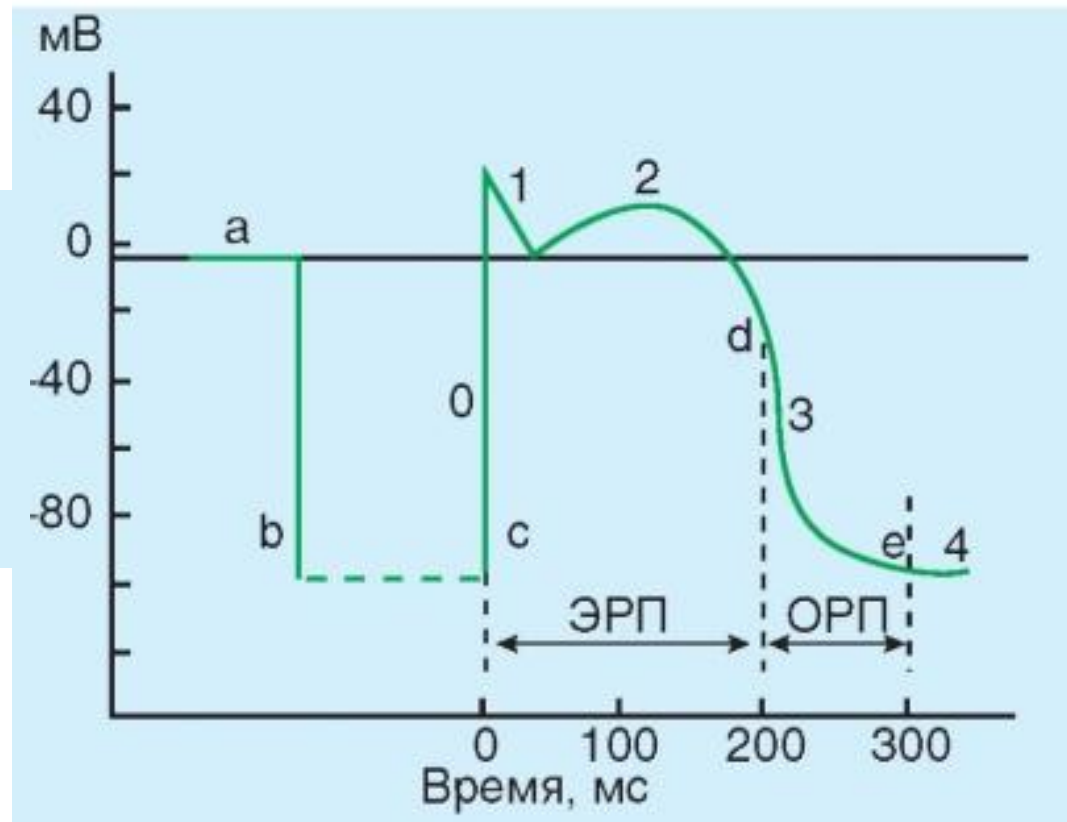
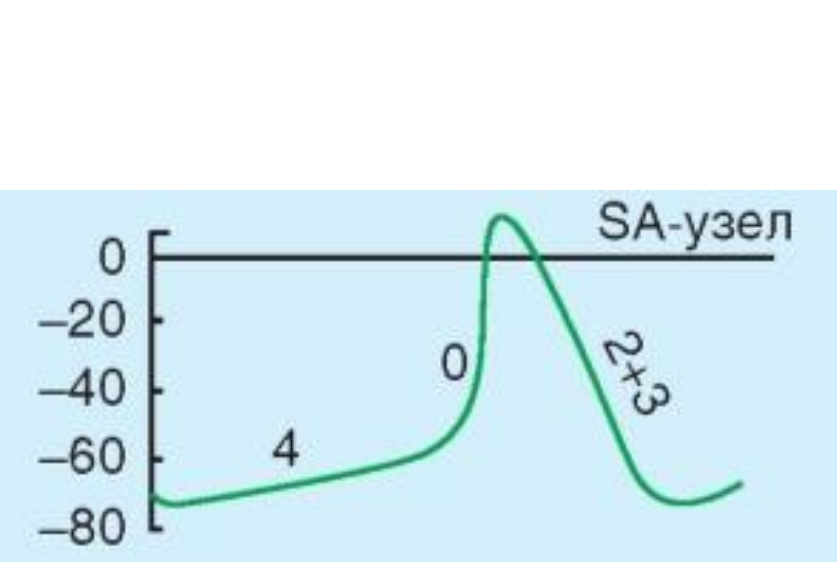


Fig. 11-6

KMc

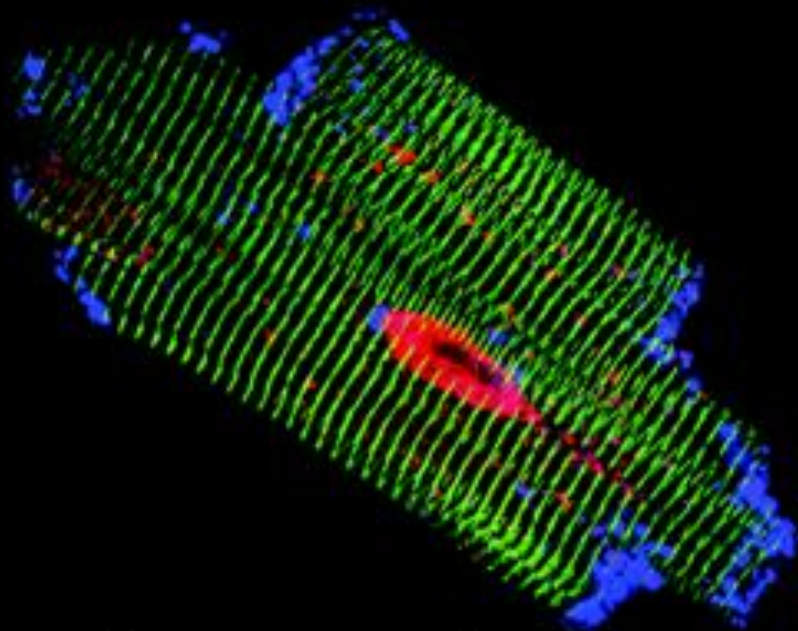
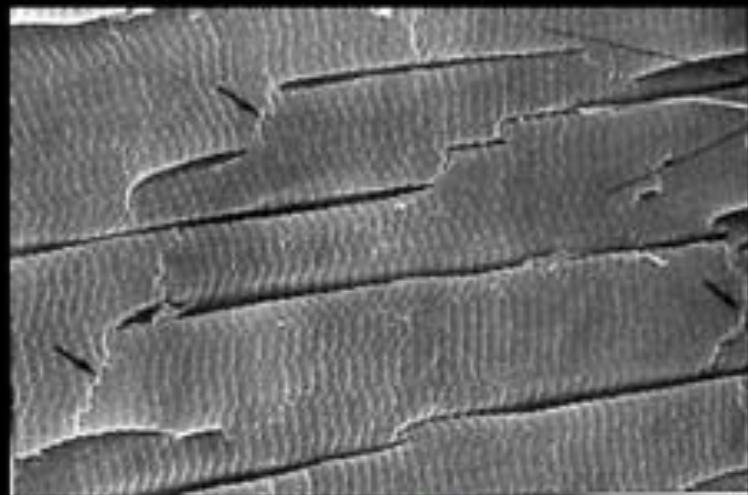
	Atrium	Purkinje fiber	Ventricle	
	50 mV	50 mV	50 mV	
				inhibition ↓ activation ↑
Ionic currents				Pharmacology
I_{Na} (CaM) (CaMKII ↑)	Nav 1.8 ? Nav 1.5 Nav 2.1 function?	Nav 1.5 Nav 2.1 function?	Nav 1.5 Nav 2.1 function?	A-803467 ↓ (Nav 1.8) TTX ↓ Lidocaine ↓ ATX ↑
I_{CaL} (β1/cAMP/PKA ↑) (CaMKII ↑) (Endothelin ↓)	Cav 1.2	Cav 1.2	Cav 1.2	Nifedipine ↓, Nisoldipine ↓ Verapamil ↓, Diltiazem ↓ Bay-K 8644 ↑
I_{CaT}	Cav 3.1	Cav 3.2	Cav 3.2	Mibefradil ↓ Ni ²⁺ ↓
I_f (β1/cAMP/PKA ↑)	function ? HCN1 HCN4	HCN4	function ? HCN4	Cs ⁺ ↓, Ivabradine ↓
I_{to} (α1/PKC ↓) (β1/cAMP/PKA ↓) (CaMKII ↑)	Kv 4.3 Kv 1.7 ? Kv 3.4	Kv 4.3 Kv 3.4 Kv 1.4	Kv 4.3 Kv 1.4	4-AP (mM range) ↓ Phrixotoxin ↓ Nicotine ↓, Chromanol ↓ NS5806 ↑
I_{Kur} (α1/PKC ↓) (β1/cAMP/PKA ↑)	Kv 1.5	Kv 1.5	I_{Kur} function ?	4-AP (μM range) ↓ XEN-D0101/D0103 ↓ AVE-0118 ↓
I_{Kr} (α1/PKC ↓) (β1/cAMP/PKA ↓) (Endothelin ↓)	Kv 11.1 (hERG)	Kv 11.1 (hERG)	Kv 11.1 (hERG)	Dofetilide ↓, E-4031 ↓ Sotalol ↓, NS1643 ↑ HW-0168 ↑, PD 307243 ↑
I_{Ks} (β1/cAMP/PKA ↑) (Progesterone ↑) (PKC ↑ short) (PKC ↓ long)	Kv 7.1 (KvLQT1)	Kv 7.1 (KvLQT1)	Kv 7.1 (KvLQT1)	HMR-1556 ↓, Chromanol ↓ L-735,821 ↓, L-364,373 ↑
I_{K1} (α1/PKC ↓) (β1/cAMP/PKA ↓)	Kir 2.1, 2.2, 2.3, TASK-1, TWIK-1	Kir 2.1, 2.2, 2.3, TASK-1, TWIK-1	Kir 2.1, 2.2, 2.3, TASK-1, TWIK-1	
I_{KAch} (ACh/Adeno ↑)	Kir 3.1, 3.4	Kir 3.1, 3.4	Kir 3.4	Ba ²⁺ ↓, PA-6 ↓
I_{KCa} (SK2) (CaMKII ↑) (PKA ↑)	(in atrial fibrillation ↑)	?	?	Tertiapin ↓ NIP-142 ↓
				Apamin ↓ NS-8593 ↓ ICAGEN ↓

Атипичные
кардиомиоциты
боле возбудимы чем
клетки рабочего
миокарда

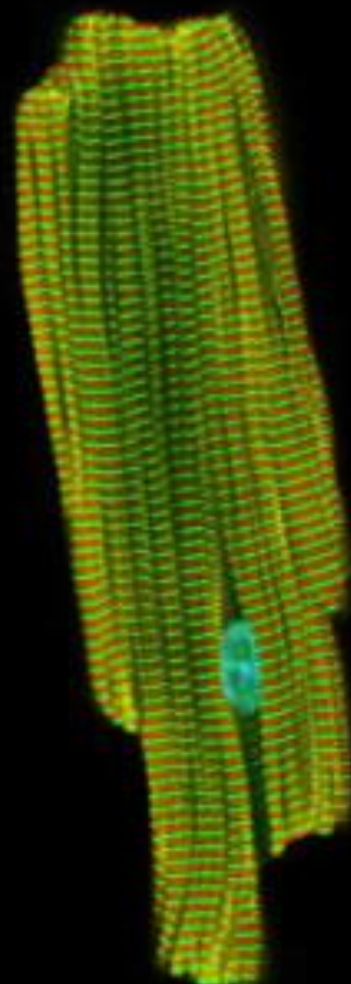


Как выглядит кардиомиоцит?

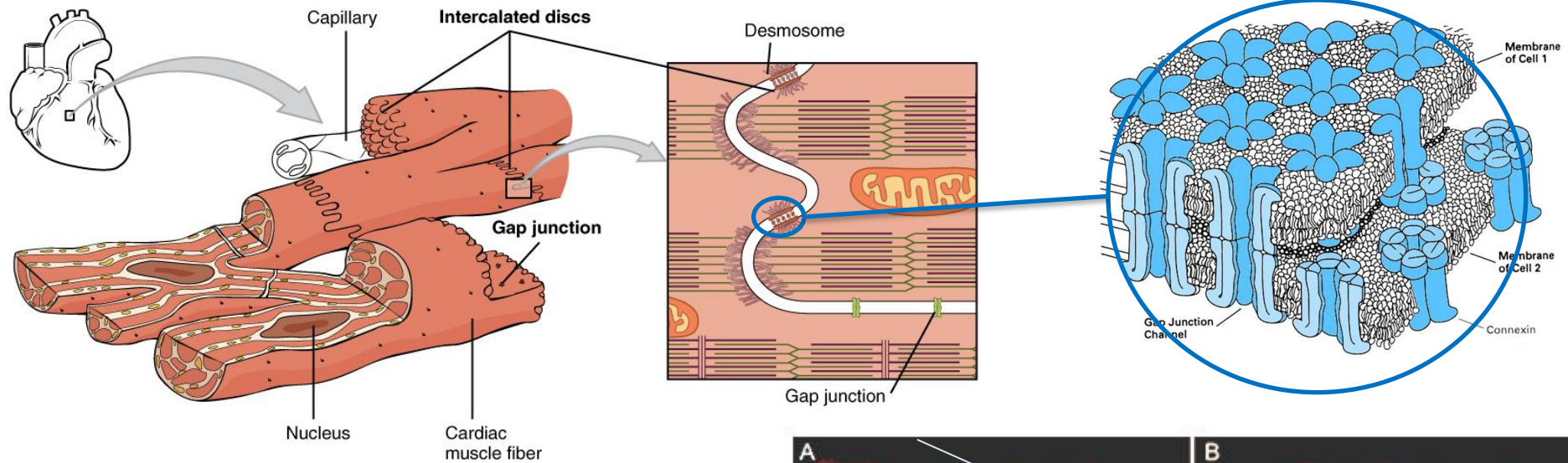
Кардиомиоциты в ткани (СЭМ)



Окраска на альфа-актинин

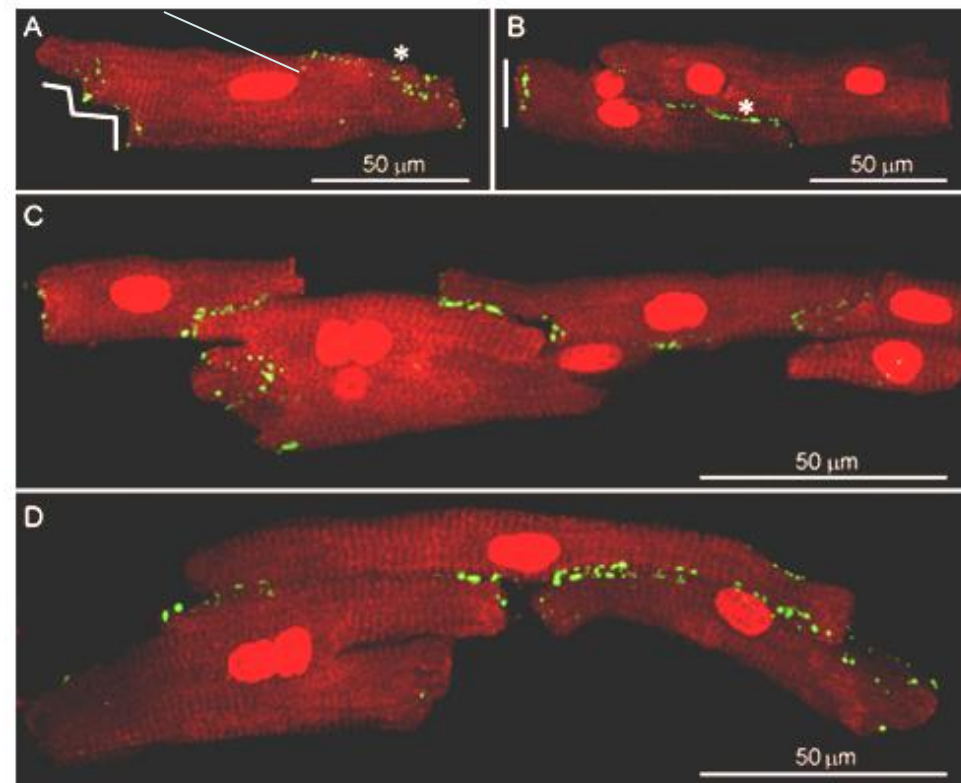


Окраска на актин и миозин



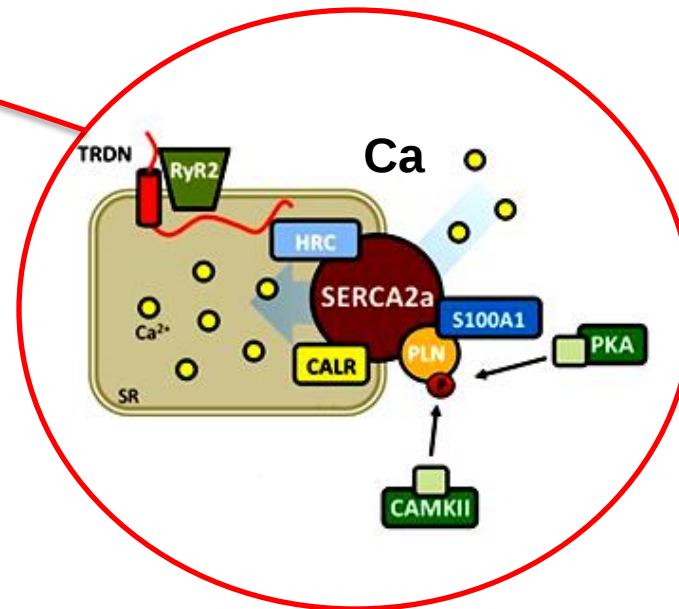
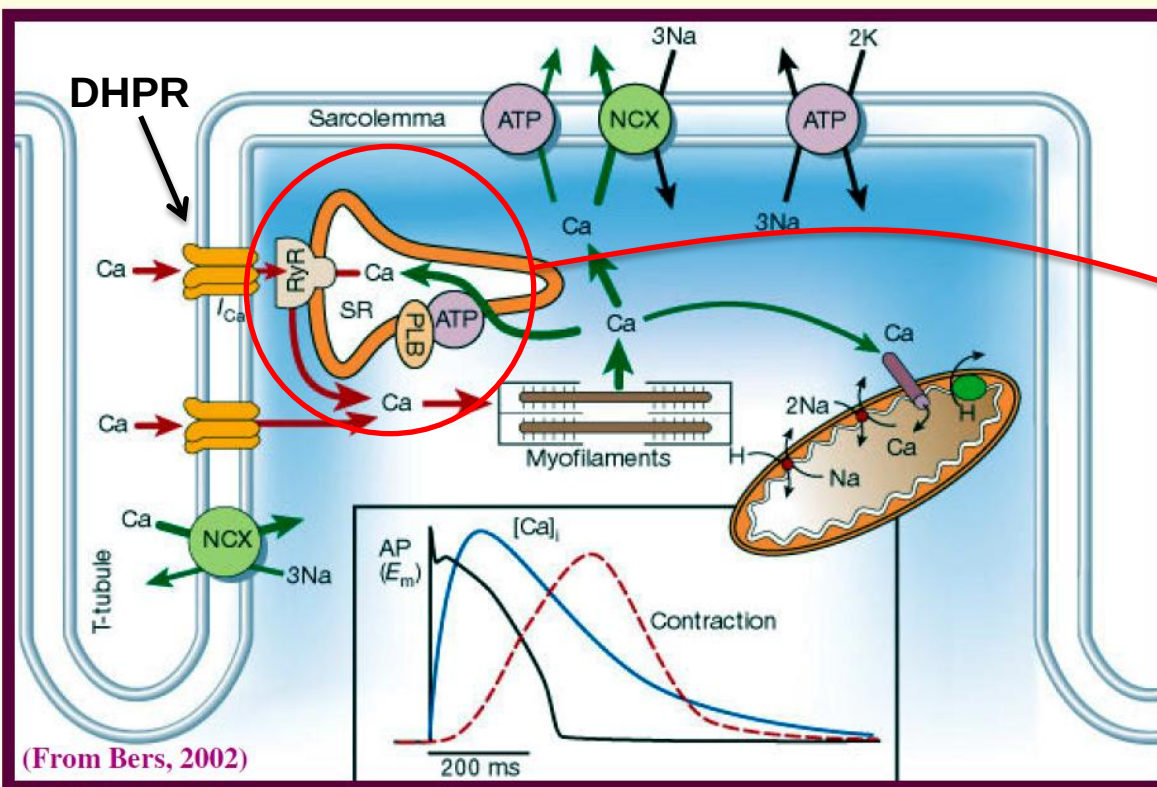
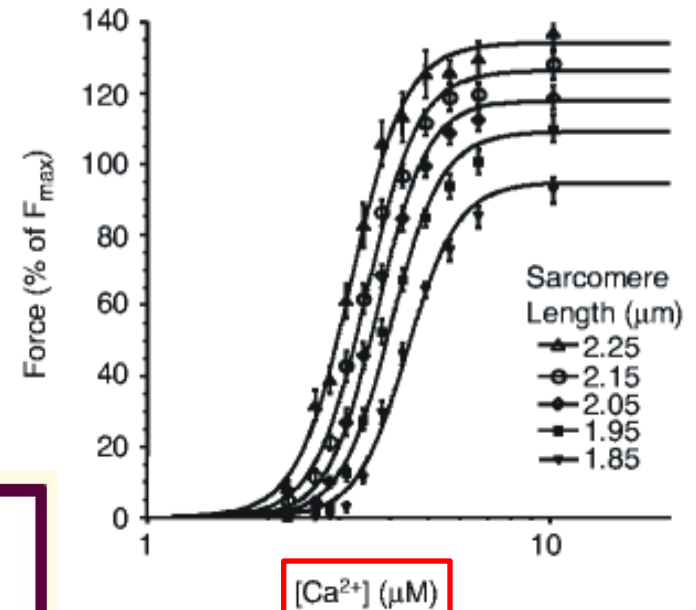
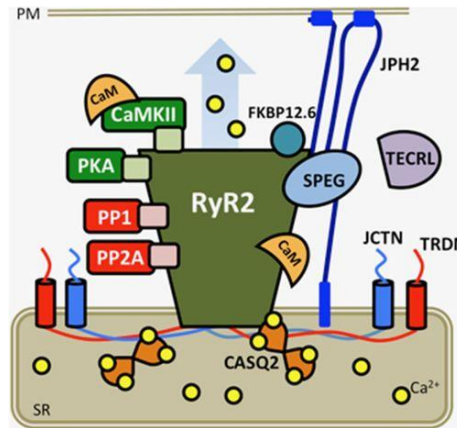
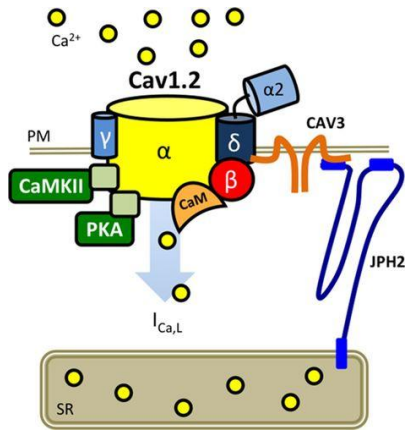
Щелевые контакты в миокарде

(функциональный синцитий -
закон “Все или ничего”)



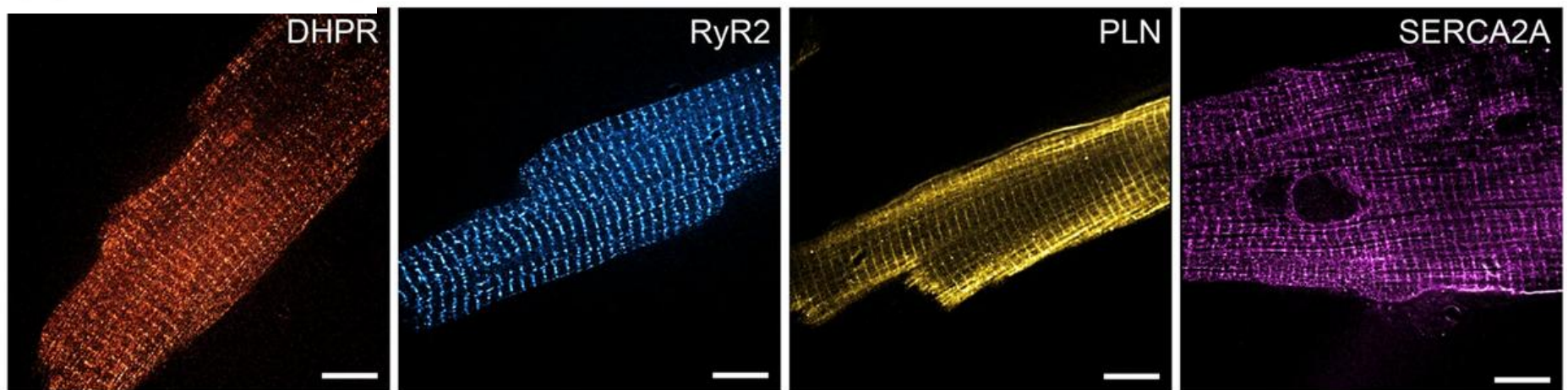
Nicholas J. Severs et al, 2008

Триггерный эффект внеклеточного кальция

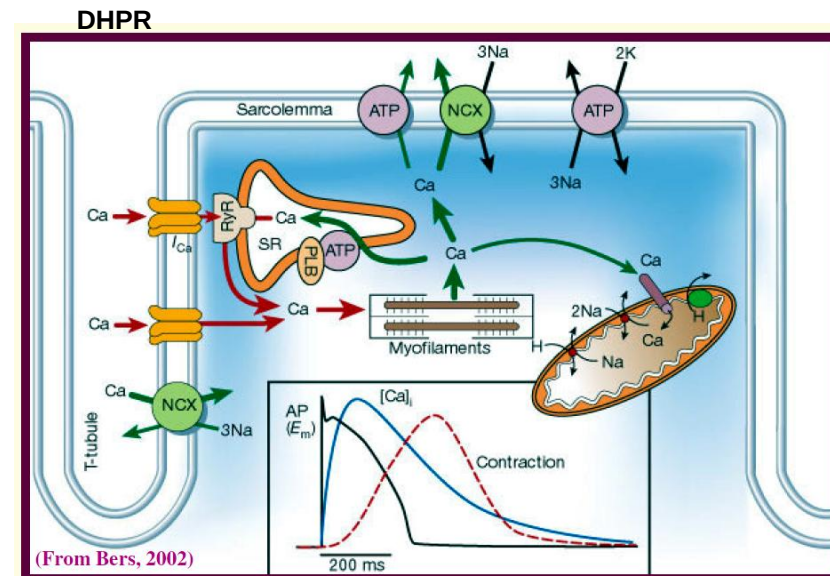
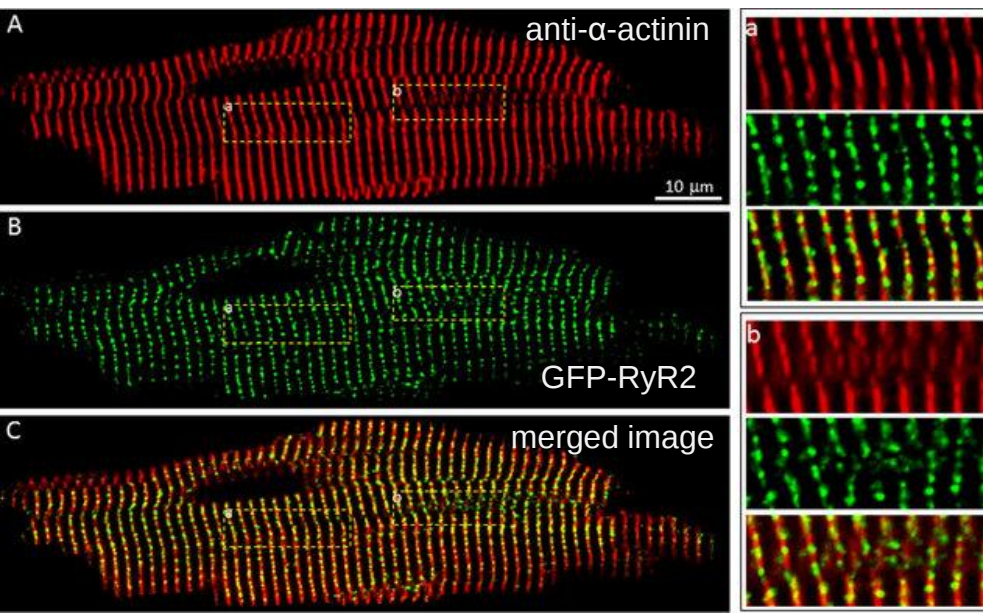


(From Bers, 2002)

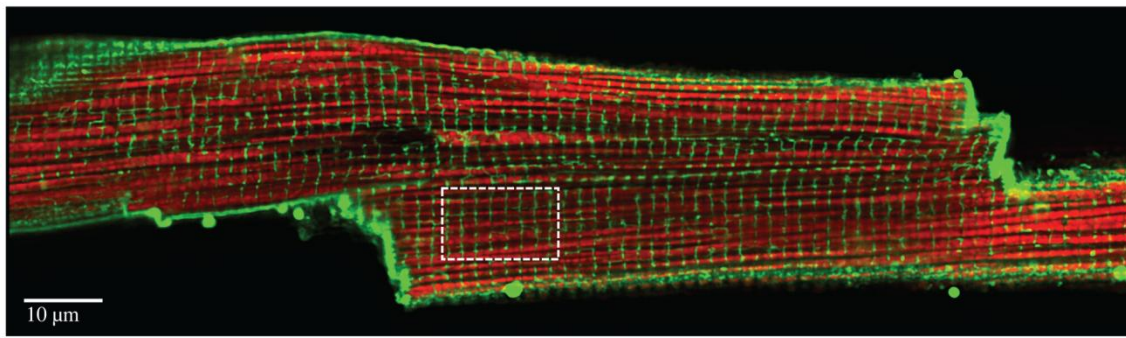
dSTORM microscopy
(x,y resolution ~20nm)



Co-localization of GFP-RyR2 clusters with the Z-Line zone.

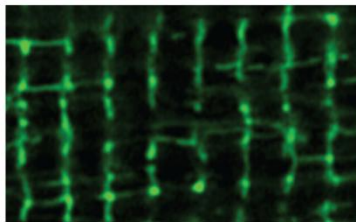


(a)



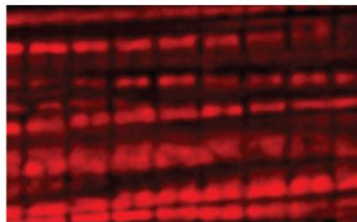
Ontogeny of cardiomyocytes:
ultrastructure optimization
to meet the demand for tight communication
in excitation–contraction coupling
and energy transfer. R Birkedal et al.
2022
<https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0321>

(b)



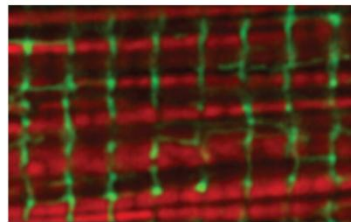
t-tubules
(CellMask)

(c)

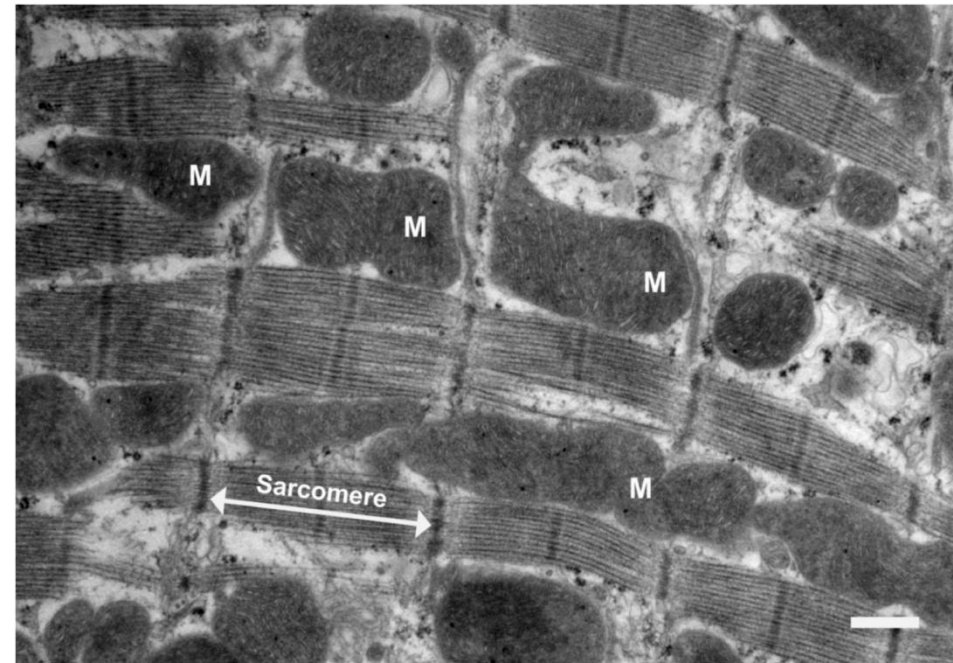
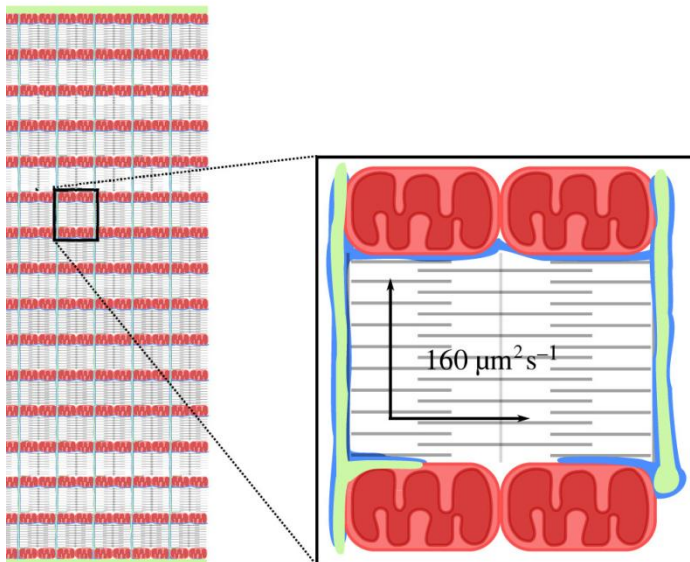


mitochondria
(MitoTracker)

(d)



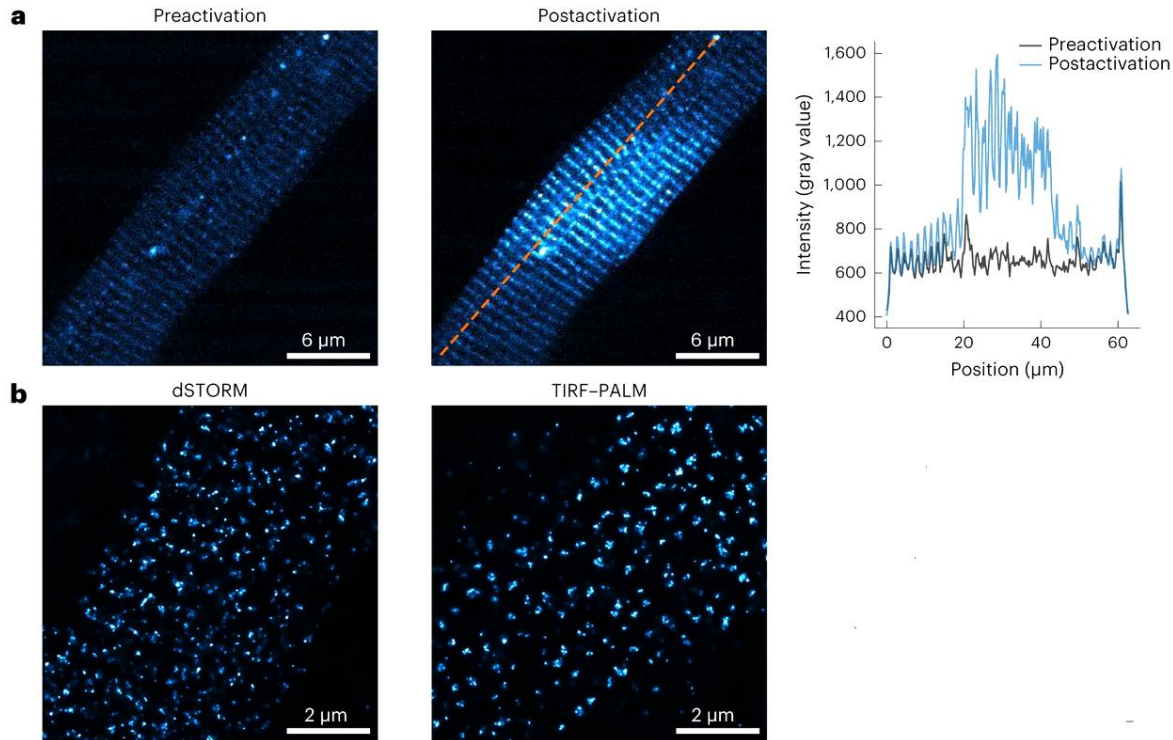
merge



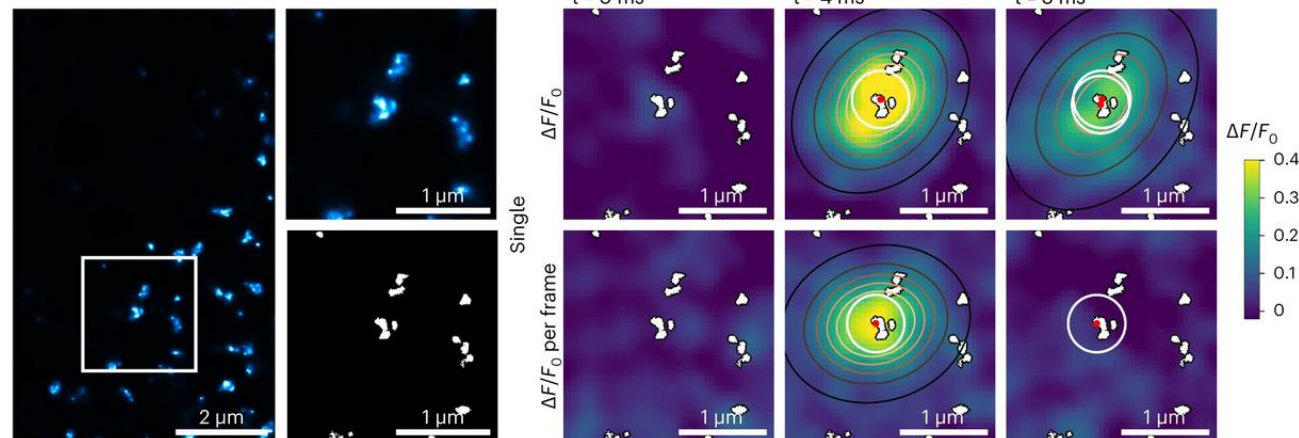
RyR photoactivation

Live-cell photoactivated localization microscopy correlates nanoscale ryanodine receptor configuration to calcium sparks in cardiomyocytes.

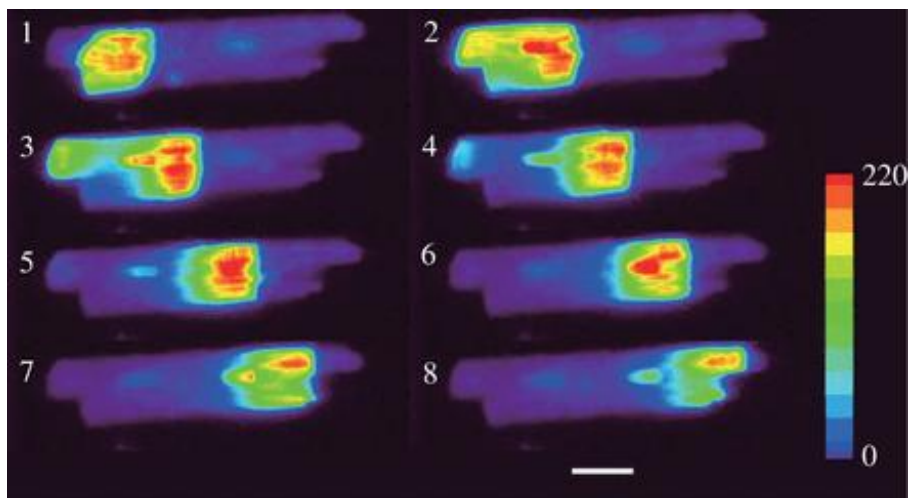
Yufeng Hou, et al. *Nature Cardiovascular Research* volume 2, pages 251–267 (2023)



Super-resolution RyR images obtained by fixed-cell surface dSTORM (left) and live-cell TIRF-PALM (middle)



Кальциевые волны в кардиомиоцитах



Xi Chen et al, 2016

